



Por un niño sano  
en un mundo mejor

# Archivos Argentinos de Pediatría

Publicación oficial de la Sociedad Argentina de Pediatría

ISSN 0325-0075

## Editorial

106 La práctica médica en la era tecnológica

*J. M. Ceriani Cernadas*

## Comentario

108 El rol del pediatra internista coordinando el cuidado del paciente complejo

*S. Rodríguez*

## Artículos originales

110 Cuidado psicosocial en Hematología Pediátrica en hospitales públicos en Argentina

*D. Farberman, et al.*

118 Sobrecarga hídrica y falla renal en niños con sepsis grave y shock séptico: un estudio de cohortes

*O. E. Naveda Romero, et al.*

125 ¿Puede usarse el receptor soluble de transferrina para diagnosticar anemia ferropénica y evaluar la respuesta al hierro en lactantes con desnutrición aguda moderada?

*B. Büyükkaragöz, et al.*

133 La deficiencia de vitamina D y la resistencia a la insulina como factores de riesgo de dislipidemia en niños obesos

*M. Erol, et al.*

140 Síntomas depresivos en familiares cuidadores de recién nacidos en una Unidad de Cuidado Intensivo Neonatal y factores asociados

*J. L. Alvarado Socarrás, et al.*

148 Comparación del incremento del perímetro abdominal con la prueba de hidrógeno espirado como predictor clínico de intolerancia a la lactosa

*C. A. Zapata-Castilleja, et al.*

## Comunicaciones breves

155 Factores de riesgo asociados al consumo de tabaco, alcohol y otras drogas en adolescentes escolarizados de tres ciudades de Argentina

*P. Morello, et al.*

160 Meningitis neumocócica en Cantabria (España) en la era de las vacunas conjugadas antineumocócicas (2001-2015)

*E. González-Escartín, et al.*

165 Correlación clínico-radiológica del síndrome del cascanueces: Experiencia en un solo centro

*A. Taktak, et al.*

168 Aclaración

## Artículos especiales

169 Prevención de la obesidad infantil: aportes desde las ciencias sociales para la intervención

*M. Lamarque, et al.*

175 Insuficiencia hepática aguda neonatal: un desafío diagnóstico

*M. Ciocca, et al.*

181 Adaptación transcultural del cuestionario de transición a la atención médica del adulto al castellano argentino

*C. L. De Cunto, et al.*

## Actualización

188 Tiempo de clampeo del cordón umbilical en recién nacidos de término

*J. M. Ceriani Cernadas*

Presentación de casos clínicos (versión electrónica)  
e82-e130

## Pediatría práctica

195 Revelación del diagnóstico de virus de la inmunodeficiencia humana a niños y adolescentes afectados por él y a sus cuidadores

*A. Malanca, et al.*

## Educación médica

200 Experiencia docente en la enseñanza de investigación en estudiantes de Medicina de la materia Pediatría

*A. Eymann, et al.*

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

205 Consenso para el uso adecuado de antibióticos en el niño menor de 36 meses con fiebre sin foco de infección evidente. Resumen ejecutivo

Coordinación: *M. Bruno, et al.*

## ¿Cuál es su diagnóstico?

207 Larva migrans visceral (toxocariasis pulmonar)

*Olga I. Saltarelli, et al.*

## Correo de la SAP (versión electrónica)

e131 Trabajos seleccionados: resúmenes y comentarios

## Archivos hace 75 años (versión electrónica)

e137 Tratamiento hormonal de la hipertrofia del timo en el lactante

*C. A. Urquijo*

## Cartas al editor (versión electrónica)

e144-e145

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-Tesorera*

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](mailto:publicaciones@sap.org.ar) • Internet: <http://www.sap.org.ar>

**Suscripciones:** Anual individual (socios): \$ 400. Instituciones: \$ 1200.

*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

- 106 **La práctica médica en la era tecnológica**  
*José M. Ceriani Cernadas*

## Comentario

- 108 **El rol del pediatra internista coordinando el cuidado del paciente complejo**  
*Susana Rodríguez*

## Artículos originales

- 110 **Cuidado psicosocial en Hematooncología Pediátrica en hospitales públicos en Argentina**  
*Déborá Farberman, Teresa Méndez, Leticia García, Lucía Salvoia y Silvia Otarola*
- 118 **Sobrecarga hídrica y falla renal en niños con sepsis grave y shock séptico: un estudio de cohortes**  
*Omar E. Naveda Romero y Andrea F. Naveda Meléndez*
- 125 **¿Puede usarse el receptor soluble de transferrina para diagnosticar anemia ferropénica y evaluar la respuesta al hierro en lactantes con desnutrición aguda moderada?**  
*Bahar Büyükkaragöz, Necat A. Akgun, Ayse D. Bulus, Sultan Durmus Aydogdu y Cengiz Bal*
- 133 **La deficiencia de vitamina D y la resistencia a la insulina como factores de riesgo de dislipidemia en niños obesos**  
*Meltem Erol, Özlem Bostan Gayret, Şahin Hamilçikan, Emrah Can y Özgül Yiğit*
- 140 **Síntomas depresivos en familiares cuidadores de recién nacidos en una Unidad de Cuidado Intensivo Neonatal y factores asociados**  
*Jorge L. Alvarado Socarrás, Edna M. Gamboa-Delgado, Silvoia Trujillo Cáceres y Sandra Rodríguez Forero*
- 148 **Comparación del incremento del perímetro abdominal con la prueba de hidrógeno espirado como predictor clínico de intolerancia a la lactosa**  
*Carlos A. Zapata-Castilleja, Fernando F. Montes-Tapia, Consuelo Treviño-Garza, María C. Martínez-Cobos, Jesús García-Cantú, Vincenzo Arenas-Fabrizi, Norma de la O-Escamilla y Manuel de la O-Cavazos*

## Comunicaciones breves

- 155 **Factores de riesgo asociados al consumo de tabaco, alcohol y otras drogas en adolescentes escolarizados de tres ciudades de Argentina**  
*Paola Morello, Adriana Pérez, Lorena Peña, Sandra N. Braun, Christy Kollath-Cattano, James F. Thrasher, James Sargent y Raúl Mejía*
- 160 **Meningitis neumocócica en Cantabria (España) en la era de las vacunas conjugadas antineumocócicas (2001-2015)**  
*Esther González-Escartín, Itziar Angulo López, Elsa Ots Ruiz, Luis Martínez-Martínez y María J. Cabero Pérez*
- 165 **Correlación clínico-radiológica del síndrome del cascanueces: Experiencia en un solo centro**  
*Aysel Taktak, Tulin Hakan Demirkan, Banu Acar, Gökçe Gür, Adem Köksoy, Nermin Uncu, Fatma Ş. Çaycı y Nilgün Çakar*

## 168 Aclaración

## Artículos especiales

- 169 **Prevención de la obesidad infantil: aportes desde las ciencias sociales para la intervención**  
*Muriel Lamarque y Alicia B. Orden*
- 175 **Insuficiencia hepática aguda neonatal: un desafío diagnóstico**  
*Mirta Ciocca y Fernando Álvarez*
- 181 **Adaptación transcultural del cuestionario de transición a la atención médica del adulto al castellano argentino**  
*Carmen L. De Cunto, Alfredo Eymann, M. de los Ángeles Britos, Florencia González, Mariana Roizen, M. de las Mercedes Rodríguez Celin y Enrique Soriano Guppy*

## Actualización

- 188 **Tiempo de clampeo del cordón umbilical en recién nacidos de término**  
*José M. Ceriani Cernadas*

## Presentación de casos clínicos (versión electrónica) e82-e130

## Pediatría práctica

- 195 **Revelación del diagnóstico de virus de la inmunodeficiencia humana a niños y adolescentes afectados por él y a sus cuidadores**  
*Adriana Malanca, Irene Foradori, Erica Stankieoich, Hugo Pandullo y Marcelo Losso*

## Educación médica

- 200 **Experiencia docente en la enseñanza de investigación en estudiantes de Medicina de la materia Pediatría**  
*Alfredo Eymann, Lucía Perez, Julio Busaniche, Nicolás Cacchiarelli, Clara Ceriani Cernadas y Carlos Wahren*

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

- 205 **Consenso para el uso adecuado de antibióticos en el niño menor de 36 meses con fiebre sin foco de infección evidente. Resumen ejecutivo**  
Coordinación: *Miriam Bruno y Alejandro Ellis*

## ¿Cuál es su diagnóstico?

- 207 **Larva migrans visceral (toxocariasis pulmonar)**  
*Olga I. Saltarelli, Marta M. Eilert, Nora Luedicke y Alejandra Gaiano*

## Correo de la SAP (versión electrónica)

- e131 **Trabajos seleccionados: resúmenes y comentarios**

## Archivos hace 75 años (versión electrónica)

- e137 **Tratamiento hormonal de la hipertrofia del timo en el lactante**  
*Carlos A. Urquijo*

## Cartas al editor (versión electrónica)

- e144-e145

## Editorial (full text in e-version)

### 106 Medical practice in the technological age

*José M. Ceriani Cernadas*

## Comment (full text in e-version)

### 108 The role of pediatric hospitalists in coordinating the care provided to children with medical complexity

*Susana Rodríguez*

## Original articles (full text in e-version)

### 110 Psychosocial care in the Department of Pediatric Hematology and Oncology of public hospitals in Argentina

*Débora Farberman, Teresa Méndez, Leticia García, Lucía Salvoia and Silvia Otarola*

### 118 Fluid overload and kidney failure in children with severe sepsis and septic shock: A cohort study

*Omar E. Naveda Romero and Andrea F. Naveda Meléndez*

### 125 Can soluble transferrin receptor be used in diagnosing iron deficiency anemia and assessing iron response in infants with moderate acute malnutrition?

*Bahar Büyükkaragöz, Necat A. Akgun, Ayse D. Bulus, Sultan Durmus Aydogdu and Cengiz Bal*

### 133 Vitamin D deficiency and insulin resistance as risk factors for dyslipidemia in obese children

*Meltem Erol, Özlem Bostan Gayret, Şahin Hamilçikan, Emrah Can and Özgül Yiğit*

### 140 Depressive symptoms and associated factors in caregivers of newborn infants hospitalized in a neonatal intensive care unit

*Jorge L. Alvarado Socarrás, Edna M. Gamboa-Delgado, Silvia Trujillo Cáceres and Sandra Rodríguez Forero*

### 148 Comparison of an increased waist circumference with a positive hydrogen breath test as a clinical predictor of lactose intolerance

*Carlos A. Zapata-Castilleja, Fernando F. Montes-Tapia, Consuelo Treviño-Garza, María C. Martínez-Cobos, Jesús García-Cantú, Vincenzo Arenas-Fabbri, Norma de la O-Escamilla and Manuel de la O-Cavazos*

## Brief reports (full text in e-version)

### 155 Risk factors associated with tobacco, alcohol and drug use among adolescents attending secondary school in three cities from Argentina

*Paola Morello, Adriana Pérez, Lorena Peña, Sandra N. Braun, Christy Kollath-Cattano, James F. Thrasher, James Sargent and Raúl Mejía*

### 160 Pneumococcal meningitis in Cantabria (Spain) in the pneumococcal conjugate vaccine era (2001-2015)

*Esther González-Escartín, Itziar Angulo López, Elsa Ots Ruiz, Luis Martínez-Martínez and María J. Cabero Pérez*

### 165 Clinico-radiological correlation of nutcracker syndrome: a single centre experience

*Aysel Taktak, Tulin Hakan Demirkan, Banu Acar, Gökçe Gür, Adem Köksoy, Nermin Uncu, Fatma Ş. Çaycı and Nilgün Çakar*

### 168 Clarification

## Special articles (full text in e-version)

### 169 Preventing childhood obesity: Contributions from the social sciences to intervention

*Muriel Lamarque and Alicia B. Orden*

### 175 Neonatal acute liver failure: a diagnosis challenge

*Mirta Ciocca and Fernando Álvarez*

### 181 Cross-cultural adaptation of the Transition Readiness Assessment Questionnaire to Argentinian Spanish

*Carmen L. De Cunto, Alfredo Eymann, M. de los Ángeles Britos, Florencia González, Mariana Roizen, M. de las Mercedes Rodríguez Celin and Enrique Soriano Guppy*

## Review (full text in e-version)

### 188 Timing of umbilical cord clamping of term infants

*José M. Ceriani Cernadas*

## Case reports

e82-e130

## Practical pediatrics

### 195 Disclosure of human immunodeficiency virus diagnosis in children and adolescents affected by it and their caregivers

*Adriana Malanca, Irene Foradori, Erica Stankiewicz, Hugo Pandullo and Marcelo Losso*

## Medical education

### 200 Training students on research, while studying Pediatrics in the School of Medicine. Teaching experience

*Alfredo Eymann, Lucía Perez, Julio Busaniche, Nicolás Cacchiarelli, Clara Ceriani Cernadas and Carlos Wahren*

## Sociedad Argentina de Pediatría Commissions, Committes and Working Groups

### 205 Consensus for the proper use of antibiotics in children under 36 months with fever without source of infection. Executive summary

*Coordination: Miriam Bruno and Alejandro Ellis*

## What is your diagnosis?

### 207 Visceral larva migrans (pulmonary toxocariasis)

*Olga I. Saltarelli, Marta M. Eilert, Nora Luedicke and Alejandra Gaiano*

## Selected papers from current literature

### e131 Abstracts and commentaries

## Archivos 75 years ago

### e137 Hormonal treatment of thymic hypertrophy in infants

*Carlos A. Urquijo*

## Letters

e144-e145



## La práctica médica en la era tecnológica

### *Medical practice in the technological age*

El siglo 20 fue testigo de múltiples acontecimientos; algunos conmovieron al mundo, como las dos tremendas guerras con sus graves consecuencias, otros fueron beneficiosos para la humanidad y crecieron a medida que los años transcurrían. Entre varios progresos, los avances en las ciencias se destacaron notablemente y asombraron al mundo como nunca antes había sucedido.

Esos avances ocurrieron en todas las ciencias e impactaron mucho en el quehacer de múltiples disciplinas. Entre ellas, sobresalieron las ciencias médicas que desde fines del siglo XIX y principios del siglo XX, fueron mejorando sin pausa el cuidado de la salud en la población.

El progreso de la ciencia transitó a través de su camino habitual, que se caracteriza por el notable esfuerzo y compromiso de muchos investigadores que dedicaron gran parte de sus vidas a esa ardua tarea. Aun con sus muy limitados recursos, grandes personas dejaron a la humanidad enormes beneficios a través de sus admirables descubrimientos, como Pasteur, Koch, Fleming, entre muchos otros. Asimismo, en nuestro país tuvimos excepcionales ejemplos en investigación médica, como Houssay, Braun Menéndez, Leloir y Milstein, reconocidos universalmente.

Sin embargo, el mundo fue cambiando marcadamente a partir del fin de la segunda guerra mundial y eso repercutió en todos los aspectos de nuestras vidas, y por supuesto en la medicina. El progreso científico creció cada vez más, pero ya no estaba solo, porque progresivamente apareció el apabullante y continuo crecimiento de la tecnología.

Ciertamente, hay ahora más científicos de gran nivel y más ciencia que en ninguna otra época, pero también es cierto que nunca como ahora ha habido tantos problemas y deterioros en la atención médica, derivados a mi criterio, de la negativa influencia del lado oscuro de la tecnología, sumado a la persistente mercantilización de la medicina.

No hay ninguna duda que el desarrollo de la técnica ha sido, y aún lo es, de enorme importancia y está muy presente en los múltiples e impresionantes logros de la medicina. Por lo tanto, es necesario entender que las críticas se deben en especial a su uso inadecuado y no a la tecnología en sí misma. Lamentablemente, esta

acción ha ido generando múltiples perjuicios y deterioros en la profesión médica y por lo tanto en el cuidado de los pacientes.

Karl Jaspers (filósofo y médico) lo señaló así hace ya 50 años: *“En la Medicina moderna, todo parecería estar en el mejor de los órdenes. Día a día se logran grandes resultados en muchos pacientes. Pero lo asombroso es que, en los enfermos y en los médicos aumenta la insatisfacción”*.<sup>1</sup>

Varios aspectos están en juego en la decadencia de nuestra práctica médica en la era tecnológica, en especial los cambios en la actitud de los médicos frente a sus pacientes, que difieren notablemente de los atributos éticos que rigen a nuestra profesión.

De aquella medicina al lado de “la cama del paciente” o en la consulta placentera, donde el médico atendía sin prisa y con empatía y así conocía al paciente tanto en sus sufrimientos como en sus deseos, se transformó en una medicina sometida a los “éxitos” tecnológicos y al mercantilismo. Esto motivó, entre otras, que los médicos fuéramos cada vez más insensibles, que pasivamente aceptáramos el escaso tiempo en la consulta, y que por la ambición del mercado fuéramos perdiendo nuestra dignidad.

¿De qué forma el inadecuado empleo de la tecnología contribuyó al franco deterioro en la atención médica? Muchos factores intervienen en este proceso; solo manifestaré los que creo son más alarmantes en el deterioro de nuestra profesión.

Los cambios sociológicos de la era técnica han ido diluyendo la “figura” del médico al someterse a la tecnología en vez de controlarla, con la suposición que nos lleva a una medicina “más exacta”, justo lo opuesto a la realidad, donde es evidente que está dominada por la incertidumbre. El creer que la tecnología es un “elixir mágico” motiva que se la utilice en forma errónea y entonces gradualmente, el médico se ve acosado por los factores externos, pasa a ser un técnico, y va perdiendo los ideales de la medicina. El mayor problema es que no se pierden solo los aspectos científicos, sino también los humanísticos, por lo cual el médico ante el alud de las nuevas técnicas y su inadecuado uso, llegará progresivamente a la indiferencia y al “alejamiento” de sus pacientes.

Sin duda, la mayor parte del mal uso de la tecnología es la utilización inadecuada de los

métodos diagnósticos, que se debe, entre otros motivos, al menor tiempo de la consulta médica, a no escuchar al paciente, a creer que con la tecnología vamos hacia una medicina mejor y “más moderna”, y al creciente mercantilismo que “invadió” a la medicina. Respecto a la actitud de no escuchar al paciente, Willian Osler dejó esta memorable frase: “Escuchen a sus pacientes, les estarán diciendo su diagnóstico”, un mensaje que a mi juicio, debería estar siempre presente en nuestro quehacer.

La suposición de que la técnica es buena porque es moderna, no tiene sustento alguno y es realmente una falacia, ya que los que así opinan no tienen en cuenta que para definir correctamente que una tecnología es moderna, es imprescindible que sus objetivos estén centrados en las necesidades de la gente, y no en la modernidad de sus procedimientos.

Asimismo, una de las mayores críticas actuales es la convicción de muchos profesionales que lo único que parece interesar en el desarrollo tecnológico, es alcanzar un fenómeno incansable y lucrativo. Esto es una inaceptable conducta en el cuidado de los pacientes, y es por lo tanto una acción moralmente inadmisibles. Asimismo, el excesivo lucro sumado a la enorme cantidad de estudios innecesarios, produce un marcado incremento de los costos en la asistencia, un problema extremadamente grave en la medicina actual.

Otro aspecto a señalar es que el incesante desarrollo tecnológico motiva que los médicos estén cada vez más sometidos a ese proceso, algo que con la extensa medicalización actual, genera en la gente la falsa ilusión de que a través de la técnica, la medicina solucionará todos sus problemas.

Anatole Broyard, destacado crítico y escritor norteamericano dejó un relato en su libro póstumo, *Ebrio de enfermedad* donde se observa lo que él cómo paciente terminal siente ante la enfermedad, que incluye algunos de los aspectos que hemos abordado: “La mecánica del diagnóstico es realizada fundamentalmente, en mi ignorante opinión, por técnicos. Los técnicos solo brindan el material en bruto. Los médicos ponen eso en un poema diagnóstico. Por lo tanto yo deseo un médico con sensibilidad. Para el médico típico, mi enfermedad es un incidente de rutina en sus rondas, mientras que para mí es la crisis de mi vida. Yo me sentiría mejor,

si por lo menos tengo un médico que percibe esta incongruencia”.<sup>2</sup>

A mi juicio, ante la presencia de actitudes inadecuadas, por intereses o ignorancia y por aquellos que solo buscan el lucro, estamos en una época donde muchos médicos honestos permanecen inermes y por lo tanto no bregan para producir un cambio que lleve a evitar los perjuicios del mal uso de la tecnología.

No hay dudas que la tecnología seguirá su rumbo y logrará muchos e importantes beneficios, pero al mismo tiempo, si persiste nuestra indiferencia, los problemas actuales continuarán y los pacientes seguirán siendo los perjudicados. Como moralmente no se pueden evitar los progresos tecnológicos, los médicos debemos vigilar y controlar “su posible éxito” y evitar su uso inadecuado.

Para finalizar, deo unas reflexiones que nos pueden ayudar a pensar sobre la conducta de nuestra profesión. El *Hasting Center de New York*, universalmente prestigioso centro de ética, emitió hace 20 años el documento “Las Metas de la Medicina”.<sup>3</sup> Estos son algunos párrafos:

**“Una medicina honorable, conduciendo su propia vida profesional”**

*“La medicina debería escuchar lo que las sociedades desean de ella y tratar de ser lo más solícita posible. Debería poseer su propia vida interior y trazar su curso, en común con la sociedad y en defensa de los pacientes. Pero, ese rumbo solo puede ser hallado si la medicina comienza por su propia historia y tradiciones, regresando una y otra vez adonde estaban sus ímpetus originales; el alivio de los que sufren y la búsqueda de la salud”.*

José María Ceriani Cernadas  
Editor

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2017.106>

Texto completo en inglés: <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2017.eng.106>

**Cómo citar:** Ceriani Cernadas JM. La práctica médica en la era tecnológica. *Arch Argent Pediatr* 2017;115(2):106-107.

**REFERENCIAS**

1. Jaspers J. La práctica médica en la era tecnológica. Barcelona: Gedisa; 1988.
2. Broyard A. *Ebrio de enfermedad*. Segovia: La uña rota; 1991.
3. Las metas de la medicina. “Mirando hacia adelante”. *The Hasting Center Report* 1996.

## Medical practice in the technological age

The 20<sup>th</sup> century has witnessed many events: some shocking the world, like the two World Wars and their dramatic consequences; others beneficial to humanity, advancing throughout the years. Amongst several developments, advances in the sciences have notably stood out and astonished the world like never before.

Those advances have occurred in all sciences and have greatly impacted the work of myriad disciplines. Standouts include medical sciences that from the end of the 19<sup>th</sup> century to the beginning of the 20<sup>th</sup> century improved health care for the population.

The progress of science has followed its usual path, which is characterized by the remarkable effort and commitment of many researchers who have dedicated much of their lives to this arduous task. Even with very limited resources, great people have left humanity with enormous benefits through admirable discoveries, including Pasteur, Koch, Fleming, among many others. Likewise, in Argentina, we have had exceptional examples of medical research, such as the universally renowned Houssay, Braun Menendez, Leloir, and Milstein.

However, the world was changing markedly by the end of World War II and that had an impact on every aspect of our lives, including medicine. Scientific progress became increasingly more important, but it was not alone: the overwhelming and continuous development of technology was by its side.

Certainly, there are more brilliant scientists and more science than at any other time, but it is also true that there have never been some many problems and decline in health care, derived, in my opinion, from the negative influence of the dark side of technology, in addition to the persistent commoditization of medicine.

Undoubtedly the development of technology has been, and still is, of enormous importance and is very present in the multiple and impressive achievements of medicine. Therefore, it is necessary to understand that criticisms are mostly due to an inappropriate use and not to the technology itself. Unfortunately, this action has generated much damage to and a decline in the medical profession and, consequently, patient care.

Karl Jaspers, a philosopher and physician, confirmed this 50 years ago: *"In modern medicine, everything seems to be in the best of order. Each day,*

*great results are achieved for many patients. But the amazing thing is that, for patients and doctors, dissatisfaction increases."*<sup>1</sup>

Several aspects are at stake with the decline in medical practice occurring in the technological era, especially the changes in the attitudes of physicians towards their patients, which are significantly different from the ethical attributes that govern our profession.

"Bedside manner" or a pleasant consultation, where the doctor was unhurried and empathetic, thus getting to know the patient as much in his or her sufferings as his or her desires, were transformed into something subject to technological "successes" and commercialism. This resulted in more insensitive physicians, wherein little by little we began to accept less and less time in consultation, and the fact that because of market ambition we were losing our dignity.

How has the inadequate use of technology contributed to the frank deterioration of health care? Many factors are involved in this process, but I will only list those that I believe are the most significant in terms of deterioration of our profession.

Sociological changes in the technological age have diluted the "character" of physicians, who submit to technology instead of controlling it based on the supposition that it leads to a "more precise" medicine; in reality, it is the exact opposite and is dominated by uncertainty. The belief that technology is a "magic potion" causes it to be misused and, gradually, physicians are harassed by external factors and become technicians, thus losing their medical ideals. The biggest problem is that not only are the scientific aspects lost, but also the humanistic ones; this way, physicians, faced with the avalanche of new techniques and their inadequate use, will progressively become indifferent and "estranged" from their patients.

Without a doubt, the inadequate use of diagnostic methods accounts for most of technology misuse, which is due, among other reasons, to the shorter time in medical consultation, not listening to the patient, believing that with technology we are moving towards better and "more modern" medicine, and to the increasing commoditization that has "invaded" medicine. Regarding the attitude of not listening to patients, Willian Osler gave us this memorable quote: *"Listen to your patient, he is telling you the*

*diagnosis*," a message that, in my opinion, should always be present in our practice.

The assumption that technology is good because it is modern has no support and is really a fallacy. Those who believe this do not take into account that in order to correctly define that any given technology is modern, it is imperative that its objectives are focused on the needs of the people, and not on the modernity of its procedures.

Additionally, one of the biggest criticisms today is the conviction of many professionals that the only thing of interest in technological development is to achieve a tireless and lucrative phenomenon. This is unacceptable behavior in patient care and is therefore morally inadmissible. Likewise, excessive profit—added to the enormous amount of unnecessary tests—results in a marked increase in the costs of care, an extremely serious problem in current medicine.

Another aspect to note is that incessant technological development makes physicians increasingly subjected to that process, something that, with current extensive medicalization, produces a false illusion in people that, through technology, medicine will solve all of their problems.

Anatole Broyard, a prominent American critic and writer related in his posthumous book, *Intoxicated By My Illness*, how he felt—as a terminal patient—when faced with illness, including some of the aspects we have addressed above: *"The mechanics of diagnosis are mostly done, in my ignorant opinion, by technicians. The technicians bring in the raw material. The doctor puts them into a poem of diagnosis. So I want a doctor with a sensibility. To the typical physician, my illness is a routine incident in his rounds, while for me it's the crisis of my life. I would feel better if I had a doctor who at least perceived this incongruity."*<sup>2</sup>

In my view, in the presence of inadequate attitudes, either because of interests or ignorance and from those only seeking profit, we are in

an age where many honest doctors become powerless and therefore do not fight to bring about change that leads to the avoidance of dangers of technology misuse.

There is no doubt that technology will continue its course and reap many more benefits, but at the same time, if our indifference persists, the current problems will continue and patients will be harmed. As we cannot morally avoid technological progress, physicians must monitor and control "its potential success" and prevent its inappropriate use.

To conclude, here are some thoughts that may help us reflect on behavior in our profession. The Hastings Center in New York, a world-renowned bioethics institute, published *The Goals of Medicine* 20 years ago.<sup>3</sup> Below is an excerpt:

**"An Honorable Medicine, Directing Its Own Professional Life"**

*"Medicine should listen to what societies want from it and try to be as responsive as possible. Medicine must have its own vital inner life [...] and chart its own course in partnership with society [and in defense of patients]. But that way can be found if medicine begins with its own history and traditions and continually returns to its original impetus: the relief of suffering and the pursuit of health."*

José María Ceriani Cernadas  
Editor

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2017.eng.106>

**To cite:** Ceriani Cernadas JM. Medical practice in the technological age. *Arch Argent Pediatr* 2017;115(2):106-107.

## REFERENCES

1. Jaspers J. La práctica médica en la era tecnológica. Barcelona: Gedisa; 1988.
2. Broyard A. Ebrío de enfermedad. Segovia: La uña rota; 1991.
3. Las metas de la medicina. "Mirando hacia adelante". *The Hasting Center Report* 1996.



## El rol del pediatra internista coordinando el cuidado del paciente complejo

*The role of pediatric hospitalists in coordinating the care provided to children with medical complexity*

En los últimos 30 años, se observa un cambio en el perfil de los pacientes que requieren internación en los hospitales pediátricos. Este cambio es secundario a múltiples factores pero los más importantes son los avances en los métodos diagnósticos, el desarrollo de vacunas, nuevos medicamentos, las cirugías mínimamente invasivas, los trasplantes de órganos sólidos y hematopoyéticos, la supervivencia de niños con enfermedades crónicas y dependientes de tecnología y las decisiones terapéuticas basadas en evidencias.

Las infecciones agudas como neumonías bacterianas, artritis, osteomielitis, meningitis, enfermedades exantemáticas, han reducido su frecuencia o se internan por períodos más breves y completan su tratamiento en forma ambulatoria con antibióticos orales.

Las infecciones virales del tracto respiratorio continúan siendo prevalentes en los niños pequeños pero la internación se reserva a los niños con hipoxemia y/o factores de riesgo. Una disminución en el nivel de saturación de oxígeno aceptado para la suspensión de la oxigenoterapia y la generalización en el uso de oxímetros de pulso permiten abreviar los tiempos de internación y disminuyen el riesgo de infecciones intrahospitalarias.

Con la optimización de la evaluación prequirúrgica, la selección de anestésicos, la cirugía mínimamente invasiva y un adecuado manejo de la analgesia la mayoría de los niños puede internarse y egresar en el mismo día de la cirugía o permanecer internados por breves lapsos aún después de haber sido sometidos a cirugías consideradas de gran envergadura y que requerían varios días de internación (cierre de comunicación interauricular, esplenectomía, colecistectomía, nefrectomía, cirugía antirreflujo gastroesofágico, tratamiento de la hidrocefalia por vía neuroendoscópica, etc.).

En forma similar la hemodinamia intervencionista, permite el egreso dentro de las 24 hs. después del cierre de *ductus arteriosus* persistente, comunicación interventricular, ablación por radiofrecuencia para el tratamiento de arritmias, tratamiento de aneurismas y otras malformaciones arteriovenosas.

No se considera médicamente aceptable que un niño estable, sin riesgo de vida o sin riesgo social, se interne "para diagnóstico" así como tampoco es aceptable que el niño y su familia se trasladen cientos de kilómetros con todos los perjuicios de desarraigo, familiares y económicos que ello implica; cuando puede realizarse una consulta a distancia y/o enviarse una muestra de sangre o tejido para su examen especializado.

Sin embargo, las camas hospitalarias permanecen ocupadas por niños con nuevas patologías emergentes, o supervivientes gracias a los avances terapéuticos y tecnológicos.

La emergencia de infecciones graves por gérmenes multirresistentes hospitalarios y de la comunidad está consumiendo grandes recursos en todos los niveles de atención.

Los niños con cáncer, que con las mejores opciones terapéuticas pueden curarse hasta en un 80%, requieren internaciones frecuentes para su tratamiento o por interurrencias que se presentan durante meses o años luego del diagnóstico. Los niños que requieren trasplantes hematopoyéticos o de órganos sólidos son los que registran las internaciones más prolongadas ya sea en forma previa al trasplante o luego de él, en estos casos por interurrencias o segundas enfermedades.

Entre los niños dependientes de tecnología, se encuentran aquellos con condiciones crónicas complejas, que involucran varios sistemas como los niños con encefalopatías o enfermedad pulmonar crónica (entre ellos prematuros de muy bajo peso que sobreviven con secuelas), niños con anomalías congénitas, patología neuromuscular, insuficiencia intestinal, inmunodeficiencias, enfermedades autoinmunes.

¿Cuál es el denominador común de estos pacientes? ¿De qué manera tienen que transformarse los hospitales pediátricos para atenderlos en forma más eficiente? ¿Cómo administrar los limitados recursos humanos y materiales disponibles?

No se trata de una preocupación exclusivamente local. En diferentes países y sistemas de salud se están planteando estos interrogantes cuya respuesta requiere un profundo y particularizado análisis. Sin embargo hay primeros pasos que debieran darse.

El denominador común de estos pacientes es el compromiso multisistémico y/o el requerimiento para su atención, de la participación de varios especialistas y servicios de apoyo. De la forma en que estos especialistas y servicios de apoyo interactúan depende en gran medida el éxito de la atención. La actuación no coordinada de múltiples disciplinas fragmenta la atención y consume inadecuadamente los recursos (mayor número de estudios, secuencia inadecuada, mayores tiempos de internación, riesgo incrementado de interacciones medicamentosas, etc.).

La interdisciplina y el trabajo en equipo aparecen como la mejor opción. Pero la atención debe hacer foco en el paciente y sus necesidades y cada paciente puede tener requerimientos propios. Para que la atención sea eficiente, los integrantes del equipo deben ser convocados en forma personalizada. La participación de cada integrante debe ser coordinada y las decisiones tomadas por el equipo deben adecuarse en forma permanente a la situación del paciente en tiempo real.

En este punto surge la figura del pediatra internista, o "pediatra hospitalista" como se lo denomina en otras latitudes, como el profesional más adecuado para cumplir el rol de coordinador de la atención. Es quien está al lado y "del lado" del paciente y su familia y, como decía el Dr. Carlos Gianantonio "...es el pivote de convergencia, conceptual y práctica de los múltiples especialistas que ejercen la medicina curativa. Es el médico del paciente y su familia, que dirige y armoniza las tareas diagnósticas y terapéuticas y facilita el diálogo entre disciplinas".

No menos importante es el enfoque económico y la optimización del uso de los recursos. La atención interdisciplinaria consume una importante cantidad de recurso humano altamente especializado. Una gestión inteligente de la atención, incluye la adquisición por parte del pediatra internista de habilidades del conjunto, la confección de guías de atención, que puedan trasladarse hacia casos similares sin necesidad de convocar en todos los casos a todos los actores, la incorporación ágil de los avances basados en evidencias, la investigación y el registro y difusión de lo aprendido generando una "memoria colectiva" de las "mejores prácticas" en cada institución. La incorporación del médico

internista (hospitalista) con el rol de coordinador de la atención, se ha visto acompañada de una reducción en los costos de atención, reducción en la consulta innecesaria a especialistas, tiempos de internación más breves, una mejor calidad de atención y mayor satisfacción del paciente y su familia.

En realidad, la internación es un acontecimiento de tiempo limitado en la vida de estos niños y que debiera evitarse o abreviarse el máximo posible. La función del pediatra internista o el pediatra clínico del paciente complejo, no debe limitarse a la atención durante la hospitalización. Su formación debe incluir los aspectos necesarios para participar en el seguimiento longitudinal de estos niños y su desempeño en instituciones de segundo o primer nivel de atención, cerca de donde el niño y su familia viven, puede generar un cambio de paradigma y la humanización de la atención del paciente complejo.

*Dra. Susana Rodríguez*

Hospital de Pediatría "Prof. Dr. Juan P. Garrahan"

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2017.108>

Texto completo en inglés:

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2017.eng.108>

**Cómo citar:** Rodríguez S. El rol del pediatra internista coordinando el cuidado del paciente complejo. *Arch Argent Pediatr* 2017;115(2):108-109.

## REFERENCIAS

1. Gianantonio CA. Comentarios sobre salud infantil y pediatría. *Arch Arg Pediatr* 1994;92(5):257-8.
2. Cohen E, Kuo DZ, Agrawal R, Berry JG, et al. Children with medical complexity: an emerging population for clinical and research initiatives. *Pediatrics* 2011;127(3):529-38.
3. Simon TD, Mahant S, Cohen E. Pediatric hospital medicine and children with medical complexity: past, present, and future. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care* 2012;42(5):113-9.
4. Stucky ER, Maniscalco J, Ottolini MC, Agrawal R, et al. The Pediatric Hospital Medicine Core Competencies Supplement: a Framework for Curriculum Development by the Society of Hospital Medicine with acknowledgement to pediatric hospitalists from the American Academy of Pediatrics and the Academic Pediatric Association. *J Hosp Med* 2010;5(Suppl 2):i-xv,1-114.
5. Wachter RM, Goldman L. Zero to 50,000. The 20th Anniversary of the Hospitalist. *New Engl J Med* 2016;375(11):1009-11.
6. Lye PD, Committee on Hospital Care and Section on Hospital Medicine. Clinical report - Physicians' roles in coordinating care of hospitalized children. *Pediatrics* 2010;126(4):829-32.

## The role of pediatric hospitalists in coordinating the care provided to children with medical complexity

Over the past 30 years, the profile of patients requiring admission to children's hospitals has changed. Such change is the result of multiple factors, the most important of which include the advances accomplished in diagnostic methods, the development of new drugs and vaccines, minimally invasive surgeries, solid organ or hematopoietic stem cell transplantation, the survival rate of children with chronic diseases and technology-dependent, and evidence-based therapeutic decisions.

The frequency of acute infections, including bacterial pneumonia, arthritis, osteomyelitis, meningitis, exanthematous disease, has decreased, or if a child with an acute infection is hospitalized, the length of stay is shorter and the child usually completes treatment with oral antibiotics as an outpatient.

Viral respiratory tract infections are still prevalent among young children, but their hospitalization is reserved for those with hypoxemia and/or risk factors. A reduced oxygen saturation level accepted for oxygen therapy withdrawal and the generalized use of pulse oximeters have allowed to shorten hospitalization duration and reduce the risk for hospital-acquired infections.

With the enhancement of pre-surgical assessments, anesthesia selection, minimally invasive surgery, and an adequate pain management, most children may be hospitalized and discharged the same day of surgery or stay at the hospital for brief periods even after having undergone a major surgical procedure, which used to require several days in the hospital (e.g., closure of an atrial septal defect, splenectomy, cholecystectomy, nephrectomy, anti-reflux surgery, neuroendoscopic surgery for hydrocephalus, etc.).

Similarly, interventional hemodynamics allows patients to be discharged within 24 hours after having undergone closure of a patent ductus arteriosus or a ventricular septal defect, radiofrequency ablation for arrhythmias, or the treatment of aneurysms or other arteriovenous malformations.

It is not medically acceptable for a stable child with no social risks or life-threatening conditions

to be hospitalized "for reaching a diagnosis." It is also not acceptable for a child and his/her family to travel hundreds of kilometers to see a doctor, with all the damages implied by estrangement, and the financial and family problems it carries, when a remote consultation and/or a blood or tissue sample submission for a specialized examination are an alternative.

However, hospital beds remain occupied by children with new emerging diseases or who survive thanks to technological and therapeutic advances.

The emergence of severe hospital- and community-acquired infections caused by multi-drug resistant microorganisms is consuming significant resources across all levels of care.

Children with cancer, who even with the best therapeutic options may achieve a cure rate of 80%, require frequent hospitalizations for treatment or because of concurrent conditions occurring in the months or years after diagnosis. Children who require solid organ or hematopoietic stem cell transplantation record the longest hospitalization rates, either before or after transplantation, usually as a result of concurrent or secondary diseases.

Technology-dependent children include those who have complex, chronic conditions involving several systems, such as encephalopathy, chronic pulmonary disease (including very low birth weight preterm infants), congenital anomalies, neuromuscular disease, intestinal insufficiency, immunodeficiencies, or autoimmune diseases.

What is the common denominator among these patients? How should children's hospitals transform themselves to provide more effective care to pediatric patients? How should limited human resources and available materials be managed?

This is not exclusively a local concern. Different countries and health systems have raised all these questions, although the answers require a thorough, specialized analysis. However, the first steps should have already been taken.

The common denominator of these patients is multisystem involvement and/or the fact that they require the assistance of diverse specialists

and support services. The interaction among these specialists and support services will largely impact on the success of care. When multiple disciplines are not well managed and coordinated, care becomes fragmented and uses up resources inadequately (further tests, inadequate series, longer length of stay in the hospital, increased risk for drug interactions, etc.).

Interdisciplinary and team work appear as the best option. However, care should be focused on the patient and his/her needs, and every patient may have individual requirements. For care to be effective, team members should be included on a case-by-case basis. The participation of each team member should be coordinated, and team decisions should be adapted to the patient's situation in real time and on an ongoing basis.

At this point, the figure of the "pediatric hospitalist," as referred to in other countries, emerges as the most adequate health care provider to fulfill the role of care coordinator. The pediatric hospitalist is by the side and "on the side" of the patient and his/her family and, as Carlos Gianantonio, M.D. used to say, "...is the pivot around which the conceptual and practical convergence of multiple medical specialists revolves. The pediatric hospitalist is the patient's and the family's physician, manages and coordinates diagnostic and therapeutic procedures, and facilitates communication with other disciplines."

Not less important is the financial approach and resource optimization. Interdisciplinary care uses up a large number of highly specialized human resources. A smart management of care includes the acquisition of overall skills by pediatric hospitalists, the development of care guidelines that may be used in similar cases without the need to call all actors involved, the flexible incorporation of evidence-based advances, researching, and recording and distributing knowledge by creating a "collective memory" of each hospital's "best practices." The introduction of hospitalists to the role of care coordinators has been accompanied by a reduction in care costs, a lower number of unnecessary referrals to specialists, a shorter

length of stay in the hospital, an improved quality of care, and greater satisfaction on part of patients and their families.

Actually, hospitalization is a limited time event in the life of these children and should be prevented or shortened as much as possible. The role of pediatric hospitalists or clinical pediatricians of children with medical complexity should not be limited to care during hospitalization. Their training should include every aspect necessary to participate in the longitudinal follow-up of these children and work in primary or secondary care facilities, close to the place of residence of patients and their families, where they could bring about a paradigm shift and make care provided to patients with medical complexity more humane.

Susana Rodríguez, M.D.

Hospital de Pediatría "Prof. Dr. Juan P. Garrahan"

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2017.eng.108>

**To cite:** Rodríguez S. The role of pediatric hospitalists in coordinating the care provided to children with medical complexity. *Arch Argent Pediatr* 2017;115(2):108-109.

## REFERENCES

1. Gianantonio CA. Comentarios sobre salud infantil y pediatría. *Arch Arg Pediatr* 1994;92(5):257-8.
2. Cohen E, Kuo DZ, Agrawal R, Berry JG, et al. Children with medical complexity: an emerging population for clinical and research initiatives. *Pediatrics* 2011;127(3):529-38.
3. Simon TD, Mahant S, Cohen E. Pediatric hospital medicine and children with medical complexity: past, present, and future. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care* 2012;42(5):113-9.
4. Stucky ER, Maniscalco J, Ottolini MC, Agrawal R, et al. The Pediatric Hospital Medicine Core Competencies Supplement: a Framework for Curriculum Development by the Society of Hospital Medicine with acknowledgement to pediatric hospitalists from the American Academy of Pediatrics and the Academic Pediatric Association. *J Hosp Med* 2010;5 (Suppl 2):i-xv,1-114.
5. Wachter RM, Goldman L. Zero to 50,000. The 20th Anniversary of the Hospitalist. *New Engl J Med* 2016;375(11):1009-11.
6. Lye PD, Committee on Hospital Care and Section on Hospital Medicine. Clinical report - Physicians' roles in coordinating care of hospitalized children. *Pediatrics* 2010;126(4):829-32.



# Cuidado psicosocial en Hematooncología Pediátrica en hospitales públicos en Argentina

## *Psychosocial care in the Department of Pediatric Hematology and Oncology of public hospitals in Argentina*

Lic. Débora Farberman<sup>a</sup>, Lic. Teresa Méndez<sup>b</sup>, Lic. Leticia García<sup>b</sup>, Dra. Lucía Salvia<sup>a</sup> y  
Lic. Silvia Otarola<sup>c</sup>

### RESUMEN

**Introducción.** Las enfermedades hemato-oncológicas constituyen un grupo de patologías infrecuentes en pediatría. Los tratamientos oncológicos son, en general, prolongados (meses o años) y el cuidado integral de los pacientes ha incorporado el soporte psicosocial.

**Objetivo:** Explorar el cuidado psicosocial que brindan los hospitales públicos de Argentina a niños y adolescentes con cáncer, tomando como parámetro de calidad las recomendaciones de la Sociedad Internacional de Oncología Pediátrica.

**Población y métodos.** Se envió un cuestionario electrónico a los jefes de Servicio de Hematooncología, Salud Mental y Servicio Social de 27 hospitales públicos que trataban cáncer pediátrico. El cuestionario contenía preguntas referidas al cuidado psicosocial de este grupo de pacientes. Las respuestas se recogieron y procesaron durante 2013-2014.

**Resultados.** Respondió el 62,6% (47/75) de los profesionales contactados. Los hematooncólogos refirieron que las tres disciplinas cumplían las recomendaciones de la Sociedad Internacional de Oncología Pediátrica en un grado mayor que el que informaba el área psicosocial. Esta diferencia se repitió en todas las respuestas obtenidas. La continuidad escolar y el cuidado de los hermanos sanos fueron las pautas que se cumplían en forma más generalizada. Las tres profesiones expresaron carecer de mecanismos formales para detectar tempranamente fallas en la adherencia al tratamiento, si bien se encontraba sistematizado el modo de intervenir ante su abandono. Los profesionales del área psicosocial observaron la falta de recurso humano y percibieron poco trabajo interdisciplinario.

**Conclusiones.** Se reportó un cumplimiento parcial de las pautas recomendadas por la Sociedad Internacional de Oncología Pediátrica. La evaluación de los hematooncólogos difirió de la que hicieron los servicios psicosociales.

**Palabras clave:** cuidado psicosocial, hematología, oncología médica, pediatría, hospitales públicos.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2017.110>

Texto completo en inglés:

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2017.eng.110>

**Cómo citar:** Farberman D, Méndez T, García L, et al. Cuidado psicosocial en Hematooncología Pediátrica en hospitales públicos en Argentina. *Arch Argent Pediatr* 2017;115(2):110-117.

- Servicio de Salud Mental, Hospital de Pediatría "Prof. Dr. Juan P. Garrahan".
  - Fundación Natalí Dafne Flexer de ayuda al niño oncológico, Ciudad Autónoma de Buenos Aires.
  - Servicio Social, Hospital de Pediatría "Prof. Dr. Juan P. Garrahan", Ciudad Autónoma de Buenos Aires.
- Colaboradores:
- Fundación Creando Lazos, La Plata, Buenos Aires.
  - Servicio de Hematooncología, Hospital del Niño Jesús, San Miguel de Tucumán.
  - Hospital Materno Infantil de Salta, Salta Capital.

**Correspondencia:**  
Lic. Débora Farberman,  
deborafar@hotmail.com

**Financiamiento:**  
Ninguno.

**Conflicto de intereses:**  
Ninguno que declarar.

Recibido: 10-5-2016.  
Aceptado: 26-9-2016

### Colaboradores:

Lic. Magdalena Capurro<sup>b</sup>, Lic. Nora Souza<sup>c</sup>, Lic. Mariana Moser<sup>d</sup>, Lic. Josefina Carro<sup>e</sup>,  
Lic. Verónica Santos<sup>f</sup>, Lic. Susana Quintana<sup>e</sup> y Edith Gryinszpancholck<sup>b</sup>

### INTRODUCCIÓN

Las enfermedades hemato-oncológicas son infrecuentes en la edad pediátrica. Su incidencia anual se calcula en 12-14 niños por cada 100 000 menores de 15 años de edad.<sup>1</sup> Cada año, se diagnostican, en la Argentina, unos 1272 nuevos casos, de los cuales un 75% se trata en hospitales públicos. En Argentina, se informa que las posibilidades de supervivencia a 3 años del diagnóstico son del 61,7%.<sup>2</sup> Los tratamientos oncológicos son prolongados. Los pacientes sufren diversos síntomas físicos y emocionales que deterioran su calidad de vida y la de su familia. Un manejo inadecuado del sufrimiento emocional predice una utilización mayor de recursos de salud, lo que aumenta los costos médicos.<sup>3</sup> En este contexto, el cuidado integral de los pacientes incorpora el soporte psicosocial.

La Sociedad Internacional de Oncología Pediátrica (SIOP) constituyó, en el año 1991, un comité psicosocial que redactó recomendaciones para el cuidado psicosocial de los pacientes y sus familias.<sup>4</sup>

Más recientemente, otro grupo de expertos<sup>5</sup> desarrolló estándares de atención para quince tópicos de relevancia psicosocial,<sup>6</sup> coincidentes, en su mayoría, con los abordados por la SIOP.

A comienzos del año 2012 y a partir de una convocatoria de la Sociedad Argentina de Hematooncología

Pediátrica (SAHOP), un grupo de profesionales vinculados a la atención hospitalaria de niños con cáncer conformaron un equipo orientado a producir una red de atención psicosocial dentro del sistema público de asistencia y emprender investigaciones conjuntas. El presente estudio es producto de esa iniciativa.

**Objetivo:** Explorar el cuidado psicosocial que brindan los hospitales públicos de Argentina en oncología pediátrica sobre la base de las recomendaciones de la SIOP.

## POBLACIÓN Y MÉTODOS

Se trató de un estudio descriptivo y multicéntrico, realizado entre marzo de 2013 y agosto de 2014. Para la recolección de datos, se elaboró un cuestionario con 52 preguntas en su mayoría cerradas, dirigidas a recabar información (hechos y opinión) de los servicios en torno a las once recomendaciones de la SIOP (*ver Anexo en formato electrónico*).

El cuestionario fue elaborado por agentes de salud psicosocial utilizando la herramienta SurveyMonkey. Las preguntas se organizaron por áreas en torno a las recomendaciones de la SIOP: a) información/comunicación; b) alianza terapéutica; c) consentimiento informado y toma de decisiones; d) rechazo, incumplimiento y abandono de tratamiento; e) escolaridad; f) cuidado de hermanos; g) terapias no convencionales; h) sobrevivientes; i) pacientes terminales; j) *burn-out*; k) disponibilidad de *staff* psicosocial. Se indagó si conocían las recomendaciones de la SIOP.

Se consideraron informantes clave los

hematooncólogos, psicólogos/psiquiatras y trabajadores sociales, y, a tal fin, se contactó a los jefes de esos servicios de 27 del total de 28 hospitales públicos que trataban a niños y adolescentes con cáncer en nuestro país (*Tabla 1*). Involuntariamente, se obvió el envío del cuestionario a los profesionales del Hospital Dr. H. Notti de Mendoza. Se les presentó la propuesta por teléfono y se les solicitó que las respuestas reflejaran la opinión de las personas de su servicio que trabajaban con pacientes hematooncológicos. Luego se les envió el cuestionario y tres recordatorios para solicitar su respuesta en los subsiguientes cinco meses.

En algunos hospitales, las respuestas fueron brindadas por separado por los responsables del Servicio de Hematología y Oncología, debido a su modo de funcionamiento. Ambas respuestas fueron tomadas en cuenta para el análisis final. Algunos hospitales informaron que no contaban con jefe del área de Servicio Social o con personal de Salud Mental Infantojuvenil. Hubo profesionales que no pudieron ser incluidos por no poder acceder a datos de contacto.

Se concretó el envío del cuestionario a 28 jefes de Servicio de Hematología y/u Oncología, 21 jefes de Salud Mental y 26 jefes de Servicio Social.

## RESULTADOS

Respondió el 62,6% (47/75) de los 75 profesionales contactados: el 42,5% (20/47) fueron hematooncólogos; el 25,5% (12/47), de Salud Mental; y el 32% (15/47), de Servicio Social. Del total de hematooncólogos contactados, respondió un 71,4% (20/28); del total de profesionales de

Tabla 1. Hospitales que participaron del estudio

Provincia	Hospital	Provincia	Hospital
Buenos Aires	De Niños "Sor M. Ludovica" (La Plata)	Entre Ríos	De Niños San Roque
	Materno Infantil (San Isidro)	Formosa	Hospital de la Madre y el Niño
	Nacional "Prof. Alejandro Posadas"	Jujuy	De Niños "Dr. H. Quintana"
	Materno Infantil (Mar del Plata)	Misiones	Provincial de Pediatría
	Interzonal "Dr. J. Penna" (Bahía Blanca)	Neuquén	Provincial "Dr. Castro Rendón"
Ciudad Autónoma de Buenos Aires (CABA)	De Pediatría SAMIC "Prof. Dr. J. P. Garrahan"	Salta	Nuevo Htal. Materno Infantil de Salta
	General de Niños "Dr. Ricardo Gutiérrez"	San Juan	De Niños "Juan Carlos Navarro"
	De Pediatría "Pedro de Elizalde"	Santa Fe	De Niños "V. J. Vilela"
	De Clínicas "José de San Martín"		De Niños "Dr. Orlando Alassia"
Catamarca	Interzonal de Niños "Eva Perón"		Hospital "J. B. Iturraspe"
Córdoba	De Niños de la Santísima Trinidad		Provincial del Centenario (Rosario)
	Infantil Municipal	Santiago del Estero	Hospital de Niños "Eva Perón"
Corrientes	Pediátrico "J. Pablo II"	Tucumán	Del Niño Jesús
Chaco	Pediátrico "Dr. A. L. Castelán"		

Salud Mental, respondió un 57,14% (12/21); y, en el caso de Servicio Social, se obtuvo respuesta del 60% (15/25). La información recogida provino de un 92,59% de los hospitales contactados (25/27).

### 1. Recursos humanos

Los servicios de Salud Mental y Servicio Social consideraron, en un 75% y 60%, respectivamente, que no contaban con recurso humano suficiente para la atención de los pacientes hematooncológicos. Esta percepción era compartida por la mitad de los hematooncólogos (Tabla 2).

La gran mayoría (94%) de quienes dijeron contar con suficiente recurso humano psicosocial recibían colaboración de organizaciones extrahospitalarias para dar asistencia psicológica a los pacientes.

El 95%, 75% y 73% de los profesionales de Hematooncología, Salud Mental y Servicio Social, respectivamente, reportaron contar con personal rentado para asistir a estos pacientes.

La mitad, en el caso de Salud Mental, y el 33,3%, de Servicio Social, no designaban personas específicas para atender a pacientes oncológicos:

cualquier psicólogo/trabajador social disponible respondía al pedido de intervención en forma aleatoria.

Las respuestas indicaron que el 83% de los profesionales de Salud Mental y el 93% de Servicio Social que atendía a los pacientes hematooncológicos no tenía dedicación exclusiva a estos pacientes, sino que respondía también a la demanda de otros servicios hospitalarios.

### 2. Información-comunicación

La información médica era manejada con pacientes y familias, principalmente, por los hematooncólogos. Los profesionales de Salud Mental y Servicio Social participaban en la comunicación diagnóstica y de información médica en general, en un grado menor: 33% y 20%, respectivamente.

Otros temas que hacían a la comunicación (alentar el diálogo en la familia, evacuar dudas, buscar asesoramiento y participar de manera activa en las decisiones) fueron considerados muy frecuentemente por los hematooncólogos y Salud Mental (95% y 92%) y, con menor frecuencia, por Servicio Social (33%).

TABLA 2. Preguntas referidas a recursos humanos

Recursos humanos	Hematooncología	Salud Mental	Servicio Social
	N= 20	N= 12	N= 15
¿El personal para atender a pacientes hematooncológicos es SUFICIENTE?	10 (50%)	2 (17%)	2 (13%)
¿El personal para atender a pacientes hematooncológicos es INSUFICIENTE?	10 (50%)	9 (75%)	9 (60%)
No contesta.	0	1 (8%)	4 (27%)
¿El personal que atiende a pacientes hematooncológicos es rentado?	19 (95%)	9 (75%)	11 (73%)
¿El personal que atiende a pacientes hematooncológicos NO es rentado?	1 (5%)	2 (15%)	1 (7%)
No contesta.	0	1 (10%)	3 (20%)
¿Cuentan con psicólogos/psiquiatras avocados específicamente a la atención de pacientes hematooncológicos (siempre y a menudo)? <sup>1</sup>		7 (50%)	
¿Cuentan con psicólogos/psiquiatras avocados específicamente a la atención de pacientes hematooncológicos (nunca y a veces)?		4 (33%)	
No contesta.		1 (8%)	
¿Cuentan con trabajadores sociales avocados específicamente a la atención de pacientes hematooncológicos (siempre y a menudo)? <sup>2</sup>			5 (33,3%)
¿Cuentan con trabajadores sociales avocados específicamente a la atención de pacientes hematooncológicos (nunca y a veces)?			5 (33,3%)
No contesta.			5 (33,3%)
¿Reciben colaboración de fundaciones u organizaciones extrahospitalarias para la atención de pacientes hematooncológicos (siempre o a menudo)?	15 (75%)	6 (50%)	9 (60%)
¿Reciben colaboración de fundaciones u organizaciones extrahospitalarias para la atención de pacientes hematooncológicos (nunca o a veces)?	3 (15%)	5 (42%)	0
No contesta.	2 (10%)	1 (8%)	6 (40%)

<sup>1</sup> Respuestas sobre salud mental brindadas por los servicios de Salud Mental.

<sup>2</sup> Respuestas sobre servicio social brindadas por los servicios de Servicio Social.

El 85% de los hematooncólogos y el 75% de Salud Mental consideraban que, en su institución, el consentimiento informado era solicitado con los datos y tiempo necesarios para tomar decisiones reflexivas y conscientes. Con respecto a Servicio Social, este porcentaje disminuyó al 53% (Tabla 3).

### 3. Deserción y abandono de tratamiento

El 90% de los hematooncólogos, el 59% de Salud Mental y el 66% de los trabajadores sociales refirieron contar con un modo sistematizado de intervenir ante negligencia o abandono de tratamiento. La detección temprana de cumplimiento errático se encontraba menos sistematizada: el 65% de los hematooncólogos, el 50% de Salud Mental y el 46,6% de Servicio Social refirió contar, en su institución, con mecanismos formales para detectarlo tempranamente (Tabla 4).

### 4. Escolaridad

El 90% de los profesionales refirió que su hospital contaba con escuela hospitalaria y un alto porcentaje de hematólogos y profesionales de Salud Mental (95% y 84%) refirieron que promovían, con las familias, la continuidad escolar durante y después del tratamiento. Los hematooncólogos fueron los profesionales que describieron tener un mayor contacto con las escuelas.

### 5. Cuidado de los hermanos

El 75% de los hematooncólogos y Salud Mental refirieron tratar con los padres la importancia de cuidar de los hermanos del paciente, y también lo consideraron el 60% de los trabajadores sociales.

TABLA 3. Preguntas referidas a la información-comunicación

Información-comunicación	Hematooncología N= 20	Salud Mental N= 12	Servicio Social N= 15
¿Los profesionales de su servicio brindan información diagnóstica a los padres (siempre o a menudo)?	18 (90%)	4 (33%)	3 (20%)
¿Los profesionales de su servicio brindan información diagnóstica a los padres (nunca o a veces)?	2 (10%)	7 (59%)	11 (73%)
No contesta.	0	1 (8%)	1 (7%)
¿Existe un acuerdo interdisciplinario para brindar información al paciente (siempre o a menudo)?	17 (85%)	7 (58%)	5 (33%)
¿Existe un acuerdo interdisciplinario para brindar información al paciente (nunca o a veces)?	3 (15%)	4 (34%)	7 (47%)
No contesta.	0	1 (8%)	3 (20%)
¿Los profesionales de su servicio promueven, con los pacientes y las familias, la comunicación intrafamiliar (siempre o a menudo)?	19 (95%)	11 (92%)	5 (33%)
¿Los profesionales de su servicio promueven, con los pacientes y las familias, la comunicación intrafamiliar (nunca o a veces)?	0	0	7 (47%)
No contesta.	1 (5%)	1 (8%)	3 (20%)

TABLA 4. Preguntas referidas a la deserción y abandono de tratamiento

Deserción y abandono de tratamiento	Hematooncología N= 20	Salud Mental N= 12	Servicio Social N= 15
¿Utilizan mecanismos formales para detectar tempranamente el abandono de tratamiento (siempre o a menudo)?	13 (65%)	6 (50%)	7 (46,6%)
¿Utilizan mecanismos formales para detectar tempranamente el abandono de tratamiento (nunca o a veces)?	6 (30%)	5 (41%)	4 (26,6%)
No contesta.	1 (5%)	1 (8%)	4 (26,6%)
¿Actúan en forma sistematizada ante situaciones de negligencia o abandono de tratamiento (siempre o a menudo)?	18 (90%)	7 (59%)	10 (66%)
¿Actúan en forma sistematizada ante situaciones de negligencia o abandono de tratamiento (nunca o a veces)?	1 (5%)	4 (33%)	1 (7%)
No contesta.	1 (5%)	1 (8%)	4 (27%)



## 6. Terapias no convencionales

La mitad de los profesionales del área psicosocial relataron que desconocían las diferencias entre terapias complementarias y terapias alternativas. Los hematooncólogos, sin embargo, refirieron tener un mayor conocimiento (85%) del tema, pero este era abordado con las familias solo en la mitad de los casos.

## 7. Seguimiento de los pacientes sobrevivientes

El 80% de los hematooncólogos refirió que realizaba un seguimiento sistemático de los pacientes una vez finalizado el tratamiento. Dijeron hacerlo en un porcentaje menor los profesionales de Salud Mental (58%) y los de Servicio Social (20%).

## 8. Cuidados paliativos

Aproximadamente, el 60% de los hematooncólogos y de los profesionales de Salud Mental refirieron que los profesionales de Cuidados Paliativos fueron convocados a intervenir con los pacientes durante el tratamiento. Los profesionales de Servicio Social dieron esta respuesta en un porcentaje algo menor (46%).

## 9. Pacientes con enfermedad incurable

El 85% de los hematooncólogos afirmó que la decisión de discontinuar un tratamiento curativo y de administrar cuidados paliativos a un paciente sin posibilidades curativas fue tomada por un conjunto de profesionales y/o disciplinas. Solo la mitad de los jefes de Salud Mental y el 46% de Servicio Social encuestados compartía esta opinión.

Las respuestas recibidas reflejaron que este tipo de decisión se tomaba con participación de los padres mucho más a menudo que con participación del propio paciente (*Tabla 5*).

## 10. Burn-out

Como muestra la *Tabla 6*, los hematooncólogos refirieron que percibían un clima laboral más positivo que los profesionales de Salud Mental y Servicio Social.

## 11. Acceso a la atención psicosocial

El 90% de los hematooncólogos refirió solicitar siempre o a menudo la participación de Salud Mental y el 95% refirió hacerlo con respecto a Servicio Social.

Tabla 5. Preguntas referidas al paciente con enfermedad incurable

Paciente con enfermedad incurable	Hematooncología N= 20	Salud Mental N= 12	Servicio Social N= 15
¿La decisión de discontinuar un tratamiento curativo es tomada por un conjunto de profesionales (siempre o a menudo)?	17 (85%)	6 (50%)	7 (46%)
¿La decisión de discontinuar un tratamiento curativo es tomada por un conjunto de profesionales (nunca o a veces)?	1 (5%)	4 (33%)	2 (14%)
No contesta.	2 (10%)	2 (17%)	6 (40%)
¿La decisión de discontinuar un tratamiento curativo es tomada con participación de la familia (siempre o a menudo)?	18 (90%)	8 (67%)	7 (46%)
¿La decisión de discontinuar un tratamiento curativo es tomada con participación de la familia (nunca o a veces)?	0	1 (8%)	1 (7%)
No contesta.	2 (10%)	3 (25%)	7 (47%)
¿La decisión de discontinuar un tratamiento curativo es tomada con participación del paciente (siempre o a menudo)?	9 (45%)	3 (25%)	4 (26%)
¿La decisión de discontinuar un tratamiento curativo es tomada con participación del paciente (nunca o a veces)?	10 (50%)	7 (58%)	4 (27%)
No contesta.	1 (5%)	2 (17%)	7 (47%)
¿Contemplan, en su servicio, los riesgos de incurrir en encarnizamiento terapéutico (siempre o a menudo)?	16 (80%)	7 (59%)	6 (40%)
¿Contemplan, en su servicio, los riesgos de incurrir en encarnizamiento terapéutico (nunca o a veces)?	2 (10%)	3 (25%)	2 (13%)
No contesta.	2 (10%)	2 (16%)	7 (47%)
¿Su servicio ofrece consultas posteriores para familiares en duelo (siempre o a menudo)?	15 (75%)	6 (50%)	8 (53%)
¿Su servicio ofrece consultas posteriores para familiares en duelo (nunca o a veces)?	4 (20%)	5 (42%)	3 (20%)
No contesta.	1 (5%)	1 (8%)	4 (27%)

Entre el 70% y el 80% de los hospitales reportaron que los pacientes podían obtener atención psicosocial inmediata o diferida solicitándola ellos mismos en los servicios si lo deseaban.

El 55% de los hematooncólogos tenía conocimiento de que existía material de difusión gratuito para entregar a los pacientes.

## DISCUSIÓN

Los resultados de este estudio muestran un cumplimiento parcial de las recomendaciones psicosociales de la SIOP en los hospitales públicos de Argentina. Es importante la diferencia de percepción entre los hematooncólogos, que atribuyen a todos los servicios un cumplimiento mayor de las pautas, y los profesionales psicosociales. No sabemos si estas diferencias se explican por parámetros evaluativos distintos entre médicos y disciplinas psicosociales, si es porque algunas de las pautas evaluadas se aplican en el contexto de intervenciones médicas (como brindar información diagnóstica o solicitar consentimiento informado) o si obedece a una escasa integración entre los servicios, que da lugar a que tanto la evaluación como la implementación de las pautas de la SIOP sean diferentes.

Otros trabajos<sup>7</sup> reportan deficiencias en la integración del cuidado psicosocial a los protocolos de tratamiento oncológico, a pesar de conocerse la magnitud del desafío emocional y social que implica para los pacientes esta enfermedad.

Acciones de cuidado psicosocial específicas, habitualmente a cargo de psicólogos/psiquiatras y trabajadores sociales, como la contención emocional o el fortalecimiento familiar, no se exploraron en este estudio por no formar parte de las recomendaciones de la SIOP.

Cuando se indaga si las disciplinas toman decisiones y construyen estrategias en forma conjunta, los hematooncólogos observan una alta frecuencia de trabajo en equipo, mientras que Salud Mental y Servicio Social admiten un trabajo interdisciplinario más acotado. Lo mismo sucede con la información al paciente: Hematooncología reporta protocolos interdisciplinarios para dar información que Salud mental y Servicio Social desconocen.

Los resultados orientan hacia la necesidad de aumentar el trabajo interdisciplinario, no solo en la asistencia al paciente, sino también en el interior de los equipos, a fin de fortalecer equipos interdisciplinarios existentes, formar profesionales con una perspectiva integradora, proveer capacitación específica, posibilitar el intercambio y consensuar estrategias de intervención institucional.

El Registro Oncopediátrico Hospitalario Argentino (ROHA) informa que, con excepción de dos instituciones, todos los centros de tratamiento oncopediátricos del país cuentan con "psicooncólogo infantil".<sup>2</sup> Sin embargo, el presente estudio permite clarificar que este dato no es fidedigno, ya que la disponibilidad de psicólogos no coincide con la disponibilidad de profesionales interiorizados en la problemática oncológica: solo en 7 hospitales, se designan profesionales específicos para atender esa población; en los demás, las interconsultas son asumidas de modo aleatorio por cualquier psicopatólogo, probablemente, ajeno a la problemática específica del paciente hematooncológico.

Es importante tener presente que los profesionales que atienden en forma estable a pacientes que comparten una misma problemática adquieren un conocimiento más completo de sus necesidades, construyen herramientas

TABLA 6. Preguntas referidas al "burn-out"

<i>Burn-out</i>	Hematooncología N= 20	Salud Mental N= 12	Servicio Social N= 15
En su servicio, ¿cuentan con espacios "seguros" para compartir reflexiones y dudas (siempre o a menudo)?	14 (70%)	6 (50%)	7 (46%)
En su servicio, ¿cuentan con espacios "seguros" para compartir reflexiones y dudas (nunca o a veces)?	5 (25%)	5 (42%)	4 (27%)
No contesta.	1 (5%)	1 (8%)	4 (27%)
¿Los profesionales de su servicio desarrollan su labor en un ambiente de mutuo apoyo, confianza y aprendizaje (siempre o a menudo)?	19 (95%)	7 (59%)	8 (53%)
¿Los profesionales de su servicio desarrollan su labor en un ambiente de mutuo apoyo, confianza y aprendizaje (nunca o a veces)?	0	4 (33%)	3 (20%)
No contesta.	1 (5%)	1 (8%)	4 (27%)

terapéuticas más apropiadas para atenderlos, y su desempeño gana idoneidad y pericia. Al mismo tiempo, la continuidad de los mismos profesionales en los equipos de atención favorece la integración interdisciplinaria.

También se desprende del estudio que existe un desconocimiento importante (50% o mayor) sobre terapias no convencionales y alternativas entre los profesionales del área psicosocial.

Un estudio previo realizado en el Hospital de Pediatría Garrahan<sup>8</sup> demostró que un 34% de pacientes oncológicos de dicho Hospital utilizaba medicina alternativa y complementaria en forma simultánea al tratamiento alopático. Estas cifras señalan la envergadura del fenómeno y la importancia de que el personal tratante de los pacientes cuente con información sobre este tipo de prácticas para poder incluirlas en la consulta médica, para promover una comunicación médico-paciente más honesta y prevenir la utilización por parte del paciente de alternativas perjudiciales.

La continuidad escolar y el cuidado de los hermanos son las pautas contempladas con más frecuencia. Puede que las recomendaciones de la SIOP exijan, para su aplicación, distintos grados de esfuerzo. La información en pediatría, por ejemplo, es un tema controversial: exige establecer acuerdos médico/padres, definir el contenido para incluir, comunicarse con pacientes de muy variada capacidad de comprensión, además de la importante movilización afectiva que produce en los profesionales informar malas noticias.<sup>9</sup> Favorecer la continuidad escolar e interrogar sobre el bienestar de los hermanos sanos son recomendaciones no controversiales avaladas por profesionales de la salud, padres y pacientes.<sup>10</sup> Nuestro país cuenta con acceso a escolaridad hospitalaria y/o domiciliaria en todo el territorio. Por último, el cuidado de hermanos se exploró con una sola pregunta, mientras que los otros tópicos se interrogaron más exhaustivamente.

Menos de la mitad de los servicios de Salud Mental y Servicio Social cuentan con espacios para compartir reflexiones y dudas, y, en relación con los hematooncólogos, perciben un clima de trabajo más negativo. Esta información importa, ya que la apreciación negativa crónica del ámbito laboral se asocia con malestar y síntomas físicos y emocionales en los profesionales, conocidos como "síndrome de *burn-out*".

Este estudio tomó como patrón de cuidado psicosocial las recomendaciones de la SIOP.<sup>3</sup> Posteriormente, otro grupo internacional elaboró

y dio a conocer nuevos estándares.<sup>4</sup> Si bien los dos documentos recogen, mayoritariamente, los mismos temas, el segundo grupo contempla tres tópicos no incluidos en las recomendaciones de la SIOP y que, por lo tanto, no se exploraron en este estudio. Estos son monitoreo neuropsicológico intra- y postratamiento, implementación de medidas para estimular la interacción con pares y aplicación de recursos dirigidos a mejorar el afrontamiento a procedimientos. Estudios futuros podrán examinar estos aspectos.

Como limitaciones del presente estudio pueden señalarse la falta de respuesta al cuestionario por parte del 37% de los potenciales informantes y, en particular, la ausencia de respuestas por parte del 47% de los profesionales psicosociales. Además de restar representatividad a los resultados obtenidos, la ausencia de respuestas podría estar sesgando la muestra a favor de los profesionales que sí tienen especial interés por el cuidado psicosocial de los pacientes hematooncológicos y que, por ello, destinaron parte de su tiempo a brindar información. Así, los resultados de este estudio podrían reflejar mayor consideración por el cuidado psicosocial de los pacientes hematooncológicos que la que realmente se cumple en el conjunto de las instituciones.

Al tratarse de un estudio observacional descriptivo, los resultados reflejan la opinión de profesionales, sin estar contrastada con datos objetivos de la situación real de los hospitales. Asimismo, el instrumento utilizado para esta investigación no permite dar cuenta del significado que los distintos actores dan a sus acciones, lo cual podrá ser objeto de próximas investigaciones.

El estudio obtuvo una participación menor de aquella a la que se aspiraba. No obstante, permite contar con datos iniciales sobre la temática. Es, además, el resultado de un esfuerzo conjunto de profesionales psicosociales de diversas regiones del país. Este hecho no es habitual: los profesionales psicosociales que trabajan en oncología lo hacen, generalmente, en forma aislada y, si establecen contacto, es más en el ámbito académico que laboral. Ampliar y fortalecer lazos intra- e interinstitucionales entre profesionales del área psicosocial y con las especialidades médicas es una meta más cercana gracias a este trabajo.

Para brindar una atención integral, el cuidado psicosocial debe ser un objetivo compartido por todos los involucrados en la asistencia, más allá

de su profesión.<sup>11</sup>

Como resultado de la presente investigación, se plantea el desafío de fomentar espacios de intercambio y producción interdisciplinarios, considerando las recomendaciones de la SIOP como fundamento.

Establecer, en un futuro, consensos interdisciplinarios y protocolos de asistencia para dar respuesta a las necesidades psicosociales distintivas de los pacientes que se atienden en Argentina es una tarea pendiente. Los consensos de esta clase garantizan el acceso de todos los pacientes a un estándar de calidad en la atención y facilitan la labor de los profesionales porque orientan el trabajo asistencial.

## CONCLUSIONES

El estudio informa un cumplimiento parcial de las pautas de cuidado psicosocial recomendadas por la SIOP en los hospitales públicos de Argentina. ■

## Agradecimiento

Al Dr. W. Cacciavillano por su inestimable y generosa colaboración.

## REFERENCIAS

1. Schwartzman E. Estrategias pasadas, presentes y futuras en oncología pediátrica. *Med Infant* 2007;16(2):84-6.
2. Moreno F, Dussel V, Abriata G, Orellana L. Registro Oncopediátrico Hospitalario Argentino. Incidencia 2000-2009, Supervivencia 2000-2007, Tendencia de mortalidad 1997-2010. Buenos Aires: Instituto Nacional del Cancer, 2012.
3. Fann J, Ell K, y Sharpe M. Integrating Psychosocial Care into Cancer Services. *J Clin Oncol* 2012;30(11):1178-86.
4. Comité de Aspectos Psicosociales de la Sociedad Internacional de Oncología Pediátrica. Recomendaciones sobre aspectos psicosociales de oncología pediátrica. Buenos Aires: Fundación Natali Dafne Flexer, 2006.
5. Wiener L, Kazak A, Noll R, Patenaude A, et al. Standards for the psychosocial care for children with cancer and their families: an introduction to the special issue. *Pediatr Blood Cancer* 2015;62(Suppl 5):S419-24.
6. Newburger P (Ed). Standards for Psychosocial Care for Children With Cancer and Their Families. *Pediatr Blood Cancer* 2015;62(Suppl 5):S419-S895.
7. Jacobsen PB, Wagner LI. A New Quality Standard: The Integration of Psychosocial Care Into Routine Cancer Care. *J Clin Oncol* 2012;30(11):1154-9.
8. Kusznieryk A, Quintana S, Barzotti D. Medicina Complementaria o Alternativa. Estudio exploratorio sobre las prácticas, creencias y actitudes de los familiares de pacientes pediátricos con enfermedades oncológicas. *Med Infant* 2010;17(4):369-76.
9. Vidal y Benito MC. ¿Qué y cómo se comunica? En *La relación médico paciente*. Buenos Aires: Lugar, 2010:121-8.
10. Thompson AL, Christiansen HL, Elam M, Hoag J, et al. Academic Continuity and School Reentry Support as a Standard of Care in Pediatric Oncology. *Pediatr Blood Cancer* 2015;62(Suppl 5):S805-17.
11. Carlson LE, Waller A, Mitchell AJ. Screening for Distress and Unmet Needs in Patients With Cancer: Review and Recommendations. *J Clin Oncol* 2012;30(11):1160-77.



## ANEXO

Estimado:

De acuerdo con lo que le adelantamos telefónicamente hace unas semanas, nos ponemos en contacto con usted para hacerle llegar el link a través del cual podrá responder la **Encuesta de Atención Psicosocial a Niños y Adolescentes en Tratamiento Hematooncológico**.

Le recordamos que este relevamiento de información tiene por objetivo conocer cuál es la situación actual en cada provincia para luego desarrollar e implementar guías de atención.

Todas las respuestas son confidenciales. La encuesta es muy sencilla y su duración es de alrededor de 10 minutos.

El programa guardará automáticamente sus respuestas. Por lo tanto, si comienza a completar la encuesta y debe interrumpirla, cuando reingrese al link, podrá continuar respondiéndola. Tenga en cuenta que se guardan las respuestas por hoja completa. Es decir que, si no respondió todas las preguntas de una misma hoja, estas no se registrarán y tendrá que volver a contestarlas.

Una vez finalizado este trabajo, compartiremos los resultados y los invitaremos a participar con sugerencias para el armado de las guías.

Asimismo, queremos informarle que, en el mes de agosto, se realizará una jornada de la Sociedad de Hematología y Oncología Pediátrica (SAHOP) en Buenos Aires, en la cual se presentarán algunos resultados preliminares.

Esperamos contar con su participación. Cualquier duda o sugerencia, contáctese a.....

PARA CONTESTAR LA ENCUESTA, INGRESE A.....

Sociedad Argentina de Hematología y Oncología Pediátrica  
Comité Psicosocial

Estimados colegas:

En el año 2011, se creó la Sociedad Argentina de Hematología y Oncología Pediátrica (SAHOP). Son objetivos de esta institución la investigación y el desarrollo de acciones cooperativas entre profesionales y organizaciones vinculadas al cuidado de los niños y adolescentes con cáncer. Dentro de ella, se desarrolla, desde el año 2012, el área psicosocial.

Estamos interesados en conocer la situación de la atención de los niños y adolescentes en tratamiento hematooncológico con respecto a los aspectos psicosociales para generar, luego, criterios de atención consensuados. La información que ustedes brinden será utilizada con criterios de confidencialidad exclusivamente en el ámbito de este relevamiento.

Les adjuntamos una encuesta para relevar la situación de cada institución. Les pedimos que las respuestas reflejen la opinión de las personas de su servicio que trabajan con pacientes hematooncológicos. Completarla no les llevará más de diez minutos y la información que nos puedan brindar será sumamente valiosa para comenzar a trabajar en nuestro objetivo.

Les agradecemos muchísimo su colaboración.

Área psicosocial - SAHOP

### Encuesta de atención de aspectos psicosociales en oncología pediátrica

Marque con una cruz la respuesta que usted considere más representativa de la situación de su servicio.

Datos personales

Institución a la que pertenece:

Ciudad y provincia:

Tel. de la institución:

E-mail:

Servicio en el que se desempeña:

Profesión y especialidad:

¿Cuántos profesionales componen su servicio?

¿Cuántas personas de **staff de su servicio** atienden a pacientes hematooncológicos?

¿La dedicación de esas personas de su servicio a los pacientes hematooncológicos es exclusiva?

¿El recurso humano de su servicio para atender el área hematooncológica le resulta suficiente?

¿El recurso humano de su servicio que atiende el área hematooncológica es rentado?

En caso de que sea rentado, ¿quién paga la renta?

¿Cuántos pacientes hematooncológicos nuevos por año atiende su servicio?

E-mail del/los profesional/es de su servicio (solo especialidades psicosociales: Servicio Social y Salud Mental hospitalarios, fundaciones y organizaciones de padres extrahospitalarios):

Por favor, señale la opción que considera adecuada.

	1= Nunca, nada, casi nunca, casi nada. 2= En ocasiones, a veces. 3= A menudo, frecuentemente. 4= Siempre o casi siempre. N/C= No sabe, no contesta.	1	2	3	4	N/C	Comentarios
<b>Comunicación e Información</b>	¿Los profesionales de su servicio brindan información diagnóstica al padre/madre del paciente?						
	¿Los profesionales de su servicio brindan información diagnóstica al paciente?						
	¿Existe un acuerdo (formal o informal) entre hematooncólogos, trabajadores sociales y Salud Mental acerca de la forma de brindar información diagnóstica?						
	¿Los profesionales de su servicio renuevan la información sobre la evolución de la enfermedad o cambios en el tratamiento previsto?						
	¿Los profesionales de su servicio promueven la comunicación intrafamiliar respecto a estos temas (por ej.: informan a los padres sobre la inconveniencia de ocultar información al niño)?						
	¿Los profesionales del área social (o Servicio Social) brindan información sobre redes interinstitucionales que faciliten la accesibilidad al tratamiento (medicación, traslados, alojamientos, pensión/certificado discapacidad, etc.)?						
<b>Alianza terapéutica</b>	¿Los profesionales de su servicio alientan la participación de los pacientes y las familias en el tratamiento (por ej.: los alientan a evacuar dudas y a participar en las decisiones)?						
	¿Trabajan con instituciones extrahospitalarias de ayuda (como fundaciones y organizaciones de padres)? ¿Cómo?						
	¿Los profesionales de su servicio alientan la participación de pacientes en espacios comunes con otras familias (actividades intrahospitalarias, sociedades de padres, fundaciones, etc.)?						
<b>Consentimiento informado y toma de decisiones</b>	En su institución, ¿el acuerdo de pacientes y familias con los tratamientos es solicitado con información y anticipación suficiente como para permitir una decisión reflexiva y consciente?						
<b>Rechazo, incumplimiento, y abandono de tratamiento</b>	¿Su institución utiliza algún mecanismo formal para detectar tempranamente abandono o incumplimiento de tratamiento?						
	¿Su servicio interviene en forma sistematizada ante situaciones de abandono de tratamiento o negligencia en los cuidados?						
<b>Escolaridad</b>	¿Cuenta su institución con escuela hospitalaria?						
	¿Cuenta su provincia con régimen de escuela domiciliaria?						
	¿Los profesionales de su servicio toman la iniciativa de abordar el tema de la escolaridad con los padres?						
	¿Los profesionales de su servicio contactan a la escuela si lo juzgan necesario o conveniente?						
<b>Cuidado de los hermanos</b>	¿Los profesionales de su servicio consideran interrogar sobre la salud emocional de los hermanos del paciente en forma sistemática o realizan recomendaciones a los padres destinadas a cuidar a los hermanos del paciente?						
<b>Terapias no convencionales</b>	¿Los profesionales de su servicio conocen las diferencias entre las terapias alternativas y terapias complementarias?						
	¿Los profesionales de su servicio hablan con los padres y pacientes acerca de las terapias no convencionales disponibles?						
<b>Sobrevivientes</b>	¿Existe un seguimiento pediátrico pautado o sistemático de los sobrevivientes de cáncer pediátrico por parte de los profesionales de su servicio?						

<b>Pacientes terminales</b>	¿Cuenta el hospital con profesionales especializados en cuidados paliativos?						
	En caso de contar con profesionales de cuidados paliativos, ¿estos son convocados a intervenir con los pacientes durante el tratamiento hematooncológico (por ej.: para el control de síntomas)?						
	¿Los profesionales de su servicio contemplan los riesgos de incurrir en encarnizamiento terapéutico al momento de decidir si se continúa o no con el tratamiento curativo?						
	¿La decisión de discontinuar o proseguir los tratamientos curativos y pasar a tratamiento paliativo es tomada entre un conjunto de profesionales (por ej.: se discute entre especialidades)?						
	¿La decisión de discontinuar o proseguir los tratamientos curativos y pasar a tratamiento paliativo es tomada con participación de la familia del paciente?						
	¿La decisión de discontinuar o proseguir los tratamientos curativos y pasar a tratamiento paliativo es tomada con participación del paciente?						
	¿Los profesionales de su servicio ofrecen disponibilidad para consultas posteriores para los familiares en duelo?						
<b>Burn-out</b>	¿Los profesionales de su servicio cuentan con espacios formales e informales “seguros” suficientes para compartir reflexiones y dudas?						
	¿Los profesionales de su servicio cuentan con espacios formales e informales de elaboración de las emociones negativas suscitadas en el trabajo?						
	¿Los profesionales de su servicio desarrollan su labor en un ambiente de mutuo apoyo, confianza y aprendizaje entre colegas?						
<b>Disponibilidad de staff psicosocial</b>	¿Los hematooncólogos y/o pediatras solicitan la participación del staff de Salud Mental para prevenir o tratar inconvenientes de índole psiquiátrico o emocional?						
	¿Los hematooncólogos y/o pediatras solicitan la participación de Servicio Social con el fin de prevenir o tratar posibles inconvenientes de índole social?						
	¿El hospital cuenta con psicólogos y/o psiquiatras designados para atender específicamente a los pacientes hematooncológicos?						
	¿El hospital cuenta con trabajadores sociales designados para atender específicamente a los pacientes hematooncológicos?						
	¿El hospital cuenta con el apoyo de profesionales y/o voluntarios de organizaciones de ayuda?						
	¿Los pacientes y sus familias pueden consultar en forma espontánea al Servicio de Salud Mental si así lo desean?						
	¿Los pacientes y sus familias pueden consultar en forma espontánea a Servicio Social si así lo desean?						
	¿Considera que hematooncólogos, pediatras, Salud Mental y asistentes sociales trabajan en equipo (por ej.: comparten preocupaciones y estrategias clínicas)?						
<b>Recomendaciones de la Sociedad Internacional de Oncología Pediátrica (SIOP)</b>	¿Los profesionales de su servicio conocen las recomendaciones de la SIOP para el cuidado psicosocial de los pacientes hematooncológicos pediátricos?						
	¿El staff médico toma en cuenta, en su práctica, las recomendaciones de la SIOP para el cuidado psicosocial de los pacientes hematooncológicos pediátricos?						
	¿El staff de Salud Mental toma en cuenta, en su práctica, las recomendaciones de la SIOP para el cuidado psicosocial de los pacientes hematooncológicos pediátricos?						
	¿El staff de Servicio Social toma en cuenta, en su práctica, las recomendaciones de la SIOP para el cuidado psicosocial de los pacientes hematooncológicos pediátricos?						
	¿Cuenta su hospital con otros profesionales del área psicosocial (psicopedagogos, musicoterapeutas, terapeutas ocupacionales, etc.)?		NO	SÍ			
	¿Cuentan con material escrito sobre el cuidado de aspectos psicosociales para entregar a los pacientes?		NO	SÍ			
	¿Quiere comentar algo más?						

# Psychosocial care in the Department of Pediatric Hematology and Oncology of public hospitals in Argentina

Débora Farberman, B.S.<sup>a</sup>, Teresa Méndez, B.S.<sup>b</sup>, Leticia García, B.S.<sup>b</sup>, Lucía Salvoia, M.D.<sup>a</sup> and Silvia Otarola, B.S.<sup>c</sup>

## ABSTRACT

**Background.** Blood diseases and cancer are part of a group of rare conditions in pediatrics. In general, cancer treatments are prolonged (months or years), so psychosocial support has been introduced to provide comprehensive care to these patients.

**Objective:** To explore psychosocial care provided at the public hospitals of Argentina to children and adolescents with cancer.

**Population and Methods.** An electronic questionnaire was sent to the heads of the Departments of Hematology and Oncology, Mental Health, and Social Services of 27 public hospitals providing care to pediatric patients with cancer. The survey included questions related to psychosocial care provided to this group of patients. Answers were collected and processed in the 2013-2014 period.

**Results.** Of the total number of health care providers contacted, 62.6% (47/75) completed the questionnaire. As per hematologist-oncologists, the three specialties complied with the recommendations made by the International Society of Pediatric Oncology to a greater extent than that reported by the psychosocial area. Such difference was repeatedly observed in all answers. The standards that were observed more consistently were continuation of education and care of healthy siblings. The health care providers from the three specialties indicated that they lacked formal mechanisms to detect failures in treatment adherence in an early manner, although treatment withdrawal interventions were systematized. Providers from the psychosocial area indicated that human resources were lacking and perceived little interdisciplinary work.

**Conclusions.** This study reported partial adherence to the standards recommended by the International Society of Pediatric Oncology. The assessment made by hematologists-oncologists was different from that made by health care providers from the psychosocial area.

**Keywords:** psychosocial care, hematology, oncology, pediatrics, public hospitals.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2017.eng.110>

**To cite:** Farberman D, Méndez T, García L, et al. Psychosocial care in the Department of Pediatric Hematology and Oncology of public hospitals in Argentina. *Arch Argent Pediatr* 2017;115(2):110-117.

- a. Department of Mental Health, Hospital de Pediatría Prof. Dr. Juan P. Garrahan.
- b. Natalí Dafne Flexer Foundation to help children with cancer, City of Buenos Aires.
- c. Department of Social Services of Hospital de Pediatría Prof. Dr. Juan P. Garrahan, City of Buenos Aires.

## Collaborators:

- d. Creating Bonds Foundation, La Plata, Buenos Aires.
- e. Department of Hematology and Oncology, Hospital del Niño Jesús, San Miguel de Tucumán.
- f. Hospital Materno Infantil de Salta, Salta Capital.

## E-mail address:

Débora Farberman, B.S.: [deborafar@hotmail.com](mailto:deborafar@hotmail.com)

## Funding:

None.

## Conflict of interest:

None.

Received: 5-10-2016

Accepted: 9-26-2016

## INTRODUCTION

Blood diseases and cancer are rare during childhood. Their annual incidence is estimated at 12-14 children per every 100 000 children younger than 15 years old.<sup>1</sup> Each year in Argentina, approximately 1272 new cases are diagnosed; of these, 75% are treated in public hospitals. In Argentina, it has been reported that the chances of survival at 3 years of diagnosis are 61.7%.<sup>2</sup> Cancer treatments are prolonged. Patients suffer different physical and emotional symptoms that affect their quality of life and that of their families. An inadequate management of emotional distress is a predictor of a greater use of health resources, in turn resulting in increased medical costs.<sup>3</sup> In this setting, psychosocial support has been introduced to provide patients with comprehensive care.

The International Society of Pediatric Oncology (*Société Internationale d'Oncologie Pédiatrique*, SIOP) in 1991 constituted the Committee on Psychosocial Issues, which drafted the recommendations for psychosocial care to patients and their families.<sup>4</sup>

More recently, another group of experts<sup>5</sup> developed care standards related to 15 psychosocial topics,<sup>6</sup> mostly consistent with those proposed by the SIOP.

In early 2012, and based on an invitation submitted by the Argentine Society of Pediatric Hematology and

## Collaborators:

Magdalena Capurro, B.S.<sup>b</sup>, Nora Souza, B.S.<sup>c</sup>, Mariana Moser, B.S.<sup>d</sup>, Josefina Carro, B.S.<sup>e</sup>, Verónica Santos, B.S.<sup>f</sup>, Susana Quintana, B.S.<sup>e</sup> and Edith Grynszpancholck<sup>b</sup>

Oncology (*Sociedad Argentina de Hematooncología Pediátrica*, SAHOP), a group of health care providers who worked in hospitals where children with cancer were treated established a group targeted at developing a psychosocial care network inside the public health system and conducting joint investigations. This study is the result of that initiative.

**Objective:** To explore psychosocial care provided at public hospitals in Argentina to pediatric patients with cancer based on the SIOP recommendations.

## POPULATION AND METHODS

This was a descriptive, multicenter study conducted between March 2013 and August 2014. Data were collected using a questionnaire made up of 52 questions, mostly close-ended, targeted at gathering information (facts and opinions) about the care provided regarding the 11 recommendations made by the SIOP (*see Annex*).

The questionnaire was developed by psychosocial care actors using the SurveyMonkey tool. Questions were organized into areas based on the SIOP recommendations: a) information/communication; b) therapeutic alliance; c) informed consent and decision-making; d) rejection, noncompliance, and treatment withdrawal; e) education; f) sibling care; g) nonconventional therapies; h) survivors; i) terminally ill patients; j) burnout; k) psychosocial staff availability. Knowledge on the SIOP recommendations was investigated.

Hematologists-oncologists, psychologists/psychiatrists, and social workers were considered key informants. To this end, we contacted the heads of these departments from 27 out of the 28 public hospitals treating children and adolescents with cancer in Argentina (*Table 1*). The questionnaire was inadvertently sent to health care providers of Hospital Dr. H. Notti from Mendoza. The survey was described to participants on the telephone; they were asked to answer reflecting the opinion of their department staff working with patients with blood diseases and cancer. The questionnaire was sent, and three reminders were made to request participants to complete the survey in the following 5 months.

In some hospitals, answers were provided separately by the heads of the Hematology and Oncology Departments because of their functioning structure. Both questionnaires were included in the final analysis. Some hospitals reported that there was no head in the Social Services area or no staff working in Childhood and Adolescence Mental Health. Some health care providers were left out because their contact information was not available.

The questionnaire was sent to 28 heads of the Department of Hematology and/or Oncology, 21 heads of the Department of Mental Health, and 26 heads of the Department of Social Services.

## RESULTS

Out of the 75 health care providers contacted, 62.6% (47/75) completed the questionnaire: 42.5% (20/47) were hematologists-oncologists; 25.5%

TABLE 1. *Hospitals participating in the study*

Province	Hospital	Province	Hospital
Buenos Aires	De Niños "Sor M. Ludovica" (La Plata)	Entre Ríos	De Niños San Roque
	Materno Infantil (San Isidro)	Formosa	Hospital de la Madre y el Niño
	Nacional "Prof. Alejandro Posadas"	Jujuy	De Niños "Dr. H. Quintana"
	Materno Infantil (Mar del Plata)	Misiones	Provincial de Pediatría
	Interzonal "Dr. J. Penna" (Bahía Blanca)	Neuquén	Provincial "Dr. Castro Rendón"
	Autonomous City of		
Buenos Aires (CABA)	De Pediatría SAMIC "Prof. Dr. J. P. Garrahan"	Salta	Nuevo Htal. Materno Infantil de Salta
	General de Niños "Dr. Ricardo Gutiérrez"	San Juan	De Niños "Juan Carlos Navarro"
	De Pediatría "Pedro de Elizalde"	Santa Fe	De Niños "V. J. Vilela"
	De Clínicas "José de San Martín"		De Niños "Dr. Orlando Alassia"
Catamarca	Interzonal de Niños "Eva Perón"		Hospital "J. B. Iturraspe"
Córdoba	De Niños de la Santísima Trinidad		Provincial del Centenario (Rosario)
Infantil Municipal	Santiago del Estero	Hospital de Niños "Eva Perón"	
Corrientes	Pediátrico "J. Pablo II"	Tucumán	Del Niño Jesús
Chaco	Pediátrico "Dr. A. L. Castelán"		



(12/47) worked in the Department of Mental Health; and 32% (15/47), in the Department of Social Services. Out of all hematologists-oncologists, all Mental Health providers, and all Social Services workers, 71.4% (20/28), 57.14% (12/21); and 60% (15/25), respectively, completed the questionnaire. Data were collected from 92.59% of all contacted hospitals (25/27).

### 1. Human resources

Among the Departments of Mental Health and Social Services, 75% and 60% of participants considered, respectively, that their human resources were not enough to provide care to patients with blood diseases and cancer. This was also perceived by half of all hematologists-oncologists (Table 2).

Most (94%) of those who indicated that psychosocial human resources were enough received help from organizations outside the hospital that provided psychological care to patients.

Also, 95%, 75%, and 73% of health care providers from the Departments of Hematology and Oncology, Mental Health, and Social Services,

respectively, reported that there were contract employees to care for these patients.

No specific provider was contracted to care for patients with cancer according to 50% of replies from the Department of Mental Health, and 33.3% from the Department of Social Services: any psychologist/social worker available at the time responded to requests at random.

As per replies, 83% of health care providers from the Department of Mental Health and 93% from the Department of Social Services caring for patients with blood diseases and cancer were not exclusively dedicated to working with these patients; instead, they responded to requests made by any of the hospital departments.

### 2. Information-communication

Medical information shared with patients and their families was mainly managed by hematologists-oncologists. The health care providers from the Departments of Mental Health and Social Services participated in diagnosis communication and general medical information sharing to a lesser extent: 33% and 20%, respectively.

TABLE 2. Questions regarding human resources

Human resources	Hematology and Oncology N= 20	Mental Health N= 12	Social Services N= 15
Is the staff that provides care to patients with blood diseases and cancer SUFFICIENT?	10 (50%)	2 (17%)	2 (13%)
Is the staff that provides care to patients with blood diseases and cancer INSUFFICIENT?	10 (50%)	9 (75%)	9 (60%)
Does not answer.	0	1 (8%)	4 (27%)
Are the staff members who provide care to patients with blood diseases and cancer contract employees?	19 (95%)	9 (75%)	11 (73%)
Are the staff members who provide care to patients with blood diseases and cancer NOT contract employees?	1 (5%)	2 (15%)	1 (7%)
Does not answer.	0	1 (10%)	3 (20%)
Do you have psychologists/psychiatrists specifically dedicated to working with patients with blood diseases and cancer (always and often)? <sup>1</sup>		7 (50%)	
Do you have psychologists/psychiatrists specifically dedicated to working with patients with blood diseases and cancer (never and sometimes)?		4 (33%)	
Does not answer.		1 (8%)	
Do you have social workers specifically dedicated to working with patients with blood diseases and cancer (always and often)? <sup>2</sup>			5 (33.3%)
Do you have social workers specifically dedicated to working with patients with blood diseases and cancer (never and sometimes)?			5 (33.3%)
Does not answer.			5 (33.3%)
Do you receive help from foundations or organizations outside the hospital that provide care to patients with blood diseases and cancer (always or often)?	15 (75%)	6 (50%)	9 (60%)
Do you receive help from foundations or organizations outside the hospital that provide care to patients with blood diseases and cancer (never or sometimes)?	3 (15%)	5 (42%)	0
Does not answer.	2 (10%)	1 (8%)	6 (40%)

<sup>1</sup> Answers regarding mental health provided by the Department of Mental Health.

<sup>2</sup> Answers regarding social services provided by the Department of Social Services.

Other communication-related topics (encouraging family talk, dispelling doubts, seeking guidance, and actively participating in decision-making) were very frequently taken into consideration by hematologists-oncologists and providers from the Department of Mental Health (95% and 92%), and less frequently by workers from the Department of Social Services (33%).

Also, 85% of hematologists-oncologists and 75% of providers from the Department of Mental Health considered that, at their hospital, the informed consent was obtained with sufficient data and time to make a thoughtful and conscious decision. This percentage decreased to 53% among providers from the Department of Social Services (Table 3).

### 3. Dropout and treatment withdrawal

A systematic intervention strategy for treatment withdrawals or negligent care was described by 90% of hematologists-oncologists, 59% of providers from the Department of Mental Health, and 66% of social workers. The early detection of noncompliance was less systematic: 65% of hematologists-oncologists, 50% of providers from the Department of Mental Health, and 46.6% of workers from the Department of Social Services indicated that their hospital had formal mechanisms in place for an early detection (Table 4).

### 4. Education

Ninety percent of health care providers indicated that their hospital had a hospital

TABLE 3. Questions regarding information-communication

Information-communication	Hematology and Oncology N= 20	Mental Health N= 12	Social Services N= 15
At your department, do health care providers provide diagnosis information to parents (always or often)?	18 (90%)	4 (33%)	3 (20%)
At your department, do health care providers provide diagnosis information to parents (never or sometimes)?	2 (10%)	7 (59%)	11 (73%)
Does not answer.	0	1 (8%)	1 (7%)
Is there an interdisciplinary agreement on how to provide information to patients (always or often)?	17 (85%)	7 (58%)	5 (33%)
Is there an interdisciplinary agreement on how to provide information to patients (never or sometimes)?	3 (15%)	4 (34%)	7 (47%)
Does not answer.	0	1 (8%)	3 (20%)
At your department, do health care providers encourage intra-family communication with patients and their families (always or often)?	19 (95%)	11 (92%)	5 (33%)
At your department, do health care providers encourage intra-family communication with patients and their families (never or sometimes)?	0	0	7 (47%)
Does not answer.	1 (5%)	1 (8%)	3 (20%)

TABLE 4. Questions regarding dropout and treatment withdrawal

Dropout and treatment withdrawal	Hematology and Oncology N= 20	Mental Health N= 12	Social Services N= 15
¿Utilizan mecanismos formales para detectar tempranamente el abandono de tratamiento (siempre o a menudo)?	13 (65%)	6 (50%)	7 (46,6%)
Do you have formal mechanisms in place to detect treatment withdrawals in an early manner (always or often)?	13 (65%)	6 (50%)	7 (46.6%)
Do you have formal mechanisms in place to detect treatment withdrawals in an early manner (never or sometimes)?	6 (30%)	5 (41%)	4 (26.6%)
Does not answer.	1 (5%)	1 (8%)	4 (26.6%)
Do you act in a systematic manner in the case of treatment withdrawal or negligent care (always or often)?	18 (90%)	7 (59%)	10 (66%)
Do you act in a systematic manner in the case of treatment withdrawal or negligent care (never or sometimes)?	1 (5%)	4 (33%)	1 (7%)
Does not answer.	1 (5%)	1 (8%)	4 (27%)

school; and a high percentage of hematologists and providers from the Department of Mental Health (95% and 84%) referred that, together with families, they encouraged patients to continue their education during and after treatment. Hematologists-oncologists described a greater contact with schools.

### 5. Sibling care

Among hematologists-oncologists and providers from the Department of Mental Health, 75% indicated that they talked to parents about the importance of taking care of the patient's siblings; this was also mentioned by 60% of social workers.

### 6. Nonconventional therapies

Half of health care providers from the psychosocial area indicated that they were not aware of the differences between complementary therapies and alternative therapies. However, hematologists-oncologists stated that they had a greater knowledge about this topic (85%), but only half of them discussed it with the patient's family.

### 7. Follow-up of surviving patients

Among hematologists-oncologists, 80% stated that they provided systematic follow-up of patients once they completed treatment. The percentage was smaller among the providers of the Departments of Mental Health (58%) and Social Services (20%).

### 8. Palliative care

Approximately 60% of hematologists-oncologists and providers of the Department of Mental Health indicated that palliative care providers were requested to see patients during treatment. The percentage was smaller among workers from Social Services (46%).

### 9. Patients with incurable disease

Among hematologists-oncologists, 85% stated that the decision to discontinue curative treatment and provide palliative care to an incurable patient was made by a group of health care providers and/or specialists. Only 50% of the heads of the Department of Mental Health and 46% of the Department of Social Services shared this opinion.

TABLE 5. Questions regarding patients with incurable disease

Patient with incurable disease	Hematology and Oncology N= 20	Mental Health N= 12	Social Services N= 15
Is the decision to discontinue a curative treatment made by a group of health care providers (always or often)?	17 (85%)	6 (50%)	7 (46%)
Is the decision to discontinue a curative treatment made by a group of health care providers (never or sometimes)?	1 (5%)	4 (33%)	2 (14%)
Does not answer.	2 (10%)	2 (17%)	6 (40%)
Is the decision to discontinue a curative treatment made together with the family (always or often)?	18 (90%)	8 (67%)	7 (46%)
Is the decision to discontinue a curative treatment made together with the family (never or sometimes)?	0	1 (8%)	1 (7%)
Does not answer.	2 (10%)	3 (25%)	7 (47%)
Is the decision to discontinue a curative treatment made together with the patient (always or often)?	9 (45%)	3 (25%)	4 (26%)
Is the decision to discontinue a curative treatment made together with the patient (never or sometimes)?	10 (50%)	7 (58%)	4 (27%)
Does not answer.	1 (5%)	2 (17%)	7 (47%)
At your department, do you consider the risk of therapeutic obstinacy (always or often)?	16 (80%)	7 (59%)	6 (40%)
At your department, do you consider the risk of therapeutic obstinacy (never or sometimes)?	2 (10%)	3 (25%)	2 (13%)
Does not answer.	2 (10%)	2 (16%)	7 (47%)
At your department, do you offer further visits for bereaved families (always or often)?	15 (75%)	6 (50%)	8 (53%)
At your department, do you offer further visits for bereaved families (never or sometimes)?	4 (20%)	5 (42%)	3 (20%)
Does not answer.	1 (5%)	1 (8%)	4 (27%)

Answers reflected that this type of decision was made together with parents much more often than with patient participation (Table 5).

**10. Burnout**

As shown in Table 6, hematologists-oncologists indicated that they perceived a more positive work environment than health care providers from the Departments of Mental Health and Social Services.

**11. Access to psychosocial care**

Among hematologists-oncologists, 90% stated that they always or often requested the intervention of the Department of Mental Health, and 95% indicated that they did so with the Department of Social Services.

Between 70% and 80% of hospitals reported that patients may receive psychosocial care immediately or at a later time if they requested it on their own at the same department.

Only 55% of hematologists-oncologists were aware that there were free brochures available for patients.

**DISCUSSION**

The results of this study show partial adherence to the SIOPI recommendations on psychosocial care provided at the public hospitals of Argentina. There is a big difference in the perception of psychosocial care providers and that of hematologists-oncologists, who consider that all services comply with standards to a greater extent. It is unknown whether such differences could be explained by different assessment parameters used in the medical and the psychosocial care practice, or because some of the assessed standards are implemented in the setting of medical interventions (such as

providing diagnosis information or obtaining an informed consent), or are the result of little integration among the departments, thus generating a difference in the assessment and implementation of the SIOPI standards.

Other studies<sup>7</sup> have reported deficiencies in the integration of psychosocial care into cancer treatment protocols, although it is known that this disease poses a major emotional and social challenge to patients.

Specific psychosocial care actions, such as emotional support or family strengthening, usually led by psychologists/psychiatrists and social workers, were not explored in this study because they are not included in the SIOPI recommendations.

In relation to the question about whether the different departments make decisions and develop strategies together, hematologists-oncologists showed a high frequency of teamwork whereas providers from the Departments of Mental Health and Social Services admitted that their interdisciplinary work was rather limited. The situation is similar in relation to the information provided to patients: the Department of Hematology and Oncology reported they had interdisciplinary protocols in place to provide information unknown to the Departments of Mental Health and Social Services.

As per results, it is necessary to increase interdisciplinary work, not only in relation to patient care, but also within health care teams, to strengthen existing interdisciplinary groups, train health care providers in an integrating perspective, provide specific training, enable exchange, and agree upon institutional intervention strategies.

According to the Argentine Hospital Oncopediatric Registry (*Registro Oncopediátrico*

TABLE 6. Questions regarding burnout

Burn-out	Hematology and Oncology N= 20	Mental Health N= 12	Social Services N= 15
At your department, do you have a "safe" place where you can share your opinions and doubts (always or often)?	14 (70%)	6 (50%)	7 (46%)
At your department, do you have a "safe" place where you can share your opinions and doubts (never or sometimes)?	5 (25%)	5 (42%)	4 (27%)
Does not answer.	1 (5%)	1 (8%)	4 (27%)
At your department, do health care providers work in an environment of mutual support, trust, and learning (always or often)?	19 (95%)	7 (59%)	8 (53%)
At your department, do health care providers work in an environment of mutual support, trust, and learning (never or sometimes)?	0	4 (33%)	3 (20%)
Does not answer.	1 (5%)	1 (8%)	4 (27%)

*Hospitalario Argentino*, ROHA), all Argentine hospitals that provide care to pediatric cancer patients, except two, offer the services of a “pediatric psychologists specialized in cancer.”<sup>2</sup> However, this study indicates that this is not reliable information because the availability of psychologists is not consistent with the availability of providers specifically trained to manage cancer: only 7 hospitals have health care providers specifically devoted to this population; in the remaining hospitals, referrals are randomly made to any psychologist, probably one who is not acquainted with the specific problems of patients with blood diseases and cancer.

It is worth noting that health care providers who systematically see patients with a common problem become more knowledgeable about their specific needs, develop more suitable therapeutic tools, and gain suitability and expertise to their practice. At the same time, the continuity of the same providers within health care teams favors interdisciplinary integration.

This study also shows that there is a high level of unawareness (50% or higher) regarding nonconventional and alternative therapies among psychosocial care providers.

A prior study conducted at Hospital de Pediatría Garrahan<sup>8</sup> showed that 34% of cancer patients from that hospital used alternative and complementary therapy together with their allopathic medications. This points out the magnitude of the phenomenon and the importance of the fact that treating physicians should have information on this type of practices so that they may be discussed during medical visits, thus promoting a more honest doctor-patient communication, and preventing the use of harmful alternative therapies.

The standards that were more commonly observed were continuation of education and care of healthy siblings. The SIOP recommendations likely require different effort levels for their implementation. For example, information in pediatrics is a controversial topic: it requires establishing agreements between physicians and parents, defining contents to be discussed, communicating with patients with varying levels of understanding, and also a major emotional distress experienced by health care providers when giving bad news.<sup>9</sup> Favoring school continuation and asking about the well-being of healthy siblings are uncontroversial recommendations supported by health care providers, parents, and patients.<sup>10</sup> Argentina

offers access to hospital schools and/or homeschooling programs in every territory. Lastly, sibling care was explored by means of only one question whereas the other topics were analyzed in more depth.

Less than 50% of providers from the Departments of Mental Health and Social Services have a place where they can share their opinions and doubts; also, hematologists-oncologists perceive a more negative work environment. This is relevant information because a negative view of the work environment is associated with discomfort and physical and emotional symptoms among health care providers, known as “burnout syndrome.”

This study considered the SIOP recommendations as the pattern for psychosocial care.<sup>3</sup> New standards were developed and published later by a different international group.<sup>4</sup> Although both documents discuss mostly the same topics, the second group considers three topics not included in the SIOP recommendations, which were therefore not explored in this study. Those are intra- and post-treatment neuropsychological monitoring, measures to encourage peer interactions, and the implementation of resources targeted at improving procedure coping mechanisms. Future studies may dwell on these aspects.

One of the limitations of this study is that 37% of potential informants failed to complete the questionnaire and, more specifically, 47% of psychosocial care providers did not provide their answers. In addition to undermining the representation of results, such lack of answers may bias the sample in favor of those health care providers who have a special interest in the psychosocial care of patients with blood diseases and cancer and actually took the time to provide the information. Thus, the results of this study may reflect a major interest in the psychosocial care of patients with blood diseases and cancer than what is really provided at all studied hospitals.

Given that this is an observational, descriptive study, results reflect the opinions of health care providers but these were not compared to objective data about the actual situation experienced in the participating hospitals. Also, the instrument used for this investigation hinders the possibility of establishing the meaning given by the different actors to their actions, which may be the topic of future research.

The level of participation in the study was



lower than expected. However, the study provides baseline data on this subject. These data are also the result of the joint effort of psychosocial care providers from different regions of Argentina. This is uncommon: psychosocial care providers working in oncology usually work alone and tend to come into contact with colleagues in academic settings rather than at work. Widening and strengthening bonds among psychosocial care providers and other health care providers at an intra- and inter-institutional level is now a closer goal thanks to this study.

In order to provide comprehensive care, psychosocial care should be a goal shared by all those involved, regardless of their profession.<sup>11</sup>

As a result of this study, a new challenge is proposed: promoting places for interdisciplinary exchange and production on the base of the SIOP recommendations.

Reaching future interdisciplinary consensus and establishing care protocols to meet the different psychosocial needs of patients seen in Argentina are still pending issues. This type of consensus warrants the access of all patients to a high-quality standard of care and facilitates the work of health care providers by guiding their practice.

## CONCLUSIONS

The study reports partial compliance with the psychosocial care standards recommended by the SIOP at the public hospitals of Argentina. ■

## Acknowledgments

We would like to thank W. Cacciavillano, M.D., for his valuable and generous collaboration.

## REFERENCES

1. Schwartzman E. Estrategias pasadas, presentes y futuras en oncología pediátrica. *Med Infant* 2007;16(2):84-6.
2. Moreno F, Dussel V, Abriata G, Orellana L. Registro Oncopediátrico Hospitalario Argentino. Incidencia 2000-2009, Supervivencia 2000-2007, Tendencia de mortalidad 1997-2010. Buenos Aires: Instituto Nacional del Cancer, 2012.
3. Fann J, Ell K, y Sharpe M. Integrating Psychosocial Care into Cancer Services. *J Clin Oncol* 2012;30(11):1178-86.
4. Comité de Aspectos Psicosociales de la Sociedad Internacional de Oncología Pediátrica. Recomendaciones sobre aspectos psicosociales de oncología pediátrica. Buenos Aires: Fundación Natali Dafne Flexer, 2006.
5. Wiener L, Kazak A, Noll R, Patenaude A, et al. Standards for the psychosocial care for children with cancer and their families: an introduction to the special issue. *Pediatr Blood Cancer* 2015;62(Suppl 5):S419-24.
6. Newburger P (Ed). Standards for Psychosocial Care for Children With Cancer and Their Families. *Pediatr Blood Cancer* 2015;62(Suppl 5):S419-S895.
7. Jacobsen PB, Wagner LI. A New Quality Standard: The Integration of Psychosocial Care Into Routine Cancer Care. *J Clin Oncol* 2012;30(11):1154-9.
8. Kusznieryk A, Quintana S, Barzotti D. Medicina Complementaria o Alternativa. Estudio exploratorio sobre las prácticas, creencias y actitudes de los familiares de pacientes pediátricos con enfermedades oncológicas. *Med Infant* 2010;17(4):369-76.
9. Vidal y Benito MC. ¿Qué y cómo se comunica? In *La relación médico paciente*. Buenos Aires: Lugar; 2010.P.121-8.
10. Thompson AL, Christiansen HL, Elam M, Hoag J, et al. Academic Continuity and School Reentry Support as a Standard of Care in Pediatric Oncology. *Pediatr Blood Cancer* 2015;62(Suppl 5):S805-17.
11. Carlson LE, Waller A, Mitchell AJ. Screening for Distress and Unmet Needs in Patients With Cancer: Review and Recommendations. *J Clin Oncol* 2012;30(11):1160-77.

## ANNEX

To whom it may concern,

Based on what we described to you a few weeks ago on the telephone, we are now contacting you with the link to the website where you may complete the **Survey on psychosocial care provided to children and adolescents undergoing treatment for blood diseases and cancer**.

Please, remember that this is an information survey and its objective is to establish the current situation in each province so that health care standards may be further developed and implemented.

All answers will be confidential. The survey is very simple and should only take about 10 minutes or less of your time.

The software will automatically save your answers. For this reason, if you start taking the survey and have to stop, you may continue completing it by clicking on the link again. Please remember that answers are saved by page. This means that if you did not complete all questions on the same page, answers will not be saved and you will have to answer those questions again.

Once the study is completed, we will share results and invite you to take part and make suggestions regarding the standards.

Also, we would like you to know that in August, the Argentine Society of Pediatric Hematology and Oncology (Sociedad Argentina de Hematooncología Pediátrica, SAHOP) will hold a congress in the Autonomous City of Buenos Aires, and the preliminary results will be presented there.

We look forward to your participation. If you have any questions or suggestions please contact .....

TO COMPLETE THE SURVEY, CLICK HERE .....

Argentine Society of Pediatric Hematology and Oncology  
Committee on Psychosocial Issues

Dear Colleague,

The Argentine Society of Pediatric Hematology and Oncology (Sociedad Argentina de Hematooncología Pediátrica, SAHOP) was founded in 2011. Its objectives include researching and developing cooperative actions among health care providers and organizations devoted to looking after children and adolescents with cancer. The Psychosocial Area has been functioning as part of the SAHOP since 2012.

We would like to know the status of care received by children and adolescents under treatment for blood diseases and cancer in relation to psychosocial aspects to subsequently develop health care standards by consensus. The information provided by you will be confidential and used exclusively within the scope of this survey.

Please find attached the survey that will help us assess the situation in each hospital. Answers should reflect the opinion of your department staff working with patients with blood diseases and cancer. The survey should only take about 10 minutes or less of your time, and the information provided will be very valuable in the pathway towards our goal.

Thank you very much for your help.

Psychosocial Area - SAHOP

### **Survey on psychosocial care provided in relation to pediatric oncology**

Please, mark with an "X" the answer that you consider most representative of the situation at your department.

Personal data

Hospital where you work:

City and province:

Hospital telephone number:

E-mail address:

Department where you work:

Degree and specialty:

How many health care providers are part of your department?

How many members of your department's staff provide care to patients with blood diseases and cancer?

Are these health care providers exclusively dedicated to patients with blood diseases and cancer?

Do you think the human resources available at your department to work in the hematology and oncology area are sufficient?

Are the human resources working in the hematology and oncology area contract employees?

If they are contract providers, who pays for their services?

How many new patients with blood diseases and cancer are seen at your department every year?

E-mail addresses of health care providers from your department (only in relation to the psychosocial area: hospital's Department of Social Services and Department of Mental Health, foundations and parents organizations outside the hospital):

Please, mark with an "X" the most adequate answer.

	1: Never, not at all, almost never. 2: Sometimes, occasionally. 3: Often, frequently. 4: Always, almost always. DK/DA: Does not know, does not answer.	1	2	3	4	DK/ DA	Remarks
<b>Communication and information</b>	At your department, do health care providers provide diagnosis information to the patient's mother/father?						
	At your department, do health care providers provide diagnosis information to the patient?						
	Is there an agreement (formal or informal) among hematologists-oncologists, social workers, and providers from the Department of Mental Health on how to provide diagnosis information?						
	At your department, do health care providers renew the information on the course of the disease or any changes in planned treatment?						
	At your department, do health care providers encourage intra-family communication about these topics (e.g., advising parents that it is not convenient to withhold information from the child)?						
	Do health care providers from the social area (or Department of Social Services) provide information about inter-institutional networks that facilitate treatment access (medications, transfers, accommodation, disability pension/certificate, etc.)?						
<b>Therapeutic alliance</b>	At your department, do health care providers encourage patients and their family to become involved in treatment (e.g., encouraging them to ask questions and participate in decision-making)?						
	Do you work with institutions outside the hospital (e.g., foundations or parents organizations)? How is help coordinated?						
	At your department, do health care providers encourage patients to share with other families (activities conducted inside the hospital, parents associations, foundations, etc.)?						
<b>Informed consent and decision-making</b>	At your hospital, do you request patients' and families' agreement with a specific treatment with sufficient information and time as to allow them to make a thoughtful and conscious decision?						
<b>Rejection, noncompliance, and treatment withdrawal</b>	At your hospital, is there a formal mechanism in place to detect treatment withdrawal or noncompliance in an early manner?						
	At your department, do you act in a systematic manner in the case of treatment withdrawal or negligent care?						
<b>Education</b>	Is there a hospital school?						
	Does the provincial government offer homeschooling programs?						
	At your department, do health care providers take action to discuss education with parents?						
	At your department, do health care providers contact the school if they deem it convenient or necessary?						
<b>Sibling care</b>	At your department, do health care providers ask about the emotional health of the patient's siblings in a systematic manner or do they make recommendations to parents regarding sibling care?						
<b>Nonconventional therapies</b>	At your department, do health care providers know the differences between complementary therapies and alternative therapies?						
	At your department, do health care providers discuss available nonconventional therapies with the patients and their parents?						
<b>Survivors</b>	At your department, do health care providers provide a planned or systematic follow-up to survivors of pediatric cancer?						

<b>Terminally ill patients</b>	At your hospital, are there specialists in palliative care?						
	If there are palliative care specialists, are they requested to see patients during treatment (e.g., for symptom management)?						
	At your department, do health care providers take into account the risk of therapeutic obstinacy when they have to decide whether or not to continue with curative treatment?						
	Is the decision to continue with curative treatment or discontinue it and shift to palliative care made by health care providers in consensus (e.g., discussions among different specialists)?						
	Is the decision to continue with curative treatment or discontinue it and shift to palliative care made together with the patient's family?						
	Is the decision to continue with curative treatment or discontinue it and shift to palliative care made together with the patient?						
<b>Burnout</b>	At your department, do health care providers offer further visits for bereaved families?						
	At your department, do health care providers have formal and informal "safe" places where they can share their opinions and doubts?						
	At your department, do health care providers have formal and informal places where they can reflect on the negative emotions experienced during work?						
<b>Availability of psychosocial staff members</b>	At your department, do health care providers work in an environment of mutual support, trust, and learning among colleagues?						
	Do hematologists-oncologists and/or pediatricians request the participation of members of the Department of Mental Health to prevent or manage psychiatric or emotional problems?						
	Do hematologists-oncologists and/or pediatricians request the participation of members of the Department of Social Services to prevent or manage potential social problems?						
	Does the hospital have psychologists and/or psychiatrists assigned to care specifically for patients with blood diseases and cancer?						
	Does the hospital have social workers assigned to care specifically for patients with blood diseases and cancer?						
	Does the hospital receive support from health care providers and/or volunteers from aid organizations?						
	May patients and their families seek help at any time from the Department of Mental Health if they want to?						
	May patients and their families seek help at any time from the Department of Social Services if they want to?						
	Do you think hematologists-oncologists, pediatricians, providers from the Department of Mental Health, and social workers work together as a team (e.g., sharing concerns and clinical strategies)?						
	At your department, do health care providers know the SIOP recommendations regarding psychosocial care provided to pediatric patients with blood diseases and cancer?						
<b>Recommendations made by the International Society of Pediatric Oncology (SIOP)</b>	Do health care providers consider the SIOP recommendations regarding psychosocial care provided to pediatric patients with blood diseases and cancer in their medical practice?						
	Do providers from the Department of Mental Health consider the SIOP recommendations regarding psychosocial care provided to pediatric patients with blood diseases and cancer in their practice?						
	Do providers from the Department of Social Services consider the SIOP recommendations regarding psychosocial care provided to pediatric patients with blood diseases and cancer in their practice?						
	At your hospital, are there other providers from the psychosocial area (educational psychologists, music therapists, occupational therapists, etc.)?						
Is there printed material on psychosocial care available that may be handed out to patients?					NO	YES	
Would you like to make a comment?					NO	YES	

# Sobrecarga hídrica y falla renal en niños con sepsis grave y shock séptico: un estudio de cohortes

## *Fluid overload and kidney failure in children with severe sepsis and septic shock: A cohort study*

Dr. Omar E. Naveda Romero<sup>a</sup> y Br. Andrea F. Naveda Meléndez<sup>a</sup>

### RESUMEN

**Introducción.** En niños con sepsis, la sobrecarga hídrica como resultado de una terapia de resucitación agresiva o por la administración excesiva de fluidos puede afectar la función renal y aumentar la mortalidad.

**Objetivo.** Determinar la asociación entre la sobrecarga hídrica y la tasa de falla renal en un grupo de niños con sepsis grave y shock séptico.

**Población y métodos.** Estudio de cohortes prospectivo realizado en la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital Universitario de Pediatría "Dr. Agustín Zubillaga" (Barquisimeto, Estado Lara, Venezuela), entre marzo de 2013 y mayo de 2016, en niños con sepsis grave o shock séptico.

**Resultados.** Un total de 149 niños fueron incluidos en el análisis. La sepsis predominó en el 59,7% de los casos; el promedio de edad fue  $6,4 \pm 3,3$  años; el peso promedio fue  $17,8 \pm 3,6$  kg; en el 30,2%, hubo sobrecarga hídrica y la mortalidad general fue 25,5%. Hubo falla renal en el 16,1% de los casos. Mediante un modelo de regresión logística binaria, se identificaron como predictores independientes de falla renal sobrecarga hídrica (OR 1,5; IC 95%: 1,2-4,9;  $p=0,028$ ) y shock mayor de dos días (OR 1,7; IC 95%: 1,3-6,3;  $p=0,039$ ). Además, se observó un incremento significativo del riesgo de mortalidad en los niños con falla renal y sobrecarga hídrica, según el método de Kaplan-Meier ( $p=0,019$ ).

**Conclusión.** La sobrecarga hídrica y una duración del shock mayor de dos días incrementan el riesgo de falla renal en niños críticamente enfermos con sepsis grave y shock séptico.

**Palabras clave:** balance hídrico, sepsis, shock, insuficiencia renal, mortalidad.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2017.118>

Texto completo en inglés:

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2017.eng.118>

**Cómo citar:** Naveda Romero OE, Naveda Meléndez AF. Sobrecarga hídrica y falla renal en niños con sepsis grave y shock séptico: un estudio de cohortes. *Arch Argent Pediatr* 2017;115(2):118-124.

### INTRODUCCIÓN

La incidencia de falla renal aguda a nivel mundial en niños hospitalizados por cualquier causa se ha estimado en uno de cada tres con una mortalidad del 14%. Esta cifra aumenta en relación con la gravedad de la enfermedad de base y es de hasta un 80% en los pacientes críticamente enfermos admitidos en unidades de cuidados intensivos (UCI).<sup>1</sup>

Una de las principales causas de falla renal es la sepsis; aproximadamente, la tercera parte de los niños con sepsis se complican con falla renal.<sup>2</sup>

En la actualidad, se reconoce que la reanimación con fluidos endovenosos en las etapas iniciales del tratamiento de la sepsis y del shock séptico constituyen pilares fundamentales en el manejo hemodinámico de estos pacientes; sin embargo, comienza a cuestionarse si el uso liberal de estos fluidos tiene un efecto deletéreo sobre el curso de la enfermedad y sus complicaciones. El uso de volúmenes altos de fluidos podría estar asociado a deterioro en la función respiratoria, coagulopatía e incremento del riesgo de edema cerebral.<sup>3</sup>

Existe controversia acerca de la eficacia, la naturaleza, la extensión y la duración de la terapia de fluidos en la sepsis grave y el shock séptico.<sup>4</sup> No se puede descartar que el balance hídrico positivo sea solamente un marcador de gravedad de la enfermedad subyacente, más que un predictor independiente de complicaciones. Se ha reportado una alta frecuencia de sobrecarga hídrica en las primeras 24 horas de tratamiento con fluidos en pacientes críticamente enfermos con falla respiratoria, con soporte vital extracorpóreo o con uso de terapias de sustitución renal.<sup>5</sup> Los mecanismos involucrados en el daño por sobrecarga hídrica que podrían tener como vía final común el incremento en la mortalidad o complicaciones sistémicas son desconocidos o especulativos.

El objetivo primario de la investigación fue determinar la asociación entre la sobrecarga hídrica y la tasa de falla renal en un grupo de niños con sepsis grave y shock séptico.

- a. Hospital Universitario de Pediatría "Dr. Agustín Zubillaga", Barquisimeto, Estado Lara, Venezuela.
- b. Bachiller. Estudiante de pregrado. Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Lisandro Alvarado, Venezuela.

#### Correspondencia:

Dr. Omar E. Naveda Romero, [omarnavedamd@yahoo.com](mailto:omarnavedamd@yahoo.com)

#### Financiamiento:

Ninguno.

#### Conflicto de intereses:

Ninguno que declarar.

Recibido: 19-6-2016

Aceptado: 26-9-2016



## POBLACIÓN Y MÉTODOS

Se trata de un estudio de cohortes prospectivo, con pacientes admitidos consecutivamente en la UCI del Hospital Universitario de Pediatría “Dr. Agustín Zubillaga” (Barquisimeto, Estado Lara, Venezuela), entre marzo de 2013 y mayo de 2016. Los criterios de inclusión fueron niños de 2 a 13 años, con diagnóstico de sepsis grave o *shock* séptico, con infecciones adquiridas en la comunidad, con cifras iniciales de creatinina sérica menores de 1,5 mg/dl.

Los casos fueron identificados por un equipo específico de pediatras intensivistas en la sala de emergencias, salas de hospitalización o UCI y seguidos hasta su salida del hospital (egreso o fallecimiento). Se excluyeron aquellos pacientes con cardiopatías congénitas cianógenas, con desarrollo de *shock* séptico fuera del hospital o que hubiesen recibido reanimación hídrica fuera del hospital (por la posibilidad de registro inadecuado sobre la información de la cantidad exacta de líquidos administrados antes del ingreso del paciente) o vasopresores antes de su transferencia al hospital, aquellos en los que se emplearon soluciones coloidales para la reanimación, con sepsis nosocomial, exposición a sustancias nefrotóxicas, con quemaduras, cirugía, politraumatizados, con enfermedad hematológica maligna y fallecidos antes de las 72 horas de haber sido admitidos en la UCI. Se creó una base de datos codificados para proteger la confidencialidad. El estudio fue aprobado por el Comité de Bioética y hubo consentimiento informado.

Las definiciones de sepsis grave y *shock* séptico se realizaron de acuerdo con los criterios del comité internacional de desarrollo de líneas guías de la “Campaña para sobrevivir a la sepsis”.<sup>6</sup> Sepsis grave fue definida como la infección aguda con disfunción orgánica y *shock* séptico a la disfunción de múltiples órganos bajo la presencia de una infección aguda que requería tratamiento vasopresor por más de 12 horas. Para la duración del *shock*, se tomó el tiempo de uso de vasopresores hasta su retiro, una vez estabilizado hemodinámicamente el paciente. Falla renal fue definida con creatinina sérica igual a 2 mg/dl o mayor, con un gasto urinario menor de 0,5 ml/kg/hora en un lapso de 12 horas, según criterios de la guía *Kidney Disease: Improving Global Outcomes* (KDIGO).<sup>7</sup>

Para el cálculo del balance hídrico, se empleó la sustracción del total de líquidos administrados (endovenosos y de administración oral) menos el total de fluidos eliminados cada 24 horas. Los fluidos eliminados incluyeron, además de la

orina, todas las otras pérdidas de líquido, excepto las pérdidas insensibles. Se consideró sobrecarga hídrica si el balance de fluidos en las primeras 72 horas de admitido el paciente superó el 10% del peso corporal del ingreso a la UCI. Solo fueron utilizadas soluciones cristaloides. El manejo hidroelectrolítico se realizó sobre la base del método de Holliday Segar, con expansiones de volumen entre 10 y 20 cc/kg de peso, corrección de déficit según porcentaje de deshidratación y mantenimiento de sodio, potasio y calcio según necesidades del paciente.

De acuerdo con estudios de cohortes en niños con sepsis y *shock*,<sup>8</sup> para un riesgo de falla renal en sujetos expuestos a sobrecarga hídrica del 31%, en no expuestos del 10%, razón no expuestos/expuestos 2,3 con un nivel de confianza del 95% y con una potencia del 80%, la muestra se estimó en 45 expuestos a sobrecarga hídrica y 104 no expuestos, con corrección de Yates (muestra total: 149 individuos). El programa utilizado para el cálculo de la muestra fue el Epidat 3.1.

El programa SPSS Statistics®, versión 17.0, se utilizó en el análisis estadístico. El análisis descriptivo incluyó medias y desviación estándar para variables cuantitativas y porcentajes para variables cualitativas. Se utilizó  $\chi^2$  de Pearson o test de Fisher para comparar datos cualitativos y t de Student o test U de Mann-Whitney para datos cuantitativos cuando fue apropiado. Se consideró significativa toda  $p < 0,05$ . Las variables comparadas según falla renal fueron estudiadas por medio de análisis univariable y diagrama de cajas. Luego, mediante análisis de Mantel-Haenszel, la relación falla renal y sobrecarga hídrica se estratificó según las variables de interés, por potenciales factores confundidores. Se consideró confusión si los valores de las medidas de asociación en cada estrato fueron similares entre sí y diferentes de la medida de asociación global o cuando se produjo un sesgo de confusión superior al 10%. Las variables clínicamente relevantes y asociadas a falla renal en el análisis univariable fueron utilizadas para crear un modelo de regresión logística con un valor de  $p$  igual a 0,1 o menor. Como criterio de entrada, fue utilizado un procedimiento de “introducir”. Se realizó la prueba de bondad de ajuste de Hosmer y Lemeshow. Con las variables días de hospitalización y mortalidad general, fue construida una curva por el método de Kaplan-Meier, utilizando como factor la variable falla renal estratificada según sobrecarga hídrica y se estimó su significancia estadística con la prueba de *Log Rank*.

## RESULTADOS

Se incluyeron 149 niños críticamente enfermos con sepsis grave o *shock* séptico; con promedio de edad de  $6,4 \pm 3,3$  años; peso promedio de  $17,8 \pm 3,6$  kg; riesgo de mortalidad pediátrica (*pediatric risk of mortality*; PRISM, por sus siglas en inglés) de  $16 \pm 6$  puntos; índice pediátrico de disfunción orgánica (*pediatric logistic organ dysfunction*; PELOD, por sus siglas en inglés) de  $17 \pm 11$  puntos; 20,8% de las infecciones, por gérmenes Gram-negativos. El foco infeccioso predominante fue el respiratorio. El promedio de tiempo en desarrollar falla renal fue de  $6,2 \pm 1,3$  días; la mortalidad general, de 25,5%; y el balance hídrico acumulado en las primeras 72 horas desde la admisión del paciente en la UCI fue de  $1302 \pm 825$  ml. En 45 individuos, hubo sobrecarga hídrica (Tabla 1).

TABLA 1. Características de la población de estudio

VARIABLES	todos (N= 149)
<b>Demográficas (± DE)</b>	
Edad (años)	6,4 ± 3,3
Masculino (%)	86 (57,7)
Peso (kg)	17,8 ± 3,6
PRISM (puntos)	16 ± 6
PELOD (puntos)	17 ± 11
<b>Datos clínicos</b>	
Sepsis grave (%)	89 (59,7)
<i>Shock</i> séptico (%)	60 (40,3)
Falla renal (%)	24 (16,1)
Falla hepática (%)	12 (8,1)
<b>Gérmenes</b>	
Gram-negativos (%)	31 (20,8)
Gram-positivos (%)	29 (19,5)
Hongos (%)	10 (6,7)
<b>Foco infeccioso</b>	
Respiratorio (%)	54 (36,2)
Abdominal (%)	39 (26,2)
Tejidos blandos (%)	24 (16,1)
Urinario (%)	18 (12,1)
SNC (%)	14 (9,4)
<b>Resultados (± DE)</b>	
Días de hospitalización en la UCI	8,3 ± 2,8
Días hospitalización total	16,7 ± 4,5
Días entre hospitalización y admisión en la UCI	0,9 ± 0,9
Ventilación mecánica (%)	133 (89,3)
Tiempo en desarrollar falla renal (días)	6,2 ± 1,3
Mortalidad en la UCI (%)	27 (18,1)
Mortalidad general (%)	38 (25,5)
Balance hídrico acumulado en 72 horas (ml)	1302 ± 825
Sobrecarga hídrica (%)	45 (30,2)

PRISM: *Pediatric Risk of Mortality*; PELOD: *Pediatric Logistic Organ Dysfunction*; SNC: sistema nervioso central; UCI: Unidad de Cuidados Intensivos.

± DE: media ± desvío estándar.

Hubo falla renal en 24 pacientes (16,1%). En la Tabla 2, se muestran las características de estos niños comparados con los que no desarrollaron falla renal. Se observa que el grupo de pacientes con foco infeccioso abdominal presentó mayor proporción (50,0% vs. 21,6%,  $p=0,004$ ), con mayor frecuencia de falla renal en el grupo de infecciones por gérmenes Gram-negativos (41,7% vs. 16,8%,  $p=0,006$ ), con una mayor duración del *shock* ( $2,9 \pm 1,1$  vs.  $1,9 \pm 1,0$  días,  $p=0,008$ ) y mayor frecuencia de pacientes con *shock* mayor de dos días (90,0% vs. 56,0%,  $p=0,044$ ). También hay diferencias en el balance hídrico, que fue significativamente más alto a las 48 y 72 horas en este grupo, al igual que el acumulado en 72 horas ( $1670 \pm 836$  ml vs.  $1232 \pm 808$  ml,  $p=0,017$ ), y con mayor frecuencia de pacientes con sobrecarga hídrica en las primeras 72 horas (50,0% vs. 26,4%,  $p=0,021$ ), al igual que la mortalidad general (41,7% vs. 22,4%,  $p=0,047$ ).

La Figura 1 muestra un diagrama de cajas donde se observa una mayor acumulación significativa de líquidos en el grupo con falla renal, en los balances hídricos de las 48 horas ( $p=0,013$ ), 72 horas ( $p=0,039$ ) y el acumulado en 72 horas ( $p=0,017$ ). Posteriormente, se realizó el análisis de regresión logística binaria multivariable (Tabla 3), considerando las variables potencialmente predictoras (variables independientes), que presentaron un valor de  $p$  igual a 0,1 o menor en el análisis univariable. Ajustando el modelo de regresión logística con falla renal como variable de desenlace (variable dependiente), los predictores independientes asociados al desarrollo de falla renal en niños con sepsis grave fueron sobrecarga hídrica (OR 1,5; IC 95%: 1,2-4,9;  $p=0,028$ ) y *shock* mayor de dos días (OR 1,7; IC 95%: 1,3-6,3;  $p=0,039$ ). No resultaron asociados en la regresión edad entre 7 y 13 años, PELOD > 20 puntos, foco infeccioso abdominal, ni infección por gérmenes Gram-negativos.

En la Figura 2, se muestra la curva de supervivencia por el método de Kaplan-Meier según falla renal estratificada por sobrecarga hídrica, donde se observa un incremento significativo del riesgo de mortalidad en los niños con falla renal en el estrato con sobrecarga hídrica. La prueba de Log Rank (Mantel-Cox) mostró una diferencia significativa ( $p=0,019$ ). En el estrato sin sobrecarga hídrica, no hubo diferencia significativa en la supervivencia acumulada de los pacientes con o sin falla renal ( $p=0,330$ ).

## DISCUSIÓN

Se exploró la potencial asociación entre la sobrecarga hídrica de las primeras 72 horas

posadmisión en la UCI de una cohorte de niños críticamente enfermos con sepsis grave o shock séptico y un resultado adverso, la falla renal. Los

TABLA 2. Análisis univariable según falla renal

Variable*	Falla renal		p**
	Sí (n= 24)	No (n= 125)	
<b>Demográficas</b>			
Edad (años, $\pm$ DE)	5,5 $\pm$ 3,7	6,5 $\pm$ 3,2	0,144
7-13 años (%)	13 (54,2)	91 (72,8)	0,069
Sexo masculino (%)	17 (70,8)	69 (55,2)	0,156
Peso (kg; X $\pm$ DE)	17,4 $\pm$ 4,9	17,9 $\pm$ 3,3	0,587
PRISM (puntos; X $\pm$ DE)	15 $\pm$ 6	16 $\pm$ 5	0,464
PELOD (puntos; X $\pm$ DE)	17 $\pm$ 14	17 $\pm$ 11	0,890
PELOD > 20 puntos (%)	5 (20,8)	48 (38,4)	0,100
<b>Foco infeccioso</b>			
SNC (%)	2 (8,3)	12 (9,6)	0,846
Respiratorio (%)	6 (25,0)	48 (38,4)	0,211
Abdominal (%)	12 (50,0)	27 (21,6)	0,004
Tejidos blandos (%)	3 (12,5)	21 (16,8)	0,600
Urinario (%)	1 (4,2)	17 (13,6)	0,194
<b>Gérmenes</b>			
Gram-positivos (%)	2 (8,3)	27 (21,6)	0,133
Gram-negativos (%)	10 (41,7)	21 (16,8)	0,006
Hongos (%)	1 (4,2)	9 (7,2)	0,586
<b>Datos clínicos</b>			
Shock séptico (%)	10 (41,7)	50 (40,0)	0,879
Duración del shock (días; X $\pm$ DE)	2,9 $\pm$ 1,1	1,9 $\pm$ 1,0	0,008
Shock mayor de 2 días <sup>§</sup> (%)	9 (90,0)	28 (56,0)	0,044
Falla hepática (%)	3 (12,5)	9 (7,2)	0,382
<b>Resultados</b>			
Ventilación mecánica (%)	22 (91,7)	111 (88,8)	0,678
Días de ventilación mecánica (X $\pm$ DE)	3,8 $\pm$ 2,8	3,8 $\pm$ 2,3	0,998
5 días o más de ventilación <sup>¶</sup> (%)	8 (36,4)	44 (39,6)	0,774
<b>Balance hídrico</b>			
24 horas (ml; X $\pm$ DE)	434 $\pm$ 200	339 $\pm$ 261	0,089
48 horas (ml; X $\pm$ DE)	591 $\pm$ 282	432 $\pm$ 285	0,013
72 horas (ml; X $\pm$ DE)	634 $\pm$ 373	462 $\pm$ 369	0,039
Acumulado en 72 horas (X $\pm$ DE)	1670 $\pm$ 836	1232 $\pm$ 808	0,017
Sobrecarga hídrica (%)	12 (50,0)	33 (26,4)	0,021
Mortalidad general (%)	10 (41,7)	28 (22,4)	0,047

PRISM: *Pediatric Risk of Mortality*; PELOD: *Pediatric Logistic Organ Dysfunction*; SNC: sistema nervioso central;

X  $\pm$  DE: medias y desviación estándar.

\*\*  $\chi^2$  de Pearson o test de Fisher para datos cualitativos y t de Student o test U de Mann-Whitney para datos cuantitativos.

<sup>§</sup> Calculado solo con el grupo con shock séptico.

<sup>¶</sup> Calculado solo con el grupo con ventilación mecánica.

TABLA 3. Regresión logística multivariable para riesgo de falla renal (N= 149)

Variable	$\beta$	OR	IC 95%	P
Edad 7-13 años	-0,948	0,9	0,8-2,5	0,095
PELOD > 20 puntos	2,184	0,8	0,5-7,3	0,145
Foco infeccioso abdominal	-1,588	0,5	0,2-2,1	0,107
Infección por gérmenes Gram-negativos	-0,357	0,9	0,1-5,2	0,704
Shock mayor de dos días	-1,982	1,7	1,3-6,3	0,039
Sobrecarga hídrica	-1,503	1,5	1,2-4,9	0,028

$\beta$ : coeficiente  $\beta$ ; OR: *odds ratio*; IC: intervalo de confianza. PELOD: *Pediatric Logistic Organ Dysfunction*.

El modelo clasifica correctamente al 83,9% de los casos.

Prueba de Hosmer y Lemeshow= 0,447.

resultados fueron sustancialmente similares a los obtenidos en informes recientes, que sugieren una asociación independiente entre un saldo positivo

de fluidos en los primeros días de admisión en la UCI y resultados desfavorables, entre ellos, la falla renal inducida por sepsis.

FIGURA 1. Diagrama de cajas de balances hídricos según falla renal

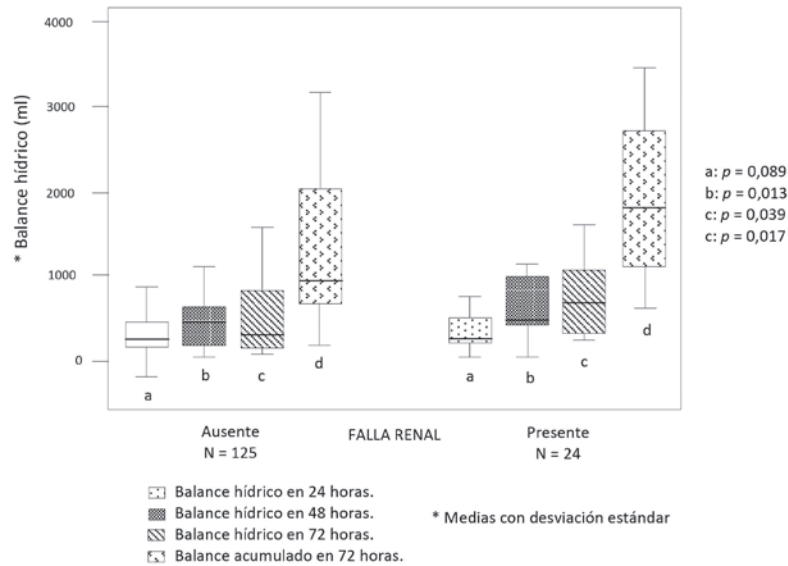
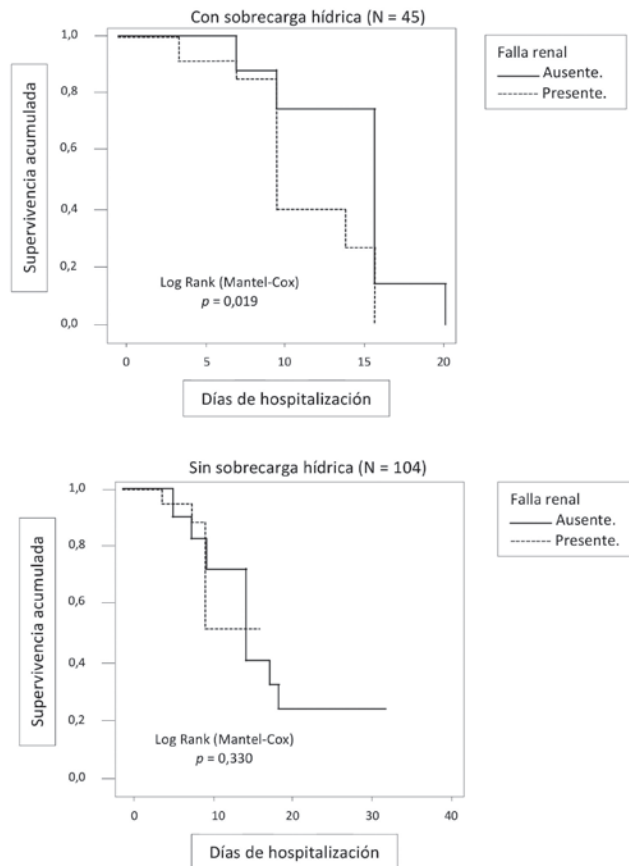


FIGURA 2. Curvas de supervivencia según el método de Kaplan-Meier



Existen francas evidencias de que la administración temprana de fluidos con objetivos hemodinámicos específicos en los pacientes con sepsis y *shock* séptico se asocia con una mejoría significativa en la supervivencia a los 28 y 60 días después de la admisión.<sup>9</sup> En contradicción a estos hallazgos, la sobrecarga hídrica se presenta como un predictor independiente de resultados adversos en niños críticamente enfermos con sepsis grave y *shock*.<sup>10</sup> Además, algunos investigadores han encontrado que la sobrecarga de líquidos se mantuvo asociada independientemente con resultados adversos, como falla renal, después de descartar los efectos confundidores de la gravedad de la enfermedad y la inestabilidad hemodinámica.<sup>11</sup>

La fisiopatología de la falla renal inducida por sepsis podría ser más compleja de lo anticipado previamente. La hipovolemia, la falla cardíaca y la hipoperfusión pueden ser consecuencias del *shock*; por tanto, se atribuye la falla renal a isquemia y a cambios hemodinámicos. Sin embargo, la falla renal no resulta solo de la hipoperfusión; puede ser debida también a la acción de mediadores de la cascada inflamatoria o desarrollarse con flujo sanguíneo normal e, incluso, aumentado con sobrecarga hídrica.<sup>12</sup>

Los mecanismos específicos a través de los cuales este balance hídrico positivo acumulado influye en el pronóstico permanecen desconocidos o con explicaciones especulativas, al igual que la asociación con falla renal. Esta disfunción renal aguda frecuente en el paciente críticamente enfermo y complicación grave en el curso del *shock* séptico puede empeorar el pronóstico.<sup>13</sup> En esta cohorte, la asociación entre sobrecarga hídrica y falla renal se observó en el análisis univariable, y la sobrecarga hídrica resultó ser un predictor independiente de falla renal en el análisis multivariable.

La asociación entre sobrecarga hídrica y falla renal puede ser explicada a través de varias vías fisiopatológicas, aunque especulativas: la sobrecarga hídrica podría causar edema visceral y periférico, producir un funcionamiento inadecuado de órganos, como el riñón, y asociarse en una falla multiorgánica; por dilución hidrofílica de los antibióticos, reduciría su eficacia y permitiría la progresión de la infección con la interacción de factores proinflamatorios y antiinflamatorios; por la hemodilución de la creatinina sérica, retrasaría el diagnóstico de la lesión renal aguda.<sup>14</sup> Además, el riñón es un órgano encapsulado, con capacidad limitada para acomodar el exceso de fluidos; de esta forma, se genera una mayor presión subcapsular renal, lo cual puede determinar un incremento

de la presión intersticial con consecuencias importantes sobre el flujo sanguíneo regional y deterioro funcional.<sup>15</sup> El aumento en la presión intraabdominal, la presión venosa central y la presión venosa renal en condiciones de sobrecarga de líquidos contribuiría sustancialmente a la disminución de la tasa de filtración glomerular.<sup>16</sup>

Otro aspecto para destacar es que la asociación entre falla renal y sobrecarga hídrica tiene un impacto importante sobre la mortalidad. La hipervolemia e hiperosmolaridad pueden exacerbar la fuga capilar en los pacientes con *shock* séptico, lo que contribuye a edema generalizado, aumento de la presión intraabdominal y edema pulmonar. Este balance hídrico acumulado se asocia al desarrollo de hipoperfusión sistémica y regional, y, subsecuentemente, a falla multiorgánica con incremento en el riesgo de mortalidad.<sup>17</sup> Esto está en concordancia con los resultados de esta cohorte, en la que se observó que, en presencia de sobrecarga hídrica, la curva de mortalidad mostró un incremento significativo en los pacientes con falla renal. Sin embargo, sin sobrecarga hídrica, la mortalidad entre pacientes con y sin falla renal resultó similar.

Otro aspecto importante para tener en cuenta está relacionado con el tiempo de evolución del *shock*. Al prolongarse la hipotensión secundaria, causa una grave disminución en la perfusión tisular con disminución del aporte de oxígeno, alteración en mediadores inflamatorios, disfunción endotelial y alteración del gasto cardíaco.<sup>18</sup> En esta situación, la administración de líquidos y el uso de sustancias vasoactivas son dinámicos y pueden cambiar de acuerdo con la evolución del paciente. Esta situación también se observa en la cohorte estudiada, en la que la presencia de *shock* mayor de dos días constituyó un predictor independiente de falla renal en la regresión multivariable.

Las recomendaciones en la reanimación hídrica del paciente con sepsis grave o *shock* séptico se han estandarizado en los últimos años. Se basan en la opinión de expertos o tienen un soporte fisiológico débil y evidencia experimental limitada. A pesar de estas limitaciones, son consideradas la piedra angular en la atención del paciente con sepsis. Este paradigma se ve amenazado por resultados recientes, en los que se demuestra que un equilibrio de líquidos más positivo, tanto a principios de la reanimación como el acumulado durante los días siguientes, se asocia con un mayor riesgo de mortalidad en adultos y niños con sepsis grave o *shock* séptico.<sup>19</sup> Además, la asociación entre sobrecarga hídrica y falla renal en niños con sepsis no pareciera tener una relación con la gravedad inicial del paciente,



pues las puntuaciones de PRISM y PELOD de las primeras 72 horas de ingreso en la UCI no mostraron diferencias significativas entre los grupos con y sin falla renal.

No todos los informes apoyan la asociación entre sobrecarga hídrica y falla renal. Existen investigaciones en las que no se ha encontrado como predictor independiente de falla renal un balance positivo de fluidos en las primeras horas de atención en las UCI.<sup>20</sup> Esta diferencia podría deberse a la heterogeneidad del grupo estudiado y a la baja tasa de falla renal detectada en el grupo con sobrecarga hídrica en estas investigaciones.

Existen importantes limitaciones en los resultados observados, un diseño observacional no intervencionista y una cohorte en la que, a pesar de contar con un cálculo adecuado del tamaño de la muestra, el número de sujetos estudiados fue bajo. Todo esto limita la posibilidad de establecer una relación causal fuerte entre sobrecarga hídrica y falla renal.

También, debe tenerse en cuenta que los requerimientos de líquidos, así como la interpretación de los balances hídricos, varían de acuerdo con la edad. En el estudio, no hubo análisis estratificado de acuerdo con la edad, en el que el rango fue de 2 a 13 años. Tampoco se estratificó la cantidad de líquidos aportados en el tiempo de hospitalización, tanto en la fase de atención de la inestabilidad hemodinámica como en el control posterior. Además, no se cuenta con un protocolo rígido de administración de líquidos en este tipo de pacientes donde se realizó el estudio. También, el uso de creatinina sérica para definir falla renal en pacientes críticamente enfermos es una importante limitación, tomando en cuenta que existen biomarcadores más específicos.

Finalmente, otros factores para considerar son el tipo de fluido administrado, los volúmenes y el tiempo de administración, la terapia antimicrobiana, el control del foco infeccioso primario, los niveles de albúmina sérica, el uso de hemoderivados y de diuréticos.

De esta manera, el balance hídrico positivo acumulado en las primeras 72 horas de admisión en la UCI podría ser un factor de riesgo para falla renal en pacientes críticamente enfermos con sepsis y *shock* séptico. Además, constituye un parámetro para medir en forma seriada, que puede proporcionar información importante.

## CONCLUSIÓN

La sobrecarga hídrica y una duración del *shock* mayor de dos días en niños críticamente enfermos con sepsis y *shock* séptico están asociadas de manera independiente a falla renal. ■

## REFERENCIAS

1. Antón Gamero M, Fernández Escribano A. Daño renal agudo. *Protoc Diagn Ter Pediatr* 2014;1:355-71.
2. Basu RK, Chawla LS, Wheeler DS, Goldstein SL. Renal angina: an emerging paradigm to identify children at risk for acute kidney injury. *Pediatr Nephrol* 2012;27(7):1067-78.
3. Valentine SL, Sapru A, Higerson RA, Spinella PC, et al. Fluid balance in critically ill children with acute lung injury. *Crit Care Med* 2012;40(10):2883-9.
4. De La Puente-Diaz de Leon VM, Rivero-Sigarroa E, Domiguez-Cherit G, Namendys-Silva SA. Fluid therapy in severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med* 2013;41(12):e484-5.
5. Prowle JR, Echeverri JE, Ligabo EV, Ronco C, et al. Fluid balance and acute kidney injury. *Nat Rev Nephrol* 2010;6(2):107-15.
6. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, Annane D, et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012. *Crit Care Med* 2013;41(2):580-637.
7. KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury. *Kidney International Supplements* 2012;2(1). [Acceso: 27 de septiembre de 2016]. Disponible en: [http://www.kdigo.org/clinical\\_practice\\_guidelines/pdf/KDIGO%20AKI%20Guideline.pdf](http://www.kdigo.org/clinical_practice_guidelines/pdf/KDIGO%20AKI%20Guideline.pdf).
8. Bhaskar P, Dhar AV, Thompson M, Quigley R, et al. Early fluid accumulation in children with shock and ICU mortality: a matched case-control study. *Intensive Care Med* 2015;41(8):1445-53.
9. Rivers E, Nguyen B, Havstad S, Ressler J, et al. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med* 2001;345(19):1368-77.
10. Arikian 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.
11. Basu RK, Andrews A, Krawczeski C, Manning P, et al. Acute kidney injury based on corrected serum creatinine is associated with increased morbidity in children following the arterial switch operation. *Pediatr Crit Care Med* 2013;14(5):e218-24.
12. Gomez H, Ince C, De Backer D, Pickkers P, et al. A unified theory of sepsis-induced acute kidney injury: inflammation, microcirculatory dysfunction, bioenergetics, and the tubular cell adaptation to injury. *Shock* 2014;41(1):3-11.
13. Ronco C, Kellum JA, Bellomo R, House AA. Potential interventions in sepsis-related acute kidney injury. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008;3(2):531-44.
14. Ávila MO, Rocha PN, Zanetta DM, Yu L, et al. Water balance, acute kidney injury and mortality of intensive care unit patients. *J Bras Nefrol* 2014;36(3):379-88.
15. Grams ME, Estrella MM, Coresh J, Browner RG, et al. Fluid balance, diuretic use, and mortality in acute kidney injury. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011;6(5):966-73.
16. Ramajaya IB, Wati DK, Gede IB. Association of fluid overload with mortality in pediatric intensive care unit. *Crit Care Shock* 2016;19(1):8-13.
17. Myburgh JA. Fluid resuscitation in acute illness-time to reappraise the basics. *N Engl J Med* 2011;364(26):2543-4.
18. Micek ST, McEvoy C, McKenzie M, Hampton N, et al. Fluid balance and cardiac function in septic shock as predictors of hospital mortality. *Crit Care* 2013;17(5):R246.
19. Vaara ST, Korhonen AM, Kaukonen KM, Nisula S, et al. Fluid overload is associated with an increased risk for 90-day mortality in critically ill patients with renal replacement therapy: data from the prospective FINNAKI study. *Crit Care* 2012;16(5):R197.
20. Zhang L, Chen Z, Diao Y, Yang Y, et al. Associations of fluid overload with mortality and kidney recovery in patients with acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis. *J Crit Care* 2015;30(4):860.e7-13.

# Fluid overload and kidney failure in children with severe sepsis and septic shock: A cohort study

Omar E. Naveda Romero, M.D.<sup>a</sup> and Andrea F. Naveda Meléndez, student<sup>a</sup>

## ABSTRACT

**Introduction.** In children with sepsis, fluid overload as a result of an aggressive fluid replacement or excessive fluid administration may result in kidney impairment and increased mortality.

**Objective.** To determine the association between fluid overload and the rate of kidney failure in a group of children with severe sepsis and septic shock.

**Population and methods.** This was a prospective cohort study conducted in the intensive care unit of Hospital Universitario de Pediatría Dr. Agustín Zubillaga (Barquisimeto, Lara State, Venezuela), between March 2013 and May 2016, in children with severe sepsis or septic shock.

**Results.** One hundred and forty-nine patients were included in the analysis. Sepsis predominated in 59.7% of cases; patients' average age was  $6.4 \pm 3.3$  years old, their average weight was  $17.8 \pm 3.6$  kg, 30.2% had fluid overload, and overall mortality was 25.5%. Kidney failure occurred in 16.1% of cases. A binary logistic regression model was used to identify fluid overload (odds ratio [OR]: 1.5; 95% confidence interval [CI]: 1.2-4.9,  $p=0.028$ ) and shock for more than 2 days (OR: 1.7; 95% CI: 1.3-6.3,  $p=0.039$ ) as independent predictors of kidney failure. In addition, a significant increase in the risk of mortality among children with kidney failure and fluid overload was observed as per the Kaplan-Meier method ( $p=0.019$ ).

**Conclusion.** Fluid overload and shock for more than 2 days increase the risk for kidney failure in critically ill children with severe sepsis and septic shock.

**Key words:** fluid balance, sepsis, shock, kidney failure, mortality.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2017.eng.118>

**To cite:** Naveda Romero OE, Naveda Meléndez AF. Fluid overload and kidney failure in children with severe sepsis and septic shock: A cohort study. *Arch Argent Pediatr* 2017;115(2):118-124.

## INTRODUCTION

The worldwide incidence of acute kidney failure for any cause in hospitalized children has been estimated at 1 every 3 patients, with a 14% mortality rate. Such rate increases depending on the severity of the underlying disease, and may reach up to 80% among critically ill patients admitted to the intensive care unit (ICU).<sup>1</sup> One of the main

causes of kidney failure is sepsis; approximately one-third of children with sepsis progress to kidney failure.<sup>2</sup>

At present, intravenous replacement fluids in the initial treatment of sepsis and septic shock are the fundamental pillars of hemodynamic management in these patients; however, it has been questioned that an excessive use of these fluids may cause a harmful effect on the disease course and any resulting complication. The use of an excessive fluid volume may be associated with an impairment in respiratory function, coagulopathy, and increased risk for brain swelling.<sup>3</sup>

There is controversy regarding the effectiveness, nature, scope, and duration of fluid therapy in severe sepsis and septic shock. It is not possible to rule out that a positive fluid balance may be just a marker of the severity of the underlying disease rather than an independent predictor of complications. A high frequency of fluid overload has been reported in the first 24 hours of fluid therapy in critically ill patients with respiratory failure, patients on extracorporeal life support, or patients receiving renal replacement therapy.<sup>5</sup> The mechanisms involved in the damage caused by fluid overload that may share a common pathway resulting in an increased mortality or systemic complications are still unknown or merely speculative.

The primary objective of this research was to determine the association between fluid overload and the rate of kidney failure in a group of children with severe sepsis and septic shock.

## POPULATION AND METHODS

This was a prospective cohort study conducted in patients

- Hospital Universitario de Pediatría Dr. Agustín Zubillaga, Barquisimeto, Lara State, Venezuela.
- High school graduate. University student. School of Health Sciences, Universidad Centroccidental Lisandro Alvarado, Venezuela.

### E-mail address:

Omar E. Naveda Romero, M.D.: [omarnavedamd@yahoo.com](mailto:omarnavedamd@yahoo.com).

### Funding:

None.

### Conflict of interest:

None.

Received: 6-19-2016

Accepted: 9-26-2016

admitted consecutively to the ICU of Hospital Universitario de Pediatría Dr. Agustín Zubillaga (Barquisimeto, Lara State, Venezuela), between March 2013 and May 2016. Inclusion criteria were children aged 2-13, diagnosed with severe sepsis or septic shock, and who had a community-acquired infection and an initial serum creatinine level of 1.5 mg/dL.

Patients were identified by a specific group of pediatric intensivists at the emergency department, the inpatient ward or the ICU, and were in follow-up until hospital discharge or death. The following patients were excluded: patients with cyanotic congenital heart disease, or community-acquired septic shock, those who received fluid replacement outside the hospital (given that it was not possible to adequately record the exact amount of fluids given before patient admission) or vasopressors before being transferred to the hospital, those who received colloid solutions for fluid resuscitation, had nosocomial sepsis, were exposed to nephrotoxic substances, had burns, surgery, polytrauma, or hematological malignancy, and those who died within 72 hours after ICU admission. A coded database was created to protect data confidentiality. The study was approved by the Bioethics Committee, and an informed consent was obtained.

Severe sepsis and septic shock were defined based on the criteria established by the international guideline development committee for the "Surviving Sepsis Campaign."<sup>6</sup> Severe sepsis was defined as an acute infection with organ dysfunction whereas septic shock was defined as multiple organ dysfunction in the presence of an acute infection requiring vasopressors for more than 12 hours. To establish shock duration, the time from vasopressor initial use until withdrawal once the patient was hemodynamically stable was recorded. Kidney failure was defined as a serum creatinine level of 2 mg/dL or higher, with a urine output of less than 0.5 mL/kg/hour over 12 hours, as per the Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) criteria.<sup>7</sup>

Fluid balance was estimated by subtracting the total amount of fluid output every 24 hours from the total amount of fluids administered both intravenously and orally. Fluid output included any fluid loss besides urine, except imperceptible loss. Fluid overload was established when fluid balance in the first 72 hours of patient admission was more than 10% of the patient's

body weight at the time of admission to the ICU. Only crystalloid solutions were used. The Holliday-Segar method was used for electrolyte management, with volume expansion between 10 and 20 cc/kg of body weight, deficit correction as per the percentage of dehydration, and sodium, potassium, and calcium maintenance as needed.

Based on cohort studies conducted in children with sepsis and shock,<sup>8</sup> and for a 31% kidney failure risk in subjects exposed to fluid overload, a 10% risk in non-exposed subjects, a 2.3 exposed/non-exposed ratio, a 95% confidence level, and an 80% power, the sample size was estimated at 45 subjects exposed to fluid overload and 104 subjects without exposure, with Yates' correction (overall sample: 149 subjects). The Epidat 3.1 software was used to estimate the sample, and the SPSS Statistics<sup>®</sup> software, version 17.0, to perform a statistical analysis. The descriptive analysis included mean and standard deviation values for quantitative outcome measures, and percentages for qualitative outcome measures. Pearson's  $\chi^2$  test or Fisher's test was used to compare qualitative data, and Student's t test or the Mann-Whitney U test was used for quantitative data, when applicable. A *p* value < 0.05 was regarded as significant. Outcome measures compared as per the presence of kidney failure were studied using a univariate analysis and a box plot. Then, using a Mantel-Haenszel analysis, the relationship between kidney failure and fluid overload was stratified based on outcome measures of interest due to potential confounding factors. Confusion was considered present if association measures in each stratum were similar to one another and different from the overall association measure, or when the confounding bias was over 10%. Clinically relevant outcome measures that were associated with kidney failure in the univariate analysis were used to create a logistic regression model with a *p* value equal to or lower than 0.1. An "introductory" procedure was used as inclusion criteria. The Hosmer-Lemeshow goodness-of-fit test was performed. Based on the length of stay and overall mortality outcome measures, a Kaplan-Meier survival curve was created, using kidney failure stratified as per the presence of fluid overload as factor; its statistical significance was estimated using a log-rank test.

## RESULTS

A total of 149 critically ill children with severe sepsis or septic shock were included. The average age was  $6.4 \pm 3.3$  years old, the average

weight was  $17.8 \pm 3.6$  kg, the pediatric risk of mortality (PRISM) was  $16 \pm 6$  points, the pediatric logistic organ dysfunction (PELOD) score was  $17 \pm 11$  points, and 20.8% of infections had been caused by Gram-negative microorganisms. The most predominant source of infection was the respiratory tract. The average time to kidney failure was  $6.2 \pm 1.3$  days, overall mortality was 25.5%, and the cumulative fluid balance in the first 72 hours since patient admission to the ICU was  $1302 \pm 825$  mL. Fluid overload was observed in 45 subjects (Table 1).

Kidney failure occurred in 24 patients (16.1%). Table 2 shows the characteristics of these children compared to those who did not develop kidney failure. The proportion was higher in the group of patients with an abdominal source of infection, (50.0% versus 21.6%,  $p=0.004$ ), with a

higher frequency of kidney failure in the Gram-negative infection group (41.7% versus 16.8%,  $p=0.006$ ), a longer duration of shock ( $2.9 \pm 1.1$  versus  $1.9 \pm 1.0$  days,  $p=0.008$ ), and a higher frequency of shock for more than 2 days (90.0% versus 56.0%,  $p=0.044$ ). Also in this group, there were differences in fluid balance, which was significantly higher at 48 and 72 hours, and also in the cumulative fluid balance at 72 hours ( $1670 \pm 836$  mL versus  $1232 \pm 808$  mL,  $p=0.017$ ), with a higher frequency of patients who had fluid overload in the first 72 hours (50.0% versus 26.4%,  $p=0.021$ ), and a higher overall mortality (41.7% versus 22.4%,  $p=0.047$ ).

Figure 1 shows a box plot that describes a significantly greater cumulative fluid level in the group of patients with kidney failure, reflected in the fluid balance at 48 hours ( $p=0.013$ ), at 72 hours ( $p=0.039$ ), and the cumulative fluid balance at 72 hours ( $p=0.017$ ). A multivariate analysis using a binary logistic regression was done subsequently (Table 3), considering potentially predictive outcome measures (independent outcome measures), which showed a  $p$  value equal to or lower than 0.1 in the univariate analysis. Once the logistic regression model was adjusted for kidney failure as output variable (dependent outcome measure), it was observed that fluid overload (odds ratio [OR]: 1.5; 95% confidence interval [CI]: 1.2-4.9,  $p=0.028$ ) and shock for more than 2 days (OR: 1.7; 95% CI: 1.3-6.3,  $p=0.039$ ) were independent predictors associated with the development of kidney failure in children with severe sepsis. The regression did not show an association with age between 7 and 13 years old, a PELOD score  $> 20$  points, an abdominal source of infection, or a Gram-negative infection.

Figure 2 shows the Kaplan-Meier survival curve as per the presence of kidney failure stratified by fluid overload. The curve describes a significant increase in the mortality risk among children with kidney failure in the "patients with fluid overload" stratum. A significant difference ( $p=0.019$ ) was observed in the log-rank test (Mantel-Cox). The "patients without fluid overload" stratum did not show a significant difference in cumulative survival among patients with or without kidney failure ( $p=0.330$ ).

## DISCUSSION

The potential association between fluid overload within 72 hours after admission to the ICU in a cohort of critically ill children with

TABLE 1. Characteristics of the study population

Outcome measures	All (N= 149)
<b>Demographic characteristics (<math>\pm</math> SD)</b>	
Age (years old)	$6.4 \pm 3.3$
Male sex (%)	86 (57.7)
Weight (kg)	$17.8 \pm 3.6$
PRISM (points)	$16 \pm 6$
PELOD (points)	$17 \pm 11$
<b>Clinical data</b>	
Severe sepsis (%)	89 (59.7)
Septic shock (%)	60 (40.3)
Kidney failure (%)	24 (16.1)
Liver failure (%)	12 (8.1)
<b>Microorganisms</b>	
Gram-negative (%)	31 (20.8)
Gram-positive (%)	29 (19.5)
Fungi (%)	10 (6.7)
<b>Source of infection</b>	
Respiratory tract (%)	54 (36.2)
Abdominal (%)	39 (26.2)
Soft tissue (%)	24 (16.1)
Urinary tract (%)	18 (12.1)
CNS (%)	14 (9.4)
<b>Outcome (<math>\pm</math> SD)</b>	
Length of stay at the ICU (days)	$8.3 \pm 2.8$
Total length of stay (days)	$16.7 \pm 4.5$
Days passed between hospitalization and admission to ICU	$0.9 \pm 0.9$
Mechanical ventilation (%)	133 (89.3)
Time to kidney failure (days)	$6.2 \pm 1.3$
Mortality in the ICU (%)	27 (18.1)
Overall mortality (%)	38 (25.5)
Cumulative fluid balance at 72 h (mL)	$1302 \pm 825$
Fluid overload (%)	45 (30.2)

PRISM: Pediatric Risk of Mortality; PELOD: Pediatric Logistic Organ Dysfunction; CNS: central nervous system; ICU: intensive care unit.

$\pm$  SD: mean  $\pm$  standard deviation.



severe sepsis or septic shock and an adverse outcome, kidney failure, was explored. Results were essentially similar to those described in

recent reports, which suggest an independent association between a positive fluid balance in the first days of admission to the ICU and an

TABLE 2. Univariate analysis as per the presence of kidney failure

Outcome measure*	Kidney failure		p**
	Yes (n= 24)	No (n= 125)	
<b>Demographic characteristics</b>			
Age (years old; X ± SD)	5.5 ± 3.7	6.5 ± 3.2	0.144
7-13 years old (%)	13 (54.2)	91 (72.8)	0.069
Male sex (%)	17 (70.8)	69 (55.2)	0.156
Weight (kg; X ± SD)	17.4 ± 4.9	17.9 ± 3.3	0.587
PRISM (points; X ± SD)	15 ± 6	16 ± 5	0.464
PELOD (points; X ± SD)	17 ± 14	17 ± 11	0.890
PELOD > 20 points (%)	5 (20.8)	48 (38.4)	0.100
<b>Source of infection</b>			
CNS (%)	2 (8.3)	12 (9.6)	0.846
Respiratory tract (%)	6 (25.0)	48 (38.4)	0.211
Abdominal (%)	12 (50.0)	27 (21.6)	0.004
Soft tissue (%)	3 (12.5)	21 (16.8)	0.600
Urinary tract (%)	1 (4.2)	17 (13.6)	0.194
<b>Microorganisms</b>			
Gram-positive (%)	2 (8.3)	27 (21.6)	0.133
Gram-negative (%)	10 (41.7)	21 (16.8)	0.006
Fungi (%)	1 (4.2)	9 (7.2)	0.586
<b>Clinical data</b>			
Septic shock (%)	10 (41.7)	50 (40.0)	0.879
Duration of shock (days; X ± SD)	2.9 ± 1.1	1.9 ± 1.0	0.008
Shock for more than 2 days <sup>§</sup> (%)	9 (90.0)	28 (56.0)	0.044
Liver failure (%)	3 (12.5)	9 (7.2)	0.382
<b>Outcome</b>			
Mechanical ventilation (%)	22 (91.7)	111 (88.8)	0.678
Days on mechanical ventilation (X ± SD)	3.8 ± 2.8	3.8 ± 2.3	0.998
Mechanical ventilation for 5 or more days <sup>‡</sup> (%)	8 (36.4)	44 (39.6)	0.774
<b>Fluid balance</b>			
24 hours (mL; X ± SD)	434 ± 200	339 ± 261	0.089
48 hours (mL; X ± SD)	591 ± 282	432 ± 285	0.013
72 hours (mL; X ± SD)	634 ± 373	462 ± 369	0.039
Cumulative fluid balance at 72 hours (X ± SD)	1670 ± 836	1232 ± 808	0.017
Fluid overload (%)	12 (50.0)	33 (26.4)	0.021
Overall mortality (%)	10 (41.7)	28 (22.4)	0.047

PRISM: Pediatric Risk of Mortality; PELOD: Pediatric Logistic Organ Dysfunction; CNS: central nervous system;

X ± SD: mean and standard deviation.

\*\* Pearson's  $\chi^2$  test or Fisher's test for qualitative data, and Student's t test or Mann-Whitney U test for quantitative data.

§ Estimated only in the septic shock group.

‡ Estimated only in the mechanical ventilation group.

TABLE 3. Multivariate logistic regression for kidney failure risk (N= 149)

Outcome measure	$\beta$	OR	95% CI	p
Age 7-13 years old	-0.948	0.9	0.8-2.5	0.095
PELOD > 20 points	2.184	0.8	0.5-7.3	0.145
Abdominal source of infection	-1.588	0.5	0.2-2.1	0.107
Gram-negative infection	-0.357	0.9	0.1-5.2	0.704
Shock for more than 2 days	-1.982	1.7	1.3-6.3	0.039
Fluid overload	-1.503	1.5	1.2-4.9	0.028

$\beta$ : beta coefficient; OR: odds ratio; CI: confidence interval. PELOD: Pediatric Logistic Organ Dysfunction.

The model correctly classified 83.9% of cases.

Hosmer-Lemeshow test = 0.447.



unfavorable outcome, including sepsis-induced kidney failure.

There is clear evidence that the early

administration of fluids for a specific hemodynamic purpose in patients with sepsis and septic shock is associated with a

FIGURE 1. Box plot for the different fluid balance levels as per the presence of kidney failure

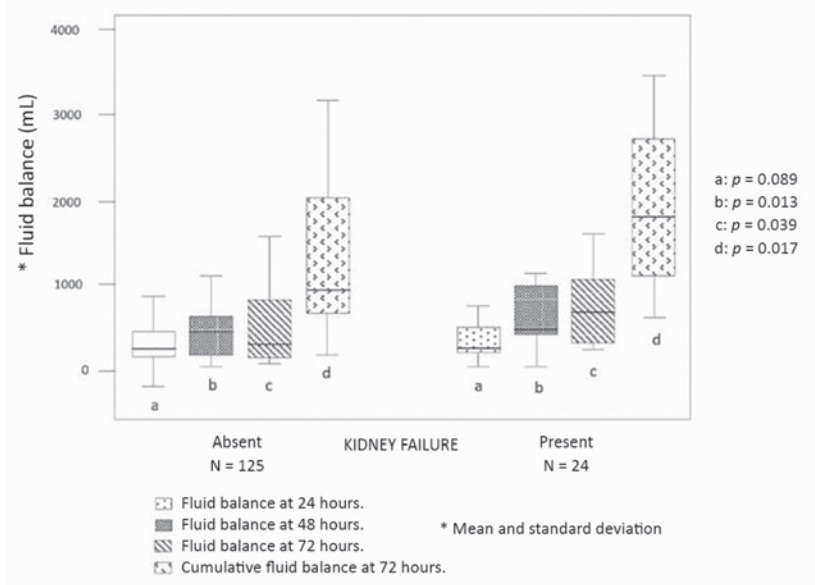
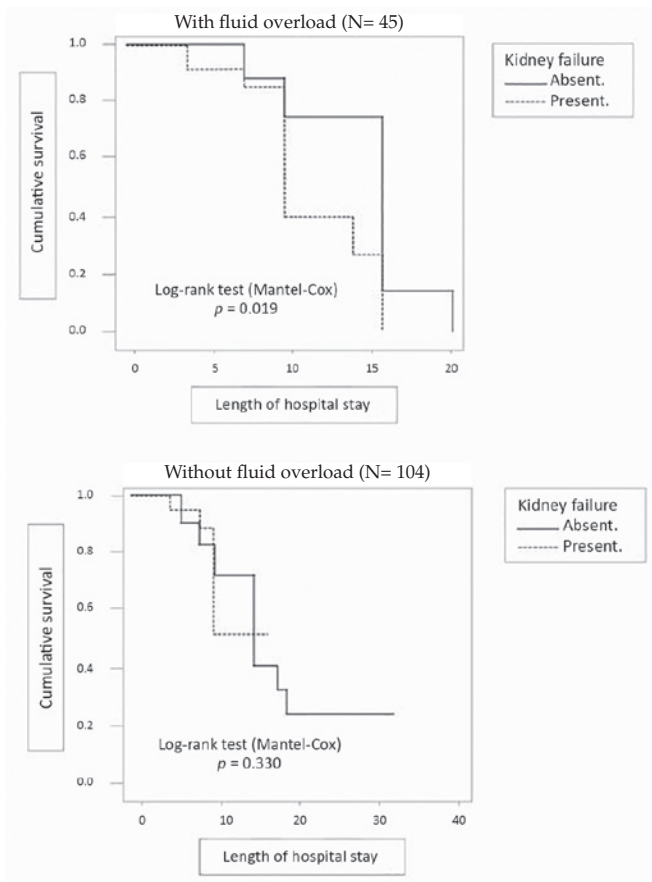


FIGURE 2. Kaplan-Meier survival curve



significant improvement in survival at 28 and 60 days following admission.<sup>9</sup> Contradictory to these findings, fluid overload is described as an independent predictor of adverse events in critically ill children with severe sepsis and shock.<sup>10</sup> In addition, some investigators have observed that fluid overload remained independently associated with adverse outcomes, such as kidney failure, once all confounding factors for disease severity and hemodynamic instability had been ruled out.<sup>11</sup>

The pathophysiology of sepsis-induced kidney failure may be more complex than what has been previously described. Hypovolemia, heart failure, and hypoperfusion may be the consequence of shock; therefore, kidney failure is attributed to ischemia and hemodynamic changes. However, kidney failure is not the result of hypoperfusion only; it may also be caused by the action of inflammatory cascade mediators or be developed with normal blood flow, and even increase with fluid overload.<sup>12</sup>

The specific mechanisms whereby this cumulative positive fluid balance influences on prognosis remain unknown or are merely speculative, just like the association with kidney failure. Such common acute kidney dysfunction in a critically ill patient and severe complication in the course of septic shock may worsen prognosis.<sup>13</sup> In this cohort, the association between fluid overload and kidney failure was observed in the univariate analysis whereas fluid overload was found to be an independent predictor of kidney failure in the multivariate analysis.

The association between fluid overload and kidney failure may be explained by several pathophysiological, although speculative, pathways: fluid overload would cause peripheral and visceral edema, result in an impaired functioning of certain organs, e.g. the kidney, and be associated with multiorgan failure; antibiotic hydrophilic dilution would reduce antibiotic effectiveness and let the infection progress and interact with proinflammatory and anti-inflammatory factors; serum creatinine hemodilution would delay the diagnosis of acute kidney damage.<sup>14</sup> In addition, the kidney is an encapsulated organ with limited capacity to accommodate excess fluids; therefore, there is increased renal subcapsular pressure, which may result in an increased interstitial fluid pressure with major consequences on regional blood flow and functional impairment.<sup>15</sup> Increased intra-

abdominal pressure, central venous pressure, and renal venous pressure in fluid overload conditions may substantially contribute to a reduced glomerular filtration rate.<sup>16</sup>

Another aspect to be taken into account is that the association between kidney failure and fluid overload has a significant impact on mortality. Hypervolemia and hyperosmolarity may exacerbate capillary leakage in patients with septic shock, which results in a generalized edema, increased intra-abdominal pressure, and pulmonary edema. Such cumulative fluid balance is associated with the development of systemic and regional hypoperfusion, and subsequently, multiorgan failure and an increased mortality risk.<sup>17</sup> This is consistent with the findings made in this cohort: in the presence of fluid overload, the mortality curve was significantly increased for patients with kidney failure. However, when there was no fluid overload, mortality was similar between patients with and without kidney failure.

Another relevant aspect to be taken into consideration is the time since shock onset. Once secondary hypotension is prolonged over time, it causes a severe reduction in tissue perfusion with reduced oxygen supply, inflammatory mediator alteration, endothelial dysfunction, and cardiac output alteration.<sup>18</sup> In this case, the administration of fluids and vasoactive agents works in a dynamic manner and may change depending on the patient's course. This situation has also been observed in our study cohort, where the presence of shock for more than 2 days was observed to be an independent predictor of kidney failure in the multivariate regression.

The recommendations for fluid replacement in patients with severe sepsis or septic shock have been standardized in recent years. These recommendations are based on expert opinion or supported by weak physiological data and limited experimental evidence. In spite of these limitations, they are considered the cornerstone of care for sepsis patients. This paradigm is threatened by recent results, which show that a more positive fluid balance, both at the beginning of replacement and the cumulative volume over the following days, is associated with a higher mortality risk among adults and children with severe sepsis or septic shock.<sup>19</sup> In addition, the association between fluid overload and kidney failure in children with sepsis does not seem to be related to the patient's initial severe condition given that the PRISM and PELOD scores within the first 72 hours of admission to the ICU did not show significant

differences between the kidney failure group and the group without kidney failure.

Not all reports support the association between fluid overload and kidney failure. Some studies failed to establish a positive fluid balance in the first hours of care at the ICU as an independent predictor of kidney failure.<sup>20</sup> Such discrepancy may be the result of the heterogeneity of the studied group and the low rate of kidney failure detected in the group who had fluid overload in these studies.

The results observed in this study pose major limitations: an observational, non-interventional design and a cohort with a small number of studied subjects in spite of the adequate sample size estimation. These factors limit the possibility of establishing a strong causal relationship between fluid overload and kidney failure.

It is also worth noting that fluid requirements and the interpretation of fluid balance volumes vary depending on the patient's age. In this study, no stratified analysis was made based on age, and the age range was 2 to 13 years old. The amount of fluids given over the length of stay, both in the hemodynamic instability phase and the subsequent follow-up, was not stratified either. In addition, there is no rigid protocol for the administration of fluids to this type of patients at the place where the study was conducted. Also, using serum creatinine to define kidney failure in critically ill patients is a major limitation because there are more specific markers available.

Finally, the following factors should also be taken into consideration: type of fluid used, administration volume and time, antimicrobial therapy, management of the primary source of infection, serum albumin levels, and use of blood products and diuretics.

Therefore, the cumulative positive fluid balance within the first 72 hours of admission to the ICU may be a risk factor for kidney failure in critically ill patients with sepsis and septic shock. It is also a parameter for serial measurements which may provide important information.

## CONCLUSION

Fluid overload and shock for more than 2 days in critically ill children with sepsis and septic shock are independently associated with kidney failure. ■

## REFERENCES

1. Antón Gamero M, Fernández Escribano A. Daño renal agudo. *Protoc Diagn Ter Pediatr* 2014;1:355-71.

2. Basu RK, Chawla LS, Wheeler DS, Goldstein SL. Renal angina: an emerging paradigm to identify children at risk for acute kidney injury. *Pediatr Nephrol* 2012;27(7):1067-78.
3. 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.
4. De La Puente-Diaz de Leon VM, Rivero-Sigarroa E, Domiguez-Cherit G, Namendys-Silva SA. Fluid therapy in severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med* 2013;41(12):e484-5.
5. Prowle JR, Echeverri JE, Ligabo EV, Ronco C, et al. Fluid balance and acute kidney injury. *Nat Rev Nephrol* 2010;6(2):107-15.
6. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, Annane D, et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012. *Crit Care Med* 2013;41(2):580-637.
7. KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury. Kidney International Supplements 2012;2(1). [Accessed on: September 27<sup>th</sup>, 2016]. Available at: [http://www.kdigo.org/clinical\\_practice\\_guidelines/pdf/KDIGO%20AKI%20Guideline.pdf](http://www.kdigo.org/clinical_practice_guidelines/pdf/KDIGO%20AKI%20Guideline.pdf).
8. Bhaskar P, Dhar AV, Thompson M, Quigley R, et al. Early fluid accumulation in children with shock and ICU mortality: a matched case-control study. *Intensive Care Med* 2015;41(8):1445-53.
9. Rivers E, Nguyen B, Havstad S, Ressler J, et al. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med* 2001;345(19):1368-77.
10. Arian 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.
11. Basu RK, Andrews A, Krawczeski C, Manning P, et al. Acute kidney injury based on corrected serum creatinine is associated with increased morbidity in children following the arterial switch operation. *Pediatr Crit Care Med* 2013;14(5):e218-24.
12. Gomez H, Ince C, De Backer D, Pickkers P, et al. A unified theory of sepsis-induced acute kidney injury: inflammation, microcirculatory dysfunction, bioenergetics, and the tubular cell adaptation to injury. *Shock* 2014;41(1):3-11.
13. Ronco C, Kellum JA, Bellomo R, House AA. Potential interventions in sepsis-related acute kidney injury. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008;3(2):531-44.
14. Ávila MO, Rocha PN, Zanetta DM, Yu L, et al. Water balance, acute kidney injury and mortality of intensive care unit patients. *J Bras Nefrol* 2014;36(3):379-88.
15. Grams ME, Estrella MM, Coresh J, Brower RG, et al. Fluid balance, diuretic use, and mortality in acute kidney injury. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011;6(5):966-73.
16. Ramajaya IB, Wati DK, Gede IB. Association of fluid overload with mortality in pediatric intensive care unit. *Crit Care Shock* 2016;19(1):8-13.
17. Myburgh JA. Fluid resuscitation in acute illness-time to reappraise the basics. *N Engl J Med* 2011;364(26):2543-4.
18. Micek ST, McEvoy C, McKenzie M, Hampton N, et al. Fluid balance and cardiac function in septic shock as predictors of hospital mortality. *Crit Care* 2013;17(5):R246.
19. Vaara ST, Korhonen AM, Kaukonen KM, Nisula S, et al. Fluid overload is associated with an increased risk for 90-day mortality in critically ill patients with renal replacement therapy: data from the prospective FINNAKI study. *Crit Care* 2012;16(5):R197.
20. Zhang L, Chen Z, Diao Y, Yang Y, et al. Associations of fluid overload with mortality and kidney recovery in patients with acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis. *J Crit Care* 2015;30(4):860.e7-13.

## ¿Puede usarse el receptor soluble de transferrina para diagnosticar anemia ferropénica y evaluar la respuesta al hierro en lactantes con desnutrición aguda moderada?

*Can soluble transferrin receptor be used in diagnosing iron deficiency anemia and assessing iron response in infants with moderate acute malnutrition?*

Dra. Bahar Büyükkaragöz<sup>a</sup>, Dr. Necat A. Akgun<sup>b</sup>, Dra. Ayşe D. Bulus<sup>c</sup>,  
Dra. Sultan Durmus Aydogdu<sup>d</sup> y Dr. Cengiz Bal<sup>e</sup>

### RESUMEN

**Objetivo.** Evaluar la eficacia del receptor soluble de transferrina (RST) en el diagnóstico de la anemia ferropénica (AF) y en la evaluación de la respuesta al hierro en los lactantes con desnutrición aguda moderada (DAM).

**Población y métodos.** Se reclutó a lactantes con valores de hemoglobina (Hb) inferiores a los valores umbrales de anemia para su edad y con anemia hipocrómica/microcítica observada en el frotis de sangre periférica. La DAM se definió como un puntaje Z de peso/estatura de entre < -2 y -3. Se compararon los valores del hemograma, los parámetros férricos y el RST entre 41 lactantes con DAM y anemia (grupo DA), 32 lactantes con anemia sin DAM (grupo A) y controles saludables (n=30). Una vez completado el tratamiento de la anemia y la desnutrición, se repitieron las evaluaciones.

**Resultados.** Además de los índices hematológicos compatibles con AF, los valores de hierro sérico (Fe) y saturación de transferrina (ST) eran significativamente menores, mientras que el valor de transferrina era significativamente mayor en los grupos DA y A en comparación con los controles ( $p < 0,001$ ). Los valores de ferritina y proteína C-reactiva (PCR) eran significativamente más elevados en el grupo DA ( $p < 0,05$  para la ferritina,  $p < 0,01$  para la PCR). El valor medio del RST fue similar en ambos grupos (DA y A) ( $p > 0,05$ ) y significativamente mayor que en los controles ( $p < 0,001$ ). Después del tratamiento con hierro, el RST disminuyó en los grupos DA y A ( $p < 0,001$ ) a valores similares a los observados en los controles. El RST se correlacionó negativamente con la Hb durante todo el estudio (grupo DA:  $r = -0,350$ ,  $p < 0,05$ ; grupo A:  $r = -0,683$ ,  $p < 0,01$ ).

**Conclusiones.** Dado que los valores del RST en los grupos DA y A disminuyeron después del tratamiento con hierro, consideramos que este parámetro no estuvo afectado por la DAM ni la inflamación y puede usarse, por sí solo, para detectar la AF y supervisar la respuesta al tratamiento en los lactantes con DAM.

**Palabras clave:** receptor de transferrina, anemia ferropénica, desnutrición, lactantes.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2017.125>

Texto completo en inglés:

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2017.eng.125>

- a. Departamento de Pediatría, Eskişehir Osmangazi Üniversitesi, Eskişehir, Turquía
- b. Departamento de Hematología Pediátrica, Eskişehir Osmangazi Üniversitesi, Eskişehir, Turquía
- c. Departamento de Endocrinología Pediátrica, Hospital Universitario y de Investigación de Keçiören, Ankara, Turquía
- d. Departamento de Metabolismo y Nutrición en Pediatría, Eskişehir Osmangazi Üniversitesi, Eskişehir, Turquía
- e. Departamento de Bioestadística, Eskişehir Osmangazi Üniversitesi, Eskişehir, Turquía.

### Correspondencia:

Dra. Bahar Büyükkaragöz:  
karamanbahar@yahoo.com

### Financiamiento:

Ninguno.

**Conflicto de intereses:** Ninguno que declarar.

Recibido: 4-6-2016

Aceptado: 13-10-2016

**Cómo citar:** Büyükkaragöz B, Akgun NA, Bulus AD, et al. ¿Puede usarse el receptor soluble de transferrina para diagnosticar anemia ferropénica y evaluar la respuesta al hierro en lactantes con desnutrición aguda moderada? *Arch Argent Pediatr* 2017;115(2):125-132.

### INTRODUCCIÓN

La desnutrición por carencias energéticas y proteínicas se manifiesta principalmente por una ingesta inadecuada de proteínas y calorías.<sup>1</sup> Es un problema de salud muy importante en los países en vías de desarrollo, y está asociada con el 50% al 60% de la mortalidad en menores de 5 años en estos entornos.<sup>2</sup> Además de causar retraso del crecimiento, emaciación y peso insuficiente, las deficiencias de micronutrientes, en especial de vitaminas y minerales, también son componentes importantes de la desnutrición por carencias energéticas y proteínicas.<sup>1,3,4</sup> La ferropenia es la carencia nutricional más frecuente en todo el mundo; además, se observan anemia por inflamación y AF en los niños con desnutrición.<sup>4,6</sup>

En la actualidad, las pruebas tradicionales para el diagnóstico de la AF no bastan.<sup>7</sup> Si se usan por separado, ninguna es lo suficientemente sensible o específica como para diagnosticar la AF. Por un lado, la sensibilidad del volumen corpuscular medio (VCM) es baja; por el otro, la ST y la capacidad total de fijación del hierro (CTFH) tienen una baja especificidad.<sup>8</sup> Además, estas pruebas también pueden estar afectadas por ciertas afecciones que las tornan inadecuadas para el diagnóstico de la AF. El Fe, la CTFH, la ferritina y la transferrina son proteínas de la fase aguda que pueden estar elevadas en presencia de procesos infecciosos o inflamatorios concurrentes.<sup>8-12</sup>



Cada vez más estudios investigan la utilidad del RST para diferenciar la anemia en niños.<sup>13-16</sup> El RST es una forma extracelular truncada del receptor de transferrina transmembranario (una glucoproteína que se expresa principalmente en las células que requieren hierro) producido mediante proteólisis.<sup>17</sup> La cantidad de receptores tisulares, en su mayoría células eritroides, determina la cantidad de RST.<sup>18</sup> La concentración plasmática de RST refleja la densidad del receptor en las células y la cantidad de células que expresan el receptor; también está estrechamente relacionada con las demandas celulares de hierro y la tasa de proliferación de células eritroides.<sup>17</sup> El valor de RST aumenta a medida que disminuyen los niveles celulares de hierro,<sup>15</sup> no se ve afectado por la inflamación y es adecuado para supervisar la respuesta eritropoyética al tratamiento de la AF con hierro.<sup>18-21</sup>

Hasta el momento, no se han realizado estudios que se centren en el uso del RST en el diagnóstico diferencial de la AF en niños con desnutrición. Nuestro objetivo era evaluar la eficacia del RST para detectar la AF y examinar la respuesta al tratamiento con hierro en los lactantes con DAM, además de determinar si es superior a los marcadores tradicionales de la AF en estos pacientes.

## POBLACIÓN Y MÉTODOS

Se inscribió en este estudio prospectivo a 73 lactantes con anemia de entre 6 y 24 meses de edad, que fueron atendidos en el Departamento de Pediatría de la Eskişehir Osmangazi Üniversitesi durante un año. Se seleccionó a 30 lactantes en el mismo grupo etario (20 niños y 10 niñas) sin anemia ni desnutrición como controles en el grupo de referencia (grupo C). Un valor de Hb por debajo del valor umbral de anemia para la edad específica se consideró anemia.<sup>22</sup> Se reclutó solamente a los pacientes con anemia hipocrómica/microcítica observada en, al menos, dos frotis de sangre periférica evaluados por operadores diferentes. Se midieron los valores del hemograma, Fe, transferrina, ST, ferritina y RST para realizar un diagnóstico adecuado de AF y excluir otras causas de anemia hipocrómica/microcítica. Los valores de VCM < 70 fl, ST < 15%, Fe < 36 µg/dl y ferritina < 10-12 ng/ml se consideraron valores de corte para el diagnóstico de AF.<sup>6,22</sup> También se midieron los valores de vitamina B12, ácido fólico y reticulocitos.

Se registraron las mediciones antropométricas (peso, estatura, perímetros cefálico y mesobraquial)

de los participantes incluidos en los grupos de estudio. Se subdividió al grupo de pacientes según la presencia de desnutrición. Se consideró que los lactantes con un puntaje Z de peso/estatura de entre < -2 y -3 tenían DAM.<sup>1,23</sup> Se incluyó a 41 pacientes (18 niños y 23 niñas) con anemia y DAM (grupo DA) y a 32 pacientes (27 niños y 5 niñas) con anemia sin DAM (grupo A).

Se excluyó a los pacientes con las siguientes afecciones: deshidratación o problemas para alimentarse por vía oral, antecedentes de hemorragia aguda o transfusiones de sangre o ingesta de hierro o factores eritropoyéticos en los tres meses previos, desnutrición grave (puntaje Z de peso/estatura < -3), síndrome de absorción insuficiente debidamente definido, otros tipos de anemia hipocrómica/microcítica (talasemias  $\alpha$  y  $\beta$ , anemia sideroblástica, anemia causada por afecciones inflamatorias prolongadas), anemia megaloblástica debido a carencia de vitamina B12 y ácido fólico. Se explicó el objetivo de este estudio claramente a los padres antes de obtener el consentimiento. El estudio fue aprobado por el comité de ética local correspondiente al hospital.

Se registraron los factores de riesgo para el desarrollo de AF correspondientes al período prenatal (presencia de anemia o hemorragia materna, ingesta de preparaciones a base de hierro), el nacimiento (edad gestacional y peso al nacer) y el período posnatal (antecedentes de lactancia, contenido de los alimentos en el período de destete y uso previo de suplementos con hierro).

A los grupos DA y A se les administró tratamiento con preparaciones de 6 mg/kg de hierro elemental (sulfato ferroso). Además, al grupo DA también se le administraron preparaciones proteínicas y energéticas, y suplementos con multivitaminas, magnesio, zinc y ácido fólico. A los pacientes se les realizaron chequeos mensuales durante tres meses. Dado que 7 pacientes en el grupo DA y 6 en el grupo A interrumpieron su participación durante el control, al final del período de seguimiento se repitieron las mediciones antropométricas y los análisis de sangre en 34 y 26 pacientes de los grupos DA y A, respectivamente.

## Obtención de muestras de sangre y análisis de laboratorio

Se obtuvieron muestras de sangre periférica por venopunción estándar mediante técnica aséptica. El hemograma se realizó en un analizador automático Coulter Gen-S con kits Beckman-Coulter. Los valores de vitamina B12, ácido fólico, Fe y ferritina se evaluaron en un analizador automático Hitachi



Roche. La transferrina se analizó en el analizador automático IMAGE (Beckman-Coulter). La ST (%) se calculó de la siguiente manera:  $Fe/CTFH \times 100$ ; donde la CTFH se estima como  $25,1 \times$  transferrina. Los sueros de las muestras de sangre obtenidos para el análisis de RST se congelaron y almacenaron en tubos Eppendorf de 2 ml a  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$  hasta el momento del análisis. El RST se analizó mediante enzimoanálisis de tipo sándwich en Diagnostic Grifols SA (Valles, España) con un analizador automático de ELISA con kits ELISA de RST humano (BioVendor Laboratory Medicine, Inc.).

**Análisis estadístico**

Las variables continuas se describieron como media  $\pm$  DE. Se usó la prueba de Kolmogorov-Smirnov para evaluar la normalidad de las variables. Para el análisis estadístico, se usaron la prueba U de Mann-Whitney y la prueba *t* en muestras independientes para comparar ambos grupos. La prueba del orden con signo de Wilcoxon y la prueba *t* en muestras

emparejadas se usaron para comparar las muestras relacionadas. Las variables categóricas se resumieron como recuentos (porcentajes) y se compararon con la prueba de  $\chi^2$  y la prueba exacta de Fisher. Se usó el análisis de correlación de Pearson para determinar la correlación entre los parámetros. Los datos se analizaron con el paquete estadístico SPSS, versión 15.0 (SPSS Inc. Chicago, IL). Un valor de  $p < 0,05$  se consideró estadísticamente significativo.

**RESULTADOS**

**Mediciones antropométricas**

Según lo previsto, al inicio del estudio, la media del peso, el puntaje Z de peso/estatura y los perímetros cefálico y mesobraquial del grupo DA eran significativamente más bajos que en los grupos A y C ( $p < 0,001$ ). Después del período de seguimiento de tres meses, si bien se observó un aumento significativo en todos los índices antropométricos del grupo DA ( $p < 0,05$  puntaje Z de peso/estatura), los valores eran aún significativamente menores que en los grupos A

TABLA 1. Mediciones antropométricas al inicio y al final del estudio

	DA (1) (n= 41)	DA (2) (n= 34)	p1	A (1) (n= 32)	A (2) (n= 26)	p2	Controles (1) (n= 30)	Controles (2) (n= 25)	p3	p4
Sexo (n) (niñas/niños)	23/18	20/14		5/27	3/23		10/20	7/18		
Edad (meses)	11,8 $\pm$ 4,1	14,9 $\pm$ 2,7	<0,001	13,1 $\pm$ 5,0	16,0 $\pm$ 1,7	<0,001	13,3 $\pm$ 5,3	16,2 $\pm$ 3,7	<0,001	*>0,05 **>0,05 ***>0,05
Peso (g)	7476,1 $\pm$ 139 4,7	8738,2 $\pm$ 113 3,7	<0,001	10203,7 $\pm$ 16 41,3	11294,2 $\pm$ 16 29,9	<0,001	10667,7 $\pm$ 18 06,4	11501,2 $\pm$ 13 31,8	<0,001	*<0,001 **<0,001 ***>0,05
Estatura (cm)	72,2 $\pm$ 6,1	74,9 $\pm$ 4,4	<0,001	75,9 $\pm$ 6,8	80,1 $\pm$ 5,4	<0,001	74,5 $\pm$ 6,6	80,4 $\pm$ 6,1	<0,001	*<0,05 **<0,05 ***>0,05
PC (cm)	43,7 $\pm$ 2,4	44,9 $\pm$ 1,8	<0,001	46,4 $\pm$ 2,6	47,6 $\pm$ 2,2	<0,001	46,3 $\pm$ 1,7	47,4 $\pm$ 3,5	<0,001	*<0,001 **<0,001 ***>0,05
PMB (cm)	12,4 $\pm$ 1,3	13,5 $\pm$ 1,4	<0,001	14,9 $\pm$ 1,3	15,8 $\pm$ 1,1	<0,001	14,0 $\pm$ 1,8	15,1 $\pm$ 1,4	<0,001	*<0,001 **<0,001 ***>0,05
Puntaje Z de peso/estatura	-2,3 $\pm$ 1,4	-1,5 $\pm$ 1,6	<0,05	0,2 $\pm$ 0,2	0,3 $\pm$ 0,4	>0,05	0,8 $\pm$ 0,3	0,6 $\pm$ 0,2	>0,05	*<0,001 **<0,001 ***>0,05

PC: perímetro cefálico; PMB: perímetro mesobraquial

DA (1): grupo de desnutrición al inicio; DA (2): grupo de desnutrición al final;

A (1): grupo de anemia al inicio; A (2): grupo de anemia al final

p1: diferencia entre DA (1) y DA (2)

p2: diferencia entre A (1) y A (2)

p3: diferencia entre Controles (1) y Controles (2)

p4\*: diferencia entre DA (1) y A (1); p4\*\*: diferencia entre DA (1) y Controles (1); p4\*\*\*: diferencia entre A (1) y Controles (1)

y C\*. En este período, el 14,7% de los pacientes en el grupo DA (n= 5) aún tenían DAM. Por otro lado, los puntajes Z de peso/estatura de los grupos A y C seguían siendo similares al final del seguimiento\* (Tabla 1). A pesar de la pequeña cantidad de pacientes que aún tenían DAM al final del seguimiento, el aumento significativo de los puntajes Z de peso/estatura del grupo DA se atribuye principalmente al tratamiento eficaz de la desnutrición más que al crecimiento regular.

### Factores de riesgo para el desarrollo de AF en el período prenatal, el nacimiento y el período posnatal

Se observaron antecedentes de prematurez en

\* No se muestran los datos.

8 lactantes del grupo de pacientes (5 casos en el grupo DA y 3 en el grupo A) y en 2 de los controles. Además, se observó bajo peso al nacer (BPN) en 14 lactantes del grupo de pacientes (10 casos en el grupo DA y 4 en el grupo A) y en 3 controles (Tabla 2). A pesar de los valores más bajos, no se evaluó por separado a los lactantes prematuros y con BPN de toda la población de estudio ya que las mediciones antropométricas no diferían estadísticamente respecto de los lactantes nacidos a término ni de los que tenían un peso normal al nacer\*.

La cantidad de casos de anemia materna en el período prenatal era significativamente mayor en el grupo de pacientes que entre los controles ( $p < 0,001$ ). Si bien el porcentaje de

TABLA 2. Factores de riesgo para el desarrollo de AF

	Pacientes (n= 73) (%)	Controles (n= 30) (%)	p
Hemorragia materna (n)	10 (13,7)	1 (3,3)	>0,05
Anemia materna (n)	44 (60,3)	11 (36,7)	<0,001
Tratamiento prenatal con hierro (n)	42 (57,5)	13 (43,3)	>0,05
BPN (n)	14 (19,2)	3 (10,0)	>0,05
Prematurez (n)	8 (11,1)	2 (6,7)	>0,05
Lactancia materna solamente durante los primeros 6 meses (n)	22 (27,4)	8 (26,7)	>0,05
Lactancia materna y destete temprano (n)	47 (64,4)	22 (73,3)	>0,05
Uso de leche de vaca	45 (61,6)	8 (26,7)	<0,001
Alimentos que contienen harina de arroz (n)	36 (49,3)	6 (20,0)	<0,05
Uso de productos cárnicos (n)	14 (19,2)	14 (46,7)	<0,05
Uso previo de suplementos con hierro (n)	18 (24,6)	13 (43,3)	>0,05

BPN: bajo peso al nacer

TABLA 3. Valores hematológicos al inicio y al final del estudio

	DA (1) (n= 41)	DA (2) (n= 34)	p1	A (1) (n= 32)	A (2) (n= 26)	p2	Controles (n= 30)	p3	p4
Hb (g/dl)	9,6±0,9	11,5±1,2	<0,001	9,4±0,9	11,9±0,8	<0,001	12,0±0,6	*<0,001 **<0,001	*>0,05 **>0,05
HCT (%)	29,4±2,8	34,0±3,4	<0,001	29,0±2,4	34,9±2,4	<0,001	31,0±3,7	*<0,001 **<0,001	*>0,05 **>0,05
VCM (fl)	69,1±7,0	73,2±5,9	<0,001	63,5±7,4	72,9±4,6	<0,001	75,7±4,4	*<0,001 **<0,001	*>0,05 **>0,05
HCM (pg)	22,9±2,8	24,8±2,4	<0,001	20,8±3,1	24,9±1,8	<0,001	26,1±1,8	*<0,001 **<0,01	*>0,05 **>0,05
ADE (%)	17,0±3,3	16,6±3,2	>0,05	18,2±3,6	16,3±3,7	<0,05	14,3±2,0	*<0,001 **<0,001	*<0,001 **<0,001

DA (1): grupo de desnutrición al inicio; DA (2): grupo de desnutrición al final;

A (1): grupo de anemia al inicio; A (2): grupo de anemia al final

p1: diferencia entre DA (1) y DA (2)

p2: diferencia entre A (1) y A (2)

p3\*: diferencia entre DA (1) y Controles; p3\*\*: diferencia entre A (1) y Controles

p4\*: diferencia entre DA (2) y Controles; p4\*\*: diferencia entre A (2) y Controles

Hb: hemoglobina; HCT: hematocrito; VCM: volumen corpuscular medio; HCM: hemoglobina corpuscular medio;

ADE: amplitud de distribución eritrocitaria.

lactancia en los primeros 6 meses de vida era muy alto en este estudio, también fue frecuente el destete temprano. Los nutrientes utilizados para el destete variaron. Los alimentos de transición no fortificados con hierro (en especial, los alimentos preparados con harina de arroz) y la leche de vaca no maternizada fueron mucho más frecuentes en el grupo de pacientes; en cambio, los productos cárnicos después de los 6 meses de vida fueron significativamente más comunes entre los controles ( $p < 0,05$ , Tabla 2).

Al momento del ingreso, se observaron infecciones concurrentes (infección respiratoria, gastroenteritis aguda, infección urinaria, etc.) en el 78,0%, el 71,8% y el 50,0% de los participantes del grupo DA, A y C, respectivamente. Se observó cardiopatía congénita en el 24,4% ( $n = 10$ ) de los pacientes del grupo DA. No se identificaron enfermedades crónicas concurrentes en los grupos A y C.

#### Análisis hematológico del grupo de estudio

Al inicio del estudio, los valores de Hb, hematocrito (HCT), VCM, hemoglobina corpuscular media (HCM), Fe y ST eran significativamente más bajos en los grupos DA y A que en los controles ( $p < 0,001$ ). Entretanto, los valores de transferrina y amplitud de la distribución eritrocitaria (ADE) eran significativamente mayores en los grupos DA y A que en los controles ( $p < 0,001$ ). A pesar de ser similar en el grupo A y en los controles, la

ferritina era significativamente más alta en el grupo que en el grupo A y en los controles ( $p < 0,05$ )\*. Durante este período, el valor medio del RST era similar en los grupos DA y A ( $p > 0,05$ )\* y significativamente mayor que en los controles ( $p < 0,001$ ). Los valores hematológicos y los parámetros férricos se muestran en las Tablas 3 y 4.

Los valores de los análisis de laboratorio, incluidas las pruebas funcionales hepáticas y renales, los valores de electrolitos en sangre, proteínas séricas, albúmina, vitamina B12, ácido fólico y reticulocitos eran similares ( $p > 0,05$ ) y normales en todos los grupos. En cambio, la proteína C-reactiva (PCR) era elevada en los grupos DA ( $1,8 \pm 3,1$  mg/dl) y A ( $0,8 \pm 1,3$  mg/dl) y normal en los controles ( $0,5 \pm 1,7$ ) (intervalo normal: 0-0,5 mg/dl). Además, era significativamente más elevada en el grupo DA que en los demás grupos ( $p < 0,01$ ).

Al final del tratamiento para la desnutrición y la AF durante tres meses, los valores de Hb, HCT y ST aumentaron significativamente, y el valor del RST disminuyó de manera significativa en los grupos DA y A ( $p < 0,001$ ). Excepto por el valor persistentemente elevado de ADE, todos los parámetros hematológicos de los grupos DA y A eran similares a los de los controles en este período. Mientras tanto, la ferritina había disminuido en el grupo DA ( $p > 0,05$ ) y aumentado en el grupo A ( $p < 0,05$ ) hacia el final del período de seguimiento (Tablas 3 y 4).

Si bien no se observó una correlación sólida, se

Tabla 4. Parámetros férricos al inicio y al final del estudio

	DA (1) (n= 41)	DA (2) (n= 34)	p1	A (1) (n= 32)	A (2) (n= 26)	p2	Controles (n= 30)	p3	p4
Ferritina (ng/ml)	62,1±124,1	44,7±109,8	>0,05	23,0±21,6	33,2±18,5	<0,05	33,9±17,3	*<0,05 **>0,05	*>0,05 **>0,05
RST (µg/ml)	2,7±1,6	1,6±0,8	<0,001	3,0±1,1	1,4±0,4	<0,001	1,6±0,5	*<0,001 **<0,001	*>0,05 **>0,05
Fe (µg/dl)	29,9±13,3	60,9±45,0	<0,001	29,1±14,5	59,9±43,2	<0,001	51,37±29,8	*<0,001 **<0,001	*>0,05 **>0,05
Transferrina (mg/dl)	282,3±67,1	245,9±65,8	<0,01	311,8±58,3	245,4±54,4	<0,001	244,5±46,3	*<0,001 **<0,001	*>0,05 **>0,05
ST (%)	9,5±4,7	21,0±16,4	<0,001	7,9±4,3	19,9±15,5	<0,001	20,1±18,5	*<0,001 **<0,001	*>0,05 **>0,05

DA (1): grupo de desnutrición al inicio; DA (2): grupo de desnutrición al final;

A (1): grupo de anemia al inicio; A (2): grupo de anemia al final

p1: diferencia entre DA (1) y DA (2)

p2: diferencia entre A (1) y A (2)

p3\*: diferencia entre DA (1) y Controles; p3\*\*: diferencia entre A (1) y Controles

p4\*: diferencia entre DA (2) y Controles; p4\*\*: diferencia entre A (2) y Controles

RST: receptor soluble de transferrina

ST: saturación de transferrina.

notó que el RST se correlacionaba negativamente con la Hb en los grupos DA y A (grupo DA:  $r = -0,350$ ,  $p < 0,05$ ; grupo A:  $r = -0,683$ ,  $p < 0,01$ ).

## DISCUSIÓN

Hasta la fecha, no existe una única prueba de laboratorio para reconocer la ferropenia.<sup>13</sup> En la actualidad, además de un valor bajo de Hb, VCM y HCM, se aceptan la disminución de la ST y la ferritina como herramientas útiles importantes para el diagnóstico de la AF.<sup>24</sup> Sin embargo, las pruebas tradicionales usadas para detectar la ferropenia siguen siendo insuficientes y, excepto la ferritina, su fiabilidad diagnóstica es baja. En cuanto al costo general, también existen informes que favorecen su uso.<sup>8</sup>

Hasta donde sabemos, no se han realizado estudios que evalúen la validez de los parámetros férricos tradicionales para diagnosticar la AF en los niños con desnutrición. Además, algunos parámetros como la transferrina o la ferritina podrían verse alterados por hipoproteïnemia o inflamación concurrente en los niños con desnutrición por carencias energéticas y proteïnicas.<sup>11,25</sup> Por lo tanto, el uso de marcadores más confiables y fáciles de constatar constituiría una mejor estrategia para detectar la AF en los pacientes con desnutrición.

En este estudio, los parámetros tradicionales usados como marcadores de la AF, por ejemplo, Hb, HCT, Fe sérico y ST, eran significativamente más bajos en los grupos DA y A que en los controles al inicio del estudio. Sin embargo, todos pueden estar disminuidos en el caso de anemia por inflamación. En este período, los valores de PCR eran altos en ambos grupos. Por otro lado, después de la administración de suplementos con hierro durante tres meses, todos los parámetros férricos alcanzaron valores similares a los de los controles. Con base en estos hallazgos, se concluye que los pacientes de los grupos DA y A tenían anemia combinada (AF + anemia por inflamación) al inicio del estudio.

El grupo de pacientes eran lactantes con anemia hipocrómica/microcítica. Si bien la anemia por inflamación es, en su mayoría, de tipo normocrómica/normocítica, se sabe que la anemia hipocrómica/microcítica también puede presentarse con afecciones inflamatorias prolongadas.<sup>26</sup> En este estudio, no se reclutó a pacientes con afecciones inflamatorias crónicas (por ejemplo, enfermedades renales, reumatológicas o gastrointestinales). En el grupo DA, 10 pacientes tenían cardiopatía acianótica congénita subyacente,

pero todos estaban siendo debidamente controlados, y ninguno tenía insuficiencia cardíaca congestiva que requiriera medicamentos. Por lo tanto, creemos que no se incluyó en nuestro estudio a pacientes con anemia hipocrómica/microcítica causada por afecciones inflamatorias prolongadas.

Si bien no se usa habitualmente en el diagnóstico de la AF debido a su costo elevado, la concentración elevada de transferrina es una manifestación frecuente de la AF. Mientras tanto, puede ser baja en los pacientes con desnutrición por hipoproteïnemia.<sup>10,25</sup> En nuestro estudio, a pesar de estar dentro de los límites normales, los valores de transferrina eran significativamente más altos en el grupo DA que en los controles ( $p < 0,001$ ). No se observó hipoproteïnemia en el grupo DA (proteínas totales:  $6,6 \pm 0,73$  g/dl), y fue posible identificar la AF con base en los valores de transferrina.

Una concentración baja de ferritina es el hallazgo inicial de la AF. Sin embargo, puede llegar a una concentración de 30 ng/ml a 50 ng/ml en la AF asociada con enfermedades infecciosas o inflamatorias.<sup>27</sup> En este estudio, la ferritina estaba significativamente más elevada en el grupo DA que en los grupos A y C. Dado que la PCR también era más alta en el grupo DA que en el resto de los grupos, se interpretó el aumento de la ferritina en el grupo DA como resultado de infecciones concurrentes. Por lo tanto, la ferritina no fue útil para el diagnóstico de la AF en el grupo DA. Asimismo, a pesar de la administración de suplementos con hierro, la concentración de ferritina disminuyó en el grupo DA hacia el final del seguimiento. Esta observación se atribuye principalmente a la mejoría clínica en lugar de a la ineficacia del tratamiento con hierro.

El receptor soluble de transferrina es útil para evaluar la deficiencia de hierro tisular y las afecciones con estimulación de la eritropoyesis, como la anemia hemolítica, la esferocitosis hereditaria, la anemia drepanocítica, la anemia megaloblástica o la eritropoyesis ineficaz.<sup>15,19,28-32</sup> Al inicio del estudio, todos los pacientes tenían anemia hipocrómica/microcítica y valores normales de ácido fólico, vitamina B12 y reticulocitos. El valor del RST era bastante similar en los grupos DA y A, aunque significativamente más elevado que en los controles. Además, se correlacionaba negativamente con los valores de Hb. Por lo tanto, consideramos que el RST por sí solo es eficaz para demostrar la presencia de AF en el grupo de pacientes.

En un estudio realizado en adultos, se demostró que la desnutrición no afectaba la concentración de RST, independientemente del estado del hierro.<sup>33</sup> En nuestro estudio, el grupo de pacientes (grupos DA y A) tenía valores de RST muy cercanos, sin tener en cuenta la presencia de desnutrición. Sin embargo, dado que no se inscribió un grupo de pacientes con DAM e hipoproteinemia, simplemente podemos concluir que el RST no se vio afectado en los lactantes con desnutrición y concentraciones normales de proteínas.

En informes previos, se indicó que el RST disminuye en respuesta al tratamiento con hierro; por lo tanto, puede usarse para supervisar la respuesta eritropoyética a la administración de suplementos con hierro.<sup>19,34</sup> Del mismo modo, al final del tratamiento con hierro durante tres meses, el RST disminuyó en los grupos DA y A, y alcanzó valores similares a los de los controles. En consecuencia, consideramos que también es útil para demostrar la eficacia del tratamiento con hierro, independientemente de la desnutrición no resuelta en algunos lactantes.

Se informó que el receptor sérico de transferrina no se ve afectado por infecciones agudas, inflamaciones o enfermedades crónicas concurrentes.<sup>19</sup> En este estudio, si bien la PCR era significativamente más alta en el grupo DA que en el resto, el RST estaba aumentado de forma similar en el grupo A. Este hallazgo respalda aún más el hecho de que el RST no se vio afectado por la presencia de afecciones inflamatorias agudas.

Los niños con AF pueden tener elevación de la ADE incluso cuatro semanas después de iniciar la administración de suplementos con hierro.<sup>35</sup> En nuestro estudio, todos los índices hematológicos de los grupos DA y A alcanzaron valores similares a los de los controles al final de los tres meses de tratamiento con hierro, excepto el valor persistentemente elevado de ADE. Dado que no es posible explicar decididamente el motivo de los valores elevados de ADE al final de estudio, consideramos que es posible que se necesite un período más prolongado que el informado previamente para lograr la normalización de la ADE.

Nuestro estudio presenta ciertas limitaciones. No se incluyó un grupo puro de AF (con valores de ferritina francamente disminuidos y sin inflamación) ni un grupo de pacientes con DAM e hipoproteinemia. Además, debido al rango etario limitado de los grupos de estudio, no es posible extrapolar los resultados a toda la población

pediátrica. Creemos que estudios donde se incluya a todos estos grupos de pacientes revelarían mejores resultados.

## CONCLUSIÓN

En este estudio, el valor del RST no se vio afectado por la presencia de desnutrición e inflamación concurrente. Asimismo, una vez corregida la AF, el valor del RST disminuyó a niveles similares a los de los controles. Como resultado, consideramos que puede usarse el RST como marcador confiable de la AF en los lactantes con DAM. En lugar de usar los parámetros de AF tradicionales, recomendamos medir solamente el RST para diagnosticar la AF y evaluar la eficacia del tratamiento con hierro en los niños con DAM. Se requieren estudios futuros con una muestra más grande para confirmar estos resultados. ■

## REFERENCIAS

1. Alderman H, Shekar M. Nutrition, food security and health security. En: Kliegman RM, Stanton BF, ST. Geme JW, Schor NF, Behrman RE, eds. Nelson Textbook of Pediatrics. 19th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2011. Págs.170-9.
2. Ubesie A, Ibeziakor N. High burden of protein-energy malnutrition in Nigeria: beyond the health care setting. *Ann Med Health Sci Res* 2012;2(1):66-9.
3. Bhutta ZA. Micronutrient needs of malnourished children. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2008;11(3):309-14.
4. Grover Z, Ee LC. Protein energy malnutrition. *Pediatr Clin North Am* 2009;56(5):1055-68.
5. Fondou P, Hariga-Muller C, Mozes N, Neve J, et al. Protein-energy malnutrition and anemia in Kivu. *Am J Clin Nutr* 1978;31(1):46-56.
6. Özkale M, Sipahi T. Hematologic and bone marrow changes in children with protein-energy malnutrition. *Pediatr Hematol Oncol* 2014;31(4):349-58.
7. Lopez A, Cacoub P, Macdougall IC, Peyrin-Biroulet L. Iron deficiency anaemia. *Lancet* 2016;387(10021):907-16.
8. Burns ER, Goldberg SN, Lawrence C, Wenz B. Clinical utility of serum tests for iron deficiency in hospitalized patients. *Am J Clin Pathol* 1990;93(2):240-5.
9. Özdemir N. Iron deficiency anemia from diagnosis to treatment in children. *Turk Pediatri Ars* 2015;50(1):11-9.
10. Sazawal S, Dhingra U, Dhingra P, Dutta A, et al. Efficiency of red cell distribution width in identification of children aged 1-3 years with iron deficiency anemia against traditional hematological markers. *BMC Pediatr* 2014;14:8.
11. Radcliffe LE, Thomas W, Glen J, Padhi S, et al. Diagnosis and Management of Iron Deficiency in CKD: A Summary of the NICE Guideline Recommendations and Their Rationale. *Am J Kidney Dis* 2016;67(4):548-58.
12. Thurnham DI, McCabe LD, Haldar S, Wieringa FT, et al. Adjusting plasma ferritin concentrations to remove the effects of subclinical inflammation in the assessment of iron deficiency: a meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 2010;92(3):546-55.
13. Kamer B, Dółka E, Pasowska R, Witkowska E. The usefulness of soluble transferrin receptor (sTfR) in differentiating anemia occurring in young children. *Folia Histochem Cytobiol* 2012;50(3):473-9.
14. Ho CH. The diagnostic role of serum transferrin receptor in patients with various anemia. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*



- (Taipei) 2002;65(2):55-60.
15. Yoon SH, Kim DS, Yu ST, Shin SR, et al. The usefulness of soluble transferrin receptor in the diagnosis and treatment of iron deficiency anemia in children. *Korean J Pediatr* 2015;58(1):15-9.
  16. Dimitriou H, Stiakaki E, Markaki EA, Bolonaki I, et al. Soluble Transferrin receptor levels and soluble transferrin receptor / log ferritin index in the evaluation of erythropoietic status in childhood infections and malignancy. *Acta Paediatr* 2000;89(10):1169-73.
  17. Braga F, Infusino I, Dolci A, Panteghini M. Soluble transferrin receptor in complicated anemia. *Clin Chim Acta* 2014;431:143-7.
  18. Harms K, Kaiser T. Beyond soluble transferrin receptor: old challenges and new horizons. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2015;29(5):799-810.
  19. Beguin Y. Soluble transferrin receptor for the evaluation of erythropoiesis and iron status. *Clin Chim Acta* 2003;329(1-2):9-22.
  20. Ferguson BJ, Skikne BS, Simpson KM, Baynes RD, et al. Serum transferrin receptor distinguishes the anemia of chronic disease from iron deficiency anemia. *J Lab Clin Med* 1992;119(4):385-90.
  21. Bhaskaram P, Madhavan Nair K, Balakrishna N, Ravinder P, et al. Serum transferrin receptor in children with respiratory infections. *Eur J Clin Nutr* 2003;57(1):75-80.
  22. Comité Nacional de Hematología. Anemia ferropénica. Guía de diagnóstico y tratamiento. *Arch Argent Pediatr* 2009;107(4):353-61.
  23. World Health Organization. Management of severe malnutrition: a manual for physicians and other senior health workers, WHO, Geneva 1999. [Acceso: 19 de noviembre de 2009]. Disponible en: <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/41999/1/a57361.pdf>
  24. Subramaniam G, Girish M. Iron deficiency anemia in children. *Indian J Pediatr* 2015;82(6):558-64.
  25. Withold W, Neumayer C, Beyrau R, Heins M, et al. Efficacy of transferrin determination in human sera in the diagnosis of iron deficiency. *Eur J Clin Chem Clin Biochem* 1994;32(1):19-25.
  26. Ganz T, Nemeth E. Iron sequestration and anemia of inflammation. *Semin Hematol* 2009;46(4):387-93.
  27. Baillie FJ, Morrison AE, Fergus I. Soluble transferrin receptor: a discriminating assay for iron deficiency. *Clin Lab Haematol* 2003;25(6):353-7.
  28. Flowers CH, Skikne BS, Covell AM, Cook JD. The clinical measurement of serum transferrin receptor. *J Lab Clin Med* 1989;114(4):368-77.
  29. Choi JW, Pai SH. Associations between serum transferrin receptor concentrations and erythropoietic activities according to body iron status. *Am Clin Lab Sci* 2003;33(3):279-84.
  30. Skikne BS, Flowers CH, Cook JD. Serum transferrin receptor: a quantitative measure of tissue iron deficiency. *Blood* 1990;75(9):1870-6.
  31. Ahluwalia N. Diagnostic utility of serum transferrin receptors measurement in assessing iron status. *Nutr Rev* 1998;56(5 Pt 1):133-41.
  32. Olivares M, Walter T, Cook JD, Hertrampf E, et al. Usefulness of serum transferrin receptor and serum ferritin in diagnosis of iron deficiency in infancy. *Am J Clin Nutr* 2000;72(5):1191-5.
  33. Kuvibidila S, Warriar RP, Ode D, Yu L. Serum transferrin receptor concentrations in women with malnutrition. *Am J Clin Nutr* 1996;63(4):596-601.
  34. Kohgo Y, Niitsu Y, Kondo H, Kato J. Serum transferrin receptor as a new index of erythropoiesis. *Blood* 1987;70(6):1955-8.
  35. Aslan D, Gümruk F, Gürgey A, Altay C. Importance of RDW value in differential diagnosis of hypochromic anemias. *Am J Hematol* 2002;69(1):31-3.

---

## Novedades

Desde el anterior número de Febrero, *Archivos Argentinos de Pediatría* incorporó como suplementos a los Consensos y Guías que elaboran las Subcomisiones, Comités y Grupos de trabajo. Esto permitirá facilitar el acceso y además, que cada uno de los artículos dispongan los datos completos que permitirán que sean citados de acuerdo a los criterios internacionales. Asimismo, de esta forma, los consensos y guías van a estar incluidos en el Pubmed, un aspecto sumamente importante para expandir su difusión a nivel internacional.

# Can soluble transferrin receptor be used in diagnosing iron deficiency anemia and assessing iron response in infants with moderate acute malnutrition?

Bahar Büyükkaragöz M.D.<sup>a</sup>, Necat A. Akgun M.D.<sup>b</sup>, Ayse D. Bulus M.D.<sup>c</sup>, Sultan Durmus Aydogdu M.D.<sup>d</sup> and Cengiz Bal M.D.<sup>e</sup>

## ABSTRACT

**Objective.** To evaluate the efficacy of soluble transferrin receptor (sTfR) in diagnosing iron deficiency anemia (IDA) and evaluating iron response in infants with moderate acute malnutrition (MAM).

**Population and methods.** Infants with hemoglobin (Hb) levels lower than threshold values for anemia for their ages and hypochromic/microcytic anemia on peripheral smear were recruited. MAM was defined as weight/height z score < -2 to -3. Complete blood count (CBC), iron parameters and sTfR were compared among 41 infants with MAM and anemia (MA group), 32 infants with anemia without MAM (group A), and healthy controls (n= 30). Following anemia and malnutrition treatment, tests were repeated.

**Results.** Besides hematological indices compatible with IDA, serum iron (Fe) and transferrin saturation (TS) were significantly lower, while transferrin was significantly higher in MA and A groups compared to controls (p <0.001). Ferritin and C-reactive protein (CRP) were significantly higher in MA group (p <0.05 ferritin, p <0.01 for CRP). Mean sTfR was similar in both MA and A groups (p >0.05) and significantly higher than controls (p <0.001). Following iron treatment, sTfR decreased in both MA and A groups (p <0.001) to similar values as controls. sTfR was negatively correlated to Hb throughout the study (for MA group, r= -0.350, p <0.05; for A group, r= -0.683, p <0.01).

**Conclusions.** As sTfR values in both MA and A groups decreased following iron treatment, we believe that this parameter was not influenced by MAM or inflammation; and it alone can be used to detect IDA and monitor treatment response in infants with MAM.

**Keywords:** transferrin receptor, iron deficiency anemia, malnutrition, infants.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2017.eng.125>

- Department of Pediatrics, Osmangazi University, Eskisehir, Turkey.
- Department of Pediatric Hematology, Osmangazi University, Eskisehir, Turkey.
- Department of Pediatric Endocrinology, Kecioren Research and Training Hospital, Ankara, Turkey.
- Department of Pediatric Metabolism and Nutrition, Osmangazi University, Eskisehir, Turkey.
- Department of Biostatistics, Osmangazi University, Eskisehir, Turkey.

E-mail address:

Bahar Büyükkaragöz, M.D.: karamanbahar@yahoo.com

Funding:

None.

Conflict of interest:

None.

Received: 6-4-2016

Accepted: 10-13-2016

## INTRODUCTION

Protein-energy malnutrition is manifested primarily by inadequate intakes of protein and calories.<sup>1</sup> Being still a major health problem in developing countries, it is associated with 50%-60% of under-five mortality in these environments.<sup>2</sup> In addition to stunting, wasting and underweight, micronutrient deficiencies, particularly deficiencies of vitamins and minerals are also important components of protein-energy malnutrition.<sup>1,3,4</sup> Iron deficiency is the most common nutritional deficiency in all over the world; and besides anemia of inflammation, IDA can be observed in children with malnutrition.<sup>4-6</sup>

Currently, the classical tests used for diagnosing IDA are no sufficient.<sup>7</sup> When used alone, none of them has enough sensitivity or specificity to diagnose IDA. Mean corpuscular volume (MCV) has low sensitivity and/whereas TS and total iron binding capacity (TIBC) low specificity.<sup>8</sup> Moreover, they can also be influenced by certain conditions that make them inappropriate to be used in IDA diagnosis. Fe, TIBC, ferritin and transferrin are acute phase reactants that can be elevated depending on the presence of co-existing infectious or inflammatory processes.<sup>8-12</sup>

Increased number of studies investigated the utility of sTfR in differentiating anemia in children.<sup>13-16</sup> sTfR is a truncated extracellular form of the transmembrane transferrin receptor (a glycoprotein primarily expressed in cells requiring iron) produced by proteolysis.<sup>17</sup> The number of tissue receptors, mostly on erythroid cells, determines the

To cite: Büyükkaragöz B, Akgun NA, Bulus AD, et al. Can soluble transferrin receptor be used in diagnosing iron deficiency anemia and assessing iron response in infants with moderate acute malnutrition? *Arch Argent Pediatr* 2017;115(2):125-132.

number of sTfR.<sup>18</sup> Plasma sTfR concentration reflects the receptor density on cells and the number of cells expressing the receptor; and is closely related to cellular iron demands and erythroid proliferation rate.<sup>17</sup> sTfR level increases parallel to the decrease in cellular iron levels,<sup>15</sup> is not affected from inflammation, and suitable for monitoring erythropoietic response to treatment of IDA with iron.<sup>18-21</sup>

Up to date, no studies focused on the use of sTfR in the differential diagnosis of IDA in children with malnutrition. Our aim was to evaluate the efficacy of sTfR in detecting IDA and to assess the response to iron treatment in infants with MAM; and determine whether it has any superiority to classical markers of IDA in these patients.

## POPULATION AND METHODS

Seventy three infants with anemia aged between 6-24 months who were followed in the Osmangazi University Department of Pediatrics in a one-year period were enrolled in this prospective study. Thirty infants at the same age interval (20 boys, 10 girls) without anemia and malnutrition were selected as the control group (group C). Hb level below the threshold value for anemia for the given age was considered as anemia.<sup>22</sup> Only the patients with hypochromic/microcytic anemia on at least two peripheral smear examinations evaluated by different operators were recruited. CBC, Fe, transferrin, TS, ferritin and sTfR levels were measured for making a proper IDA diagnosis and excluding other causes of hypochromic/microcytic anemia. MCV <70 fL, TS <15%, Fe <36 µg/dL and ferritin <10-12 ng/mL are considered as cut-off values for IDA diagnosis.<sup>6,22</sup> Vitamin B12, folic acid and reticulocyte levels were also measured.

Anthropometric measurements (weight, height, head and mid-arm circumference) of the study groups were recorded. The patient group was further divided according to the presence of malnutrition. Infants with weight/height z score <-2 to -3 were considered to have MAM.<sup>1,23</sup> There were 41 patients (18 boys, 23 girls) with anemia in MAM group (group MA) and 32 patients (27 boys, 5 girls) with anemia without MAM group (Group A).

Patients with the following conditions were excluded: dehydration or difficulties in feeding by oral route, history of acute hemorrhage or blood transfusions or intake of iron or erythropoiesis-stimulating agent within the last three months,

severe malnutrition (weight/height z score <-3), well-defined malabsorption syndrome, other hypochromic/microcytic anemias ( $\alpha$ - $\gamma$ - $\beta$  thalassemias, sideroblastic anemia, anemia due to long-term inflammatory conditions), megaloblastic anemia due to vitamin B12 and folic acid deficiencies. The aim of the study was clearly explained to the parents before written consent was obtained. The study was approved by the local ethical committee of the hospital.

Risk factors for the development of IDA owing to prenatal period (presence of maternal anemia or bleeding, intake of iron preparations), natal period (gestational age and weight) and postnatal period (history of breastfeeding, contents of nutrition in the weaning period and prior use of iron supplements) were noted.

MA and A groups were treated with oral 6 mg/kg elementary iron (ferrous sulfate) preparations. Additionally, MA group was also supported with adequate energy and protein preparations, multivitamin, magnesium, zinc and folic acid supplementations. The patients had monthly check-ups for a three-month period. As 7 patients in the MA and 6 patients in the A group discontinued the controls, at the end of the follow-up period anthropometric measurements and blood tests were repeated in 34 and 26 patients in MA and A groups, respectively.

## Blood sampling and laboratory analyses

Peripheral blood samples were obtained by aseptic technique using standard venipuncture. CBC testing was performed with Coulter Gen-S autoanalyzer using Beckman-Coulter kits. Vitamin B12, folic acid, Fe and ferritin were examined by Hitachi Roche autoanalyzer. Transferrin was analyzed in the IMAGE (Beckman-Coulter) autoanalyzer. TS (%) was calculated as follows:  $\text{Fe}/\text{TIBC} \times 100$ ; where TIBC is calculated as:  $25.1 \times \text{transferrin}$ . Sera of blood samples obtained for sTfR analysis were frozen and stored in 2 ml Eppendorf tubes at -20°C till the time of assay. sTfR was studied with sandwich enzyme immunoassay method in Diagnostic Grifols SA (Valles, Spain) ELISA autoanalyzer using human sTfR ELISA kits (BioVendor Laboratory Medicine Inc).

## Statistical analysis

Continuous variables were presented as mean  $\pm$  SD. The normality of the variables was tested with Kolmogorov-Smirnov test. For statistical analysis, independent samples t-test and

Mann-Whitney U test were used to compare two groups. Paired sample t test and Wilcoxon Sign Rank test were used in order to compare related samples. Categorical variables were summarized as counts (percentages) and compared using chi-square or Fisher exact test. Pearson's correlation analysis was used to determine the correlation between parameters. Data analyses were performed with the SPSS statistical software package, version 15.0 (SPSS Inc. Chicago, IL). Statistical significance was set at  $p < 0.05$ .

## RESULTS

### Anthropometric measurements

As expected, at the beginning of the study, mean weight, weight/height z score, head and mid-arm circumference of MA group were significantly lower than A and C groups ( $p < 0.001$ ). After the three month follow-up period, although there was a significant rise in all anthropometric indices of MA group ( $p < 0.05$  for weight/height

z score), the values were still significantly lower than A and C groups (data not shown). At this period, 14.7% of the patients in the MA group ( $n = 5$ ) still remained to have MAM. On the other hand, the weight/height z scores of both A and C groups remained as similar at the end of the follow-up (data not shown) (Table 1). Despite the small number of patients remained to have MAM at the end of the follow-up period, the significant rise in the weight/height z scores of the MA group is mainly attributed to successful management of malnutrition rather than regular growth.

### Prenatal, natal and postnatal risk factors for IDA development

There were 8 and 2 infants with history of prematurity in the patients (5 cases in MA and 3 in A groups) and controls, respectively. Besides, 14 and 3 infants had low birth weight in the patients (LBW) (10 cases in MA and 4 in A groups) and controls, respectively (Table 2). Despite having

TABLE 1. Anthropometric measurements at the beginning and end of the study

	MA (1) (n= 41)	MA (2) (n= 34)	p1	A (1) (n= 32)	A (2) (n= 26)	p2	Controls (1) (n=30)	Controls (2) (n= 25)	p3	p4
Sex (n)										
(Girls/boys)	23/18	20/14		5/27	3/23		10/20	7/18		
Age (months)	11.8±4.1	14.9±2.7	$p1 < 0.001$	13.1±5.0	16.0±1.7	$p2 < 0.001$	13.3±5.3	16.2±3.7	$p3 < 0.001$	$p4^* > 0.05$ $p4^{**} > 0.05$ $p4^{***} > 0.05$
Weight (gr)	7476.1±139 4.7	8738.2±113 3.7	$p1 < 0.001$	10203.7±16 41.3	11294.2±16 29.9	$p2 < 0.001$	10667.7±18 06.4	11501.2±13 31.8	$p3 < 0.001$	$p4^* < 0.001$ $p4^{**} < 0.001$ $p4^{***} > 0.05$
Height (cm)	72.2±6.1	74.9±4.4	$p1 < 0.001$	75.9±6.8	80.1±5.4	$p2 < 0.001$	74.5±6.6	80.4±6.1	$p3 < 0.001$	$p4^* < 0.05$ $p4^{**} < 0.05$ $p4^{***} > 0.05$
HC (cm)	43.7±2.4	44.9±1.8	$p1 < 0.001$	46.4±2.6	47.6±2.2	$p2 < 0.001$	46.3±1.7	47.4±3.5	$p3 < 0.001$	$p4^* < 0.001$ $p4^{**} < 0.001$ $p4^{***} > 0.05$
MAC (cm)	12.4±1.3	13.5±1.4	$p1 < 0.001$	14.9±1.3	15.8±1.1	$p2 < 0.001$	14.0±1.8	15.1±1.4	$p3 < 0.001$	$p4^* < 0.001$ $p4^{**} < 0.001$ $p4^{***} > 0.05$
Weight/height z score	-2.3±1.4	-1.5±1.6	$p1 < 0.05$	0.2±0.2	0.3±0.4	$p2 > 0.05$	0.8±0.3	0.6±0.2	$p3 > 0.05$	$p4^* < 0.001$ $p4^{**} < 0.001$ $p4^{***} > 0.05$

HC: Head circumference; MAC: mid-arm circumference.

MA (1): malnutrition group at the beginning; MA (2): malnutrition group at the end; A (1): anemia group at the beginning; A (2): anemia group at the end.

p1: difference between MA (1) and MA (2).

p2: difference between A (1) and A (2).

p3: difference between Controls (1) and Controls (2).

p4\*: difference between MA (1) and A (1); p4\*\*: difference between MA (1) and Controls (1);

p4\*\*\*: difference between A (1) and Controls (1).

lower values, preterm and LBW infants in the entire study population were not separately evaluated, as their anthropometric measurements did not statistically differ with the term and normal birth weight ones (data not shown).

Maternal anemia in the prenatal period were significantly higher in the patient group than the controls ( $p < 0.001$ ). Although the percentage of breastfeeding in the first 6 months of life was very high in the present study, early weaning was also common. Nutrients used for weaning were different. Transitional food that are not fortified with iron (especially food prepared with rice flour) and non-formula cow's milk were much more used in the patient group, whereas nutrition including meat products after the 6<sup>th</sup> month of life was significantly higher in the controls ( $p < 0.05$ , Table 2).

At the time of admission, accompanying infections (respiratory tract infections, acute gastroenteritis, urinary tract infections, etc.) were present in 78.0%, 71.8% and 50.0% of MA, A, and C groups, respectively. There was underlying congenital heart disease in 24.4% ( $n=10$ ) of the MA group. No accompanying chronic diseases were present in A or C groups.

### Hematologic analysis of the study group

At the beginning of the study, Hb, hematocrit (Hct), MCV, mean corpuscular Hb (MCH), Fe and TS were significantly lower in MA and A groups than controls ( $p < 0.001$ ). Meanwhile, transferrin and red cell distribution width (RDW) were significantly higher in MA and A groups than controls ( $p < 0.001$ ). Despite being similar in

TABLE 2. Risk factors for the development of IDA

	Patients (n= 73) (%)	Controls (n= 30) (%)	p
Maternal bleeding (n)	10 (13.7)	1 (3.3)	$p > 0.05$
Maternal anemia (n)	44 (60.3)	11 (36.7)	$p < 0.001$
Prenatal iron treatment (n)	42 (57.5)	13 (43.3)	$p > 0.05$
LBW (n)	14 (19.2)	3 (10.0)	$p > 0.05$
Prematurity (n)	8 (11.1)	2 (6.7)	$p > 0.05$
Breastfeeding only in first 6 months (n)	22 (27.4)	8 (26.7)	$p > 0.05$
Breastfeeding and early weaning (n)	47 (64.4)	22 (73.3)	$p > 0.05$
Use of cow's milk	45 (61.6)	8 (26.7)	$p < 0.001$
Rice-flour containing food (n)	36 (49.3)	6 (20.0)	$p < 0.05$
Use of meat products (n)	14 (19.2)	14 (46.7)	$p < 0.05$
Prior iron supplementation (n)	18 (24.6)	13 (43.3)	$p > 0.05$

LBW: low birth weight

TABLE 3. Hematological values at the beginning and end of the study

	MA (1) (n= 41)	MA (2) (n= 34)	p1	A (1) (n= 32)	A (2) (n= 26)	p2	Controls (n= 30)	p3	p4
Hb (g/dL)	9.6±0.9	11.5±1.2	$p1 < 0.001$	9.4±0.9	11.9±0.8	$p2 < 0.001$	12.0±0.6	$p3^* < 0.001$ $p3^{**} < 0.001$	$p4^* > 0.05$ $p4^{**} > 0.05$
Hct (%)	29.4±2.8	34.0±3.4	$p1 < 0.001$	29.0±2.4	34.9±2.4	$p2 < 0.001$	31.0±3.7	$p3^* < 0.001$ $p3^{**} < 0.001$	$p4^* > 0.05$ $p4^{**} > 0.05$
MCV (fL)	69.1±7.0	73.2±5.9	$p1 < 0.001$	63.5±7.4	72.9±4.6	$p2 < 0.001$	75.7±4.4	$p3^* < 0.001$ $p3^{**} < 0.001$	$p4^* > 0.05$ $p4^{**} > 0.05$
MCH (pg)	22.9±2.8	24.8±2.4	$p1 < 0.001$	20.8±3.1	24.9±1.8	$p2 < 0.001$	26.1±1.8	$p3^* < 0.001$ $p3^{**} < 0.01$	$p4^* > 0.05$ $p4^{**} > 0.05$
RDW (%)	17.0±3.3	16.6±3.2	$p1 > 0.05$	18.2±3.6	16.3±3.7	$p2 < 0.05$	14.3±2.0	$p3^* < 0.001$ $p3^{**} < 0.001$	$p4^* < 0.001$ $p4^{**} < 0.001$

MA (1): malnutrition group at the beginning; MA (2): malnutrition group at the end; A (1): anemia group at the beginning; A (2): anemia group at the end.

p1: difference between MA (1) and MA (2).

p2: difference between A(1) and A (2).

p3\*: difference between MA (1) and Controls; p3\*\*: difference between A (1) and Controls.

p4\*: difference between MA (2) and Controls; p4\*\*: difference between A (2) and Controls.



Group A and controls, ferritin was significantly higher in the MA group than group A and controls ( $p < 0.05$ ) (data not shown). At this period, mean sTfR was similar both in MA and A groups ( $p > 0.05$ ) (data not shown) and significantly higher than controls ( $p < 0.001$ ). Hematological values and iron parameters are given in *Tables 3-4*.

Other laboratory tests including hepatic and renal function tests, blood electrolytes, serum protein, albumin, vitamin B12 and folic acid levels and reticulocyte counts were similar ( $p > 0.05$ ) and normal in all groups. Meanwhile, C-reactive protein (CRP) was increased in MA ( $1.8 \pm 3.1$  mg/dL) and A ( $0.8 \pm 1.3$  mg/dl) groups and normal in controls ( $0.5 \pm 1.7$ ) (normal range: 0-0.5 mg/dL). Moreover, it was significantly higher in MA group than the other groups ( $p < 0.01$ ).

At the end of three-month malnutrition and IDA treatment, Hb, Hct and TS significantly increased and sTfR significantly decreased in both MA and A groups ( $p < 0.001$ ). Except persistently high RDW, all hematologic parameters of MA and A groups were similar to controls at this time. Meanwhile, ferritin decreased in MA group ( $p > 0.05$ ) and increased in A group ( $p < 0.05$ ) at the end of follow-up period (*Tables 3-4*).

Although not showing a strong correlation, it was observed that sTfR negatively correlated with Hb in MA and A groups (for MA group,  $r = -0.350$ ,  $p < 0.05$ ; and for A group,  $r = -0.683$ ,  $p < 0.01$ ).

## DISCUSSION

As yet, there is no single laboratory test to recognize iron deficiency.<sup>13</sup> Currently, besides low Hb, MCV and MCH; decreased TS and ferritin were accepted as important useful diagnostic tools for IDA.<sup>24</sup> However, classical tests used to detect iron deficiency remain insufficient and except ferritin have low diagnostic reliability. Concerning their overall cost, there are also reports favoring against their use.<sup>8</sup>

To our knowledge, studies assessing the validity of classical iron parameters for IDA diagnosis in children with malnutrition are lacking. Moreover, some parameters like transferrin or ferritin may be altered by co-existing hypoproteinemia or inflammation in children with protein-energy malnutrition.<sup>11,25</sup> Therefore, use of more reliable and easy-to-perform markers would be a better strategy for detecting IDA in patients with malnutrition.

In the present study, traditional parameters used as markers of IDA including Hb, Hct, serum Fe and TS were significantly lower in MA and A groups than controls at the beginning of the study. However, all can also decrease in anemia of inflammation. At this period, CRP levels elevated in both groups. On the other hand, after three-month iron supplementation, all iron parameters reached similar values as controls. With these findings, it is concluded that combined anemia

TABLE 4. Iron parameters at the beginning and end of the study

	MA (1) (n= 41)	MA (2) (n= 34)	p1	A (1) (n= 32)	A (2) (n= 26)	p2	Controls (n= 30)	p3	p4
Ferritin (ng/mL)	62.1±124.1	44.7±109.8	p1>0.05	23.0±21.6	33.2±18.5	p2<0.05	33.9±17.3	p3*<0.05 p3**>0.05	p4*>0.05 p4**>0.05
sTfR (µg/mL)	2.7±1.6	1.6±0.8	p1<0.001	3.0±1.1	1.4±0.4	p2<0.001	1.6±0.5	p3*<0.001 p3**<0.001	p4*>0.05 p4**>0.05
Fe (µg/dL)	29.9±13.3	60.9±45.0	p1<0.001	29.1±14.5	59.9±43.2	p2<0.001	51.37±29.8	p3*<0.001 p3**<0.001	p4*>0.05 p4**>0.05
Transferrin (mg/dL)	282.3±67.1	245.9±65.8	p1<0.01	311.8±58.3	245.4±54.4	p2<0.001	244.5±46.3	p3*<0.001 p3**<0.001	p4*>0.05 p4**>0.05
TS (%)	9.5±4.7	21.0±16.4	p1<0.001	7.9±4.3	19.9±15.5	p2<0.001	20.1±18.5	p3*<0.001 p3**<0.001	p4*>0.05 p4**>0.05

MA (1): malnutrition group at the beginning; MA (2): malnutrition group at the end; A (1): anemia group at the beginning; A (2): anemia group at the end.

p1: difference between MA (1) and MA (2).

p2: difference between A (1) and A (2).

p3\*: difference between MA (1) and Controls; p3\*\*: difference between A (1) and Controls.

p4\*: difference between MA (2) and Controls; p4\*\*: difference between A (2) and Controls.

(IDA + anemia of inflammation) was present in MA and A groups at the beginning of the study.

The patient group consisted of infants with hypochromic/microcytic anemia. Although anemia of inflammation is most commonly normochromic/normocytic, it is well-known that hypochromic/microcytic anemia can also develop in long-term inflammatory conditions.<sup>26</sup> In the present study, no patients with chronic inflammatory conditions were recruited (such as renal, rheumatologic or gastrointestinal diseases). Ten patients in the MA group had underlying acyanotic congenital heart disease, but all were under good control and none had congestive heart failure necessitating medications. Therefore, we believe that patients with hypochromic/microcytic anemia due to long-term inflammatory conditions were not included in our study.

Although not routinely being used in the diagnosis of IDA due to high costs, increased transferrin level is a common finding in IDA. Meanwhile, it can be lowered in patients with malnutrition due to hypoproteinemia.<sup>10,25</sup> In our study, despite being within normal limits, transferrin was significantly higher in the MA group than controls ( $p < 0.001$ ). MA group didn't have hypoproteinemia (total protein level:  $6.6 \pm 0.73$  g/dL) and transferrin levels were able to identify IDA.

Decreased ferritin level is the initial finding of IDA. However, it can be as high as 30-50 ng/mL in IDA associated with infectious diseases or inflammatory conditions.<sup>27</sup> In the present study, ferritin was significantly higher in the MA group than both A and C groups. As CRP was also higher in the MA group than the other groups, increased ferritin in the MA group was interpreted as the result of co-existing infections. Therefore, ferritin was not helpful for IDA diagnosis in the MA group. Moreover, despite iron supplementation, ferritin level decreased in the MA group at the end of the follow-up. We attribute this finding mainly to the improvement in their clinical condition rather than the ineffectiveness of iron treatment.

Soluble transferrin receptor is useful for evaluating tissue iron deficiency as well as the conditions with stimulated erythropoiesis such as hemolytic anemia, hereditary spherocytosis, sickle cell anemia, megaloblastic anemia or ineffective erythropoiesis.<sup>15,19,28-32</sup> At the onset of the study, all patients had hypochromic/microcytic anemia and normal folic acid, vitamin B12 and reticulocyte levels. sTfR was quite

similar in MA and A groups, while significantly higher than controls. Moreover, it was negatively correlated to Hb values. Therefore, we believe that sTfR alone is effective in demonstrating IDA in the patient group.

In an adult study, it was shown that malnutrition had no effect on the sTfR level regardless of the iron status.<sup>33</sup> In our study, the patient group (MA and A groups) had very close sTfR values regardless of the presence of malnutrition. However, as a group of patients with MAM and accompanying hypoproteinemia was not enrolled, we may only conclude that sTfR was unaffected in infants with malnutrition and normal protein levels.

Previous reports indicated that sTfR decreases in response to iron treatment, and therefore, can be used for monitoring the erythropoietic response to iron supplementation.<sup>19,34</sup> Likewise, at the end of three-month iron therapy, sTfR decreased in both MA and A groups, and reached similar values as controls. Therefore, we believe that it is also useful in demonstrating the effectiveness of iron treatment regardless of unresolved malnutrition in some infants.

Serum transferrin receptor was reported to be not influenced by the co-existing acute infections, inflammations or chronic diseases.<sup>19</sup> In the present study, although CRP was significantly higher in the MA group than the other groups, sTfR was similarly increased as A group. This finding further supports the knowledge that sTfR was not affected by the presence of acute inflammatory conditions.

Children with IDA can have elevated RDW even 4 weeks following the start of iron supplementation.<sup>35</sup> In our study, all hematological indexes of the MA and A groups became similar to controls at the end of three-month iron treatment, except the persistently higher RDW value. As we can't definitely explain the reason of elevated RDW values at the end of the follow-up, we believe that probably longer time than previously reported is needed for normalization of RDW.

Our study has some limitations. A pure IDA group (with frankly decreased ferritin levels and without inflammation) and patients with MAM and hypoproteinemia were not included. Besides, due to the limited age range of the study groups, the results can't be extrapolated to the entire pediatric population. We believe that studies including all these patient groups would reveal better results.

## CONCLUSION

In the present study, sTfR level is not influenced by the presence of malnutrition and accompanying inflammation. Besides, with the correction of IDA, sTfR level decreased to similar levels as controls. As a result, we believe that sTfR can be used as a reliable marker of IDA in infants with MAM. Instead of using classical parameters of IDA, we suggest that sTfR alone can be measured in order to diagnose IDA and evaluate the effectiveness of iron treatment in children with MAM. Further studies with increased sample sizes should be performed in order to confirm our results. ■

## REFERENCES

- Alderman H, Shekar M. Nutrition, food security and health security. In: Kliegman RM, Stanton BF, ST. Geme JW, Schor NF, Behrman RE, eds. Nelson Textbook of Pediatrics. 19th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2011. p.170-9.
- Ubesie A, Ibeziakor N. High burden of protein-energy malnutrition in Nigeria: beyond the health care setting. *Ann Med Health Sci Res* 2012;2(1):66-9.
- Bhutta ZA. Micronutrient needs of malnourished children. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2008;11(3):309-14.
- Grover Z, Ee LC. Protein energy malnutrition. *Pediatr Clin North Am* 2009;56(5):1055-68.
- Fondu P, Hariga-Muller C, Mozes N, Neve J, et al. Protein-energy malnutrition and anemia in Kivu. *Am J Clin Nutr* 1978;31(1):46-56.
- Özkale M, Sipahi T. Hematologic and bone marrow changes in children with protein-energy malnutrition. *Pediatr Hematol Oncol* 2014;31(4):349-58.
- Lopez A, Cacoub P, Macdougall IC, Peyrin-Biroulet L. Iron deficiency anaemia. *Lancet* 2016;387(10021):907-16.
- Burns ER, Goldberg SN, Lawrence C, Wenz B. Clinical utility of serum tests for iron deficiency in hospitalized patients. *Am J Clin Pathol* 1990;93(2):240-5.
- Özdemir N. Iron deficiency anemia from diagnosis to treatment in children. *Turk Pediatri Ars* 2015;50(1):11-9.
- Sazawal S, Dhingra U, Dhingra P, Dutta A, et al. Efficiency of red cell distribution width in identification of children aged 1-3 years with iron deficiency anemia against traditional hematological markers. *BMC Pediatr* 2014;14:8.
- Radcliffe LE, Thomas W, Glen J, Padhi S, et al. Diagnosis and Management of Iron Deficiency in CKD: A Summary of the NICE Guideline Recommendations and Their Rationale. *Am J Kidney Dis* 2016;67(4):548-58.
- Thurnham DI, McCabe LD, Haldar S, Wieringa FT, et al. Adjusting plasma ferritin concentrations to remove the effects of subclinical inflammation in the assessment of iron deficiency: a meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 2010;92(3):546-55.
- Kamer B, Dólka E, Pasowska R, Witkowska E. The usefulness of soluble transferrin receptor (sTfR) in differentiating anemia occurring in young children. *Folia Histochem Cytobiol* 2012;50(3):473-9.
- Ho CH. The diagnostic role of serum transferrin receptor in patients with various anemia. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi (Taipei)* 2002;65(2):55-60.
- Yoon SH, Kim DS, Yu ST, Shin SR, et al. The usefulness of soluble transferrin receptor in the diagnosis and treatment of iron deficiency anemia in children. *Korean J Pediatr* 2015;58(1):15-9.
- Dimitriou H, Stiakaki E, Markaki EA, Bolonaki I, et al. Soluble Transferrin receptor levels and soluble transferrin receptor / log ferritin index in the evaluation of erythropoietic status in childhood infections and malignancy. *Acta Paediatr* 2000;89(10):1169-73.
- Braga F, Infusino I, Dolci A, Panteghini M. Soluble transferrin receptor in complicated anemia. *Clin Chim Acta* 2014;431:143-7.
- Harms K, Kaiser T. Beyond soluble transferrin receptor: old challenges and new horizons. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2015;29(5):799-810.
- Beguín Y. Soluble transferrin receptor for the evaluation of erythropoiesis and iron status. *Clin Chim Acta* 2003;329(1-2):9-22.
- Ferguson BJ, Skikne BS, Simpson KM, Baynes RD, et al. Serum transferrin receptor distinguishes the anemia of chronic disease from iron deficiency anemia. *J Lab Clin Med* 1992;119(4):385-90.
- Bhaskaram P, Madhavan Nair K, Balakrishna N, Ravinder P, et al. Serum transferrin receptor in children with respiratory infections. *Eur J Clin Nutr* 2003;57(1):75-80.
- Comité Nacional de Hematología. Anemia ferropénica. Guía de diagnóstico y tratamiento. *Arch Argent Pediatr* 2009;107(4):353-61.
- World Health Organization. Management of severe malnutrition: a manual for physicians and other senior health workers, WHO, Geneva 1999. [Accessed on November 19, 2009]. Available in: <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/41999/1/a57361.pdf>
- Subramaniam G, Girish M. Iron deficiency anemia in children. *Indian J Pediatr* 2015;82(6):558-64.
- Withold W, Neumayer C, Beyrau R, Heins M, et al. Efficacy of transferrin determination in human sera in the diagnosis of iron deficiency. *Eur J Clin Chem Clin Biochem* 1994;32(1):19-25.
- Ganz T, Nemeth E. Iron sequestration and anemia of inflammation. *Semin Hematol* 2009;46(4):387-93.
- Baillie FJ, Morrison AE, Fergus I. Soluble transferrin receptor: a discriminating assay for iron deficiency. *Clin Lab Haematol* 2003;25(6):353-7.
- Flowers CH, Skikne BS, Covell AM, Cook JD. The clinical measurement of serum transferrin receptor. *J Lab Clin Med* 1989;114(4):368-77.
- Choi JW, Pai SH. Associations between serum transferrin receptor concentrations and erythropoietic activities according to body iron status. *Am Clin Lab Sci* 2003;33(3):279-84.
- Skikne BS, Flowers CH, Cook JD. Serum transferrin receptor: a quantitative measure of tissue iron deficiency. *Blood* 1990;75(9):1870-6.
- Ahluwalia N. Diagnostic utility of serum transferrin receptors measurement in assessing iron status. *Nutr Rev* 1998;56(5 Pt 1):133-41.
- Olivares M, Walter T, Cook JD, Hertrampf E, et al. Usefulness of serum transferrin receptor and serum ferritin in diagnosis of iron deficiency in infancy. *Am J Clin Nutr* 2000;72(5):1191-5.
- Kuvibidila S, Warriar RP, Ode D, Yu L. Serum transferrin receptor concentrations in women with malnutrition. *Am J Clin Nutr* 1996;63(4):596-601.
- Kohgo Y, Niitsu Y, Kondo H, Kato J. Serum transferrin receptor as a new index of erythropoiesis. *Blood* 1987;70(6):1955-8.
- Aslan D, Gümrük F, Gürgey A, Altay C. Importance of RDW value in differential diagnosis of hypochromic anemias. *Am J Hematol* 2002;69(1):31-3.

# La deficiencia de vitamina D y la resistencia a la insulina como factores de riesgo de dislipidemia en niños obesos

## *Vitamin D deficiency and insulin resistance as risk factors for dyslipidemia in obese children*

*Dra. Meltem Erol<sup>a</sup>, Dra. Özlem Bostan Gayret<sup>a</sup>, Dr. Şahin Hamilçikan<sup>a</sup>,  
Dr. Emrah Can<sup>a</sup> y Dra. Özgül Yiğit<sup>a</sup>*

### RESUMEN

**Introducción.** La dislipidemia es una de las mayores complicaciones de la obesidad; la deficiencia de vitamina D y la resistencia a la insulina son complicaciones metabólicas que se presentan en niños obesos con dislipidemia.

**Objetivo.** Determinar si la deficiencia de vitamina D y la resistencia a la insulina son factores de riesgo de dislipidemia en niños obesos.

**Materiales y métodos.** Este estudio se llevó a cabo en el Departamento de Pediatría del Hospital Universitario y de Investigación Bağcılar en Estambul, Turquía, entre 2014 y 2015. Se incluyeron en el estudio pacientes obesos de 8 a 14 años de edad. Se midió la concentración sérica de triglicéridos, colesterol total, colesterol de las LDL, colesterol de las HDL, glucemia en ayunas, insulina, alanina aminotransferasa y vitamina D; también se hicieron ecografías hepáticas. La resistencia a la insulina se calculó utilizando el índice de la evaluación del modelo homeostático (HOMA-IR).

**Resultados.** Se incluyeron en el estudio 108 niños obesos, de los cuales 39 (36,11%) padecían dislipidemia. Los valores promedio de glucemia en ayunas ( $88,74 \pm 7,58$  frente a  $95,31 \pm 6,82$ ;  $p=0,0001$ ), insulina ( $14,71 \pm 12,44$  frente a  $24,39 \pm 15,02$ ;  $p=0,0001$ ) y alanina aminotransferasa ( $23,45 \pm 11,18$  frente a  $30,4 \pm 18,95$ ;  $p=0,018$ ) fueron significativamente más altos en los niños con dislipidemia. En los niños obesos con dislipidemia, la tasa promedio de esteatosis hepática y el índice HOMA-IR fueron más altos: 28 niños (71,9%) tuvieron esteatosis hepática y 37 (94,87%), presentaron resistencia a la insulina; las concentraciones de vitamina D fueron  $<20$  ng/ml en el 69,3% de los niños. La deficiencia de vitamina D fue notablemente más frecuente ( $p=0,033$ ). El análisis de regresión multivariante confirmó que el aumento del índice HOMA-IR ( $p=0,015$ ) y el bajo nivel de vitamina D ( $p=0,04$ ) fueron factores importantes de riesgo de dislipidemia. **Conclusión.** En los niños obesos de nuestra región se observan bajas concentraciones de vitamina D y aumento del índice HOMA-IR, ambos factores de riesgo significativos para la dislipidemia.

**Palabras clave:** *obesidad, dislipidemias, resistencia a la insulina, deficiencia de vitamina D.*

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2017.133>

Texto completo en inglés:

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2017.eng.133>

### INTRODUCCIÓN

La obesidad infantil se prolonga hacia la vida adulta y es causa de graves problemas de salud.<sup>1</sup> Se ha informado que las bajas concentraciones de 25-hidroxivitamina D [25(OH)D] son causa de dislipidemia y otros factores de riesgo cardiometabólico debido a la obesidad o independientemente de ella.<sup>2</sup> La deficiencia de vitamina D es común en Medio Oriente y Turquía debido al estilo de vestimenta que se utiliza (prendas que cubren la piel) y la menor exposición al sol.<sup>3</sup> La vitamina D es fundamental para la homeostasis de la glucosa y la secreción de insulina a través de sus mecanismos endocrinos.<sup>4</sup> Además, el tejido adiposo juega un rol importante como órgano autocrino y paracrino.<sup>5</sup> La resistencia a la insulina es importante en la obesidad; si la obesidad comienza a una edad más temprana, también se reduce la edad a la que aparece la diabetes de tipo 2.<sup>6</sup> En la bibliografía se menciona que la prevalencia de la obesidad aumenta en una tasa del 7% en los niños de entre 6 y 15 años. Esto estuvo asociado con mayores factores de riesgo cardiometabólico.<sup>7</sup> Según el Estudio del Corazón de Bogalusa, la obesidad infantil con valores más altos de colesterol total (CT) y colesterol de las lipoproteínas de baja densidad (colesterol de las LDL) se relaciona con la formación de placas ateromatosas.<sup>8</sup> La bibliografía ofrece datos contradictorios respecto de si la deficiencia de vitamina D es o no un factor de riesgo de resistencia a la insulina en la obesidad infantil. Los factores relacionados con el estilo de

a. Departamento de Pediatría,  
Hospital Universitario y  
de Investigación Bağcılar,  
Estambul, Turquía.

**Correspondencia:**  
Dr. Emrah Can:  
[canemrahcan@yahoo.com](mailto:canemrahcan@yahoo.com)

**Financiamiento:**  
Ninguno.

**Conflicto de intereses:**  
Ninguno que declarar.

Recibido: 3-8-2016  
Aceptado: 19-10-2016

**Cómo citar:** Erol M, Bostan Gayret Ö, Hamilçikan Ş, et al. La deficiencia de vitamina D y la resistencia a la insulina como factores de riesgo de dislipidemia en niños obesos. *Arch Argent Pediatr* 2017;115(2):133-139.



vida contribuyen a la deficiencia de vitamina D con obesidad. En general, los niños obesos son sedentarios, menos proclives a jugar al aire libre y a exponerse a la luz del sol. Los alimentos no saludables ricos en calorías pueden tener bajo contenido de vitamina D y minerales. En los sujetos obesos, la vitamina D se acumula en el tejido adiposo, de modo que la biodisponibilidad de vitamina D suele ser baja.<sup>9</sup> El objetivo fue determinar si la deficiencia de vitamina D y la resistencia a la insulina son factores de riesgo de dislipidemia en niños obesos.

## MATERIALES Y MÉTODOS

### Población del estudio

Este estudio se llevó a cabo en el Departamento de Pediatría del Hospital Universitario y de Investigación Bağcılar en Estambul, Turquía, entre 2014 y 2015. Los criterios de inclusión fueron padecer obesidad y tener entre 8 y 14 años. Se excluyó a aquellos niños con obesidad de origen sindrómico (por ejemplo, síndromes de Laurence-Moon Biedl o de Prader-Willi) y a aquellos en los que la causa de obesidad era endocrina, como síndrome de Cushing o hipotiroidismo. Ninguno de los participantes usaba medicación o tenía antecedentes ni evidencia de enfermedades metabólicas, cardiovasculares, respiratorias o hepáticas actuales. Se excluyó a aquellos pacientes que tomaban suplementos vitamínicos o minerales. Se evaluaron las historias clínicas en lo que concierne a la edad, el sexo y los datos de las exploraciones físicas.

### Mediciones antropométricas

En un primer examen realizado en una clínica pediátrica para pacientes ambulatorios, se midieron el peso y la estatura de los niños. Todas las mediciones antropométricas fueron hechas por el mismo pediatra. Los niños se pesaron con la ropa interior mínima (descalzos y con ropa liviana) en una balanza de pie tradicional con una sensibilidad de 0,1 kg. La estatura se midió con 1 mm de aproximación mediante un estadiómetro portátil Seca. El índice de masa corporal (IMC) se calculó como el peso (en kilogramos) dividido por la estatura (en metros) al cuadrado. Se consideraron obesos los niños con un IMC mayor que el percentil 95 según su edad y sexo.<sup>10</sup>

### Mediciones de laboratorio

Todos los análisis de sangre se hicieron con muestras obtenidas después de 12 horas de

ayuno, tanto en el grupo de estudio como en el grupo de referencia. Los valores de colesterol total (CT), colesterol de las HDL, colesterol de las LDL y triglicéridos (TG) se determinaron con el método enzimático colorimétrico homogéneo (Roche, Modular-P-800). Las concentraciones séricas de 25(OH)D se determinaron mediante enzimo-inmunoanálisis con electroquimioluminiscencia (ECLIA) (ADVIA Centaur, USADPC Co, EE. UU.). El nivel de glucemia se determinó mediante la técnica de glucosa oxidasa (Siemens ADVIA 1800), y la concentración de insulina se analizó con una técnica de quimioluminiscencia directa (Siemens Centaur, EE. UU.). Tomando como base el Estudio de Prevalencia Pediátrica de Investigación Clínica en Lípidos (*Lipid Research Clinic Pediatric Prevalence Study*) y las pautas del NCEP (Programa Nacional de Educación sobre el Colesterol) para niños y adolescentes,<sup>11</sup> se aceptaron como dislipidemia los niveles séricos de CT > 200 mg/dl; TG > 150 mg/dl; colesterol de las LDL > 130 mg/dl, o colesterol de las HDL < 40 mg/dl. Se definió como deficiencia de vitamina D una concentración sérica de 25(OH)D < 20 ng/ml.<sup>3</sup> La resistencia a la insulina se calculó a partir de las mediciones plasmáticas en ayunas, utilizando el índice de la evaluación del modelo homeostático (HOMA-IR) [(insulina (mU/L) × glucosa (mmol/L))/22,5].<sup>6</sup> En los niños prepúberes, el criterio para la resistencia a la insulina fue un índice HOMA-IR > 2,5.<sup>4</sup>

### Ecografía hepática

Las ecografías de todos los niños fueron evaluadas por el mismo radiólogo en el Departamento de Radiología del Hospital Universitario y de Investigación Bağcılar. La evidencia de EHNA (esteatosis hepática no alcohólica) en las ecografías se basó en un patrón ecográfico de hígado brillante, un mayor grado de atenuación ecográfica y la pérdida de estructura intrahepática.

### Tamaño de la muestra

Nuestra hipótesis fue que, en los niños obesos, una concentración de 25(OH)D < 20 ng/ml estaba asociada con dislipidemia. A partir de hallazgos anteriores, calculamos que una muestra de 94 sujetos nos permitiría detectar una diferencia en las concentraciones de vitamina D entre los dos grupos ( $\alpha = 0,05$ ; potencia = 80%); la concentración  $\alpha$  se estableció en 0,05 a partir de una prueba *t* bilateral para 2 muestras.

El Comité de Ética del Hospital Universitario



y de Investigación Bağcılar aprobó el objetivo del estudio (número de aprobación: 2015-355). Los padres de los niños participantes otorgaron su consentimiento informado por escrito.

### Análisis estadístico

El análisis estadístico se llevó a cabo con NCSS (sistema de análisis estadístico) 2007. Se usó una prueba t para muestras emparejadas para calcular la diferencia entre dos parámetros en los grupos, y un ANOVA de una vía para calcular la diferencia entre dos parámetros en grupos con más de dos variables en el mismo grupo y entre grupos diferentes. Las asociaciones se evaluaron usando el análisis de regresión logística. Los datos categóricos se evaluaron utilizando la prueba de  $\chi^2$ , y se consideró estadísticamente significativo un valor de  $p < 0,05$ .

### RESULTADOS

Se incluyeron en el estudio 108 niños obesos, de los cuales 39 (36,11%) padecían dislipidemia. La media de la edad fue de  $11,51 \pm 3,32$  años en el grupo de niños obesos con dislipidemia, y de  $10,95 \pm 3,47$  años en el de niños obesos no dislipidémicos; la proporción de varones y mujeres fue 14/25 en el grupo de niños con dislipidemia y 30/39 en el grupo de niños no dislipidémicos. No se observaron diferencias estadísticamente significativas en las distribuciones por edad y sexo de los niños con dislipidemia y los no dislipidémicos ( $p > 0,05$ ).

El IMC promedio fue más alto en los niños obesos con dislipidemia que en aquellos sin dislipidemia ( $p = 0,002$ ). Los valores promedio de glucemia en ayunas ( $88,74 \pm 7,58$  frente a

TABLA 1. Características analíticas en los grupos de pacientes dislipidémicos y no dislipidémicos

		Dislipidemia (-) n: 69		Dislipidemia (+) n: 39		p
Edad (años)		10,95 $\pm$ 3,47		11,51 $\pm$ 3,32		0,418
Sexo	Niña	39	56,52%	25	64,10%	0,441
	Niño	30	43,48%	14	35,90%	
IMC (kg/m <sup>2</sup> )		28,06 $\pm$ 4,21		31,01 $\pm$ 5,6		0,002
Colesterol total (mg/dl)		159,03 $\pm$ 23,26		170,13 $\pm$ 29,07		0,032
	$\leq 200$	69	100,00%	29	74,36%	0,0001
	$> 200$	0	0,00%	10	25,64%	
Colesterol de las LDL (mg/dl)		86,73 $\pm$ 21,77		102,15 $\pm$ 31,76		0,004
	$\leq 130$	69	100,00%	31	79,49%	0,0001
	$> 130$	0	0,00%	8	20,51%	
Colesterol de las HDL (mg/dl)		56,24 $\pm$ 13,12		44,58 $\pm$ 17,99		0,0001
Colesterol de las HDL	$\geq 40$	69	100,00%	18	46,15%	0,0001
	$< 40$	0	0,00%	21	53,85%	
Triglicéridos (mg/dl)		87,08 $\pm$ 29,37		155,43 $\pm$ 54,92		0,0001
	$\leq 150$	69	100,00%	19	48,72%	0,0001
	$> 150$	0	0,00%	20	51,28%	
Glucemia en ayunas (mg/dl)		88,74 $\pm$ 7,58		95,31 $\pm$ 6,82		0,0001
Insulina en ayunas (UI/ml)		14,71 $\pm$ 12,44		24,39 $\pm$ 15,02		0,0001

TABLA 2. Comparación de los datos clínicos y analíticos entre los niños obesos dislipidémicos y los no dislipidémicos

		Dislipidemia (-) n: 69		Dislipidemia (+) n: 39		p
Índice HOMA-IR		3,22 $\pm$ 2,72		5,79 $\pm$ 3,73		0,0001
	Índice HOMA-IR $\leq 2,5$	25	36,23%	2	5,13%	0,0001
	Índice HOMA-IR $> 2,5$	44	63,77%	37	94,87%	
ALT (U/L)		23,45 $\pm$ 11,18		30,4 $\pm$ 18,95		0,018
Esteatosis hepática	(-)	43	62,32%	11	28,21%	0,001
	(+)	26	37,68%	28	71,79%	
25(OH) D (ng/ml)		25,27 $\pm$ 15,54		17,2 $\pm$ 10,43		0,005
	$\leq 20$	30	43,48%	27	69,23%	0,033
	21-29	26	37,68%	7	17,95%	
	$\geq 30$	13	18,84%	5	12,82%	

ALT: alanina aminotransferasa.

25(OH)D: 25 hidroxivitamina D.

95,31 ± 6,82;  $p=0,0001$ ), insulina (14,71 ± 12,44 frente a 24,39 ± 15,02;  $p=0,0001$ ) y ALT (23,45 ± 11,18 frente a 30,4 ± 18,95;  $p=0,018$ ) fueron significativamente más altos en los niños con dislipidemia. En el grupo de niños con dislipidemia, las concentraciones promedio de CT (170,13 ± 29,07;  $p=0,032$ ), colesterol de las LDL (102,15 ± 31,76;  $p=0,004$ ) y TG (155,43 ± 54,92;  $p=0,001$ ) fueron notablemente más altas, y la concentración de colesterol de las HDL (44,58 ± 17,99) fue notablemente más baja (Tabla 1). De los pacientes con dislipidemia, 28 (71,9%) presentaron esteatosis hepática y 37 (94,87%), resistencia a la insulina. La concentración media de vitamina D fue notablemente más baja en los niños obesos dislipidémicos (25,27 ± 15,54 frente a 17,2 ± 10,43;  $p=0,005$ ). De los pacientes con dislipidemia, 27 (69,23%) presentaron deficiencia de vitamina D. La deficiencia de vitamina D fue notablemente más alta en los niños con dislipidemia que en los que no la padecen ( $p=0,033$ ) (Tabla 2).

Utilizando el IMC, el índice HOMA-IR, la ALT y la vitamina D como variables, se llevó a cabo un análisis de regresión logística para determinar los factores secundarios (excluyendo los factores principales, como colesterol, colesterol de las HDL, TG y colesterol de las LDL) que se relacionaran con la presencia de dislipidemia en estos niños obesos. Se identificaron como factores secundarios significativos en el desarrollo de dislipidemia el índice HOMA-IR ( $p=0,015$ ) y la deficiencia de vitamina D ( $p=0,04$ ) (Tabla 3).

## DISCUSIÓN

La vitamina D es una hormona fundamental, principalmente para la salud músculo-esquelética.<sup>12</sup> En los últimos años se llevaron a cabo estudios sobre los efectos de la vitamina D además de los conocidos sobre el tejido óseo. Una baja concentración de 25(OH)D está asociada con una mayor resistencia a la insulina y un

lipidograma con alteraciones.<sup>13</sup> Existen revisiones y estudios de metanálisis que evalúan la relación de las concentraciones séricas de 25(OH)D y el síndrome metabólico con la diabetes de tipo 2 en adultos.<sup>14</sup> Según una limitada cantidad de información de los metanálisis a la que se puede acceder, existe una relación débil entre la concentración de 25(OH)D y el lipidograma en niños y adolescentes.<sup>15</sup> La dislipidemia aumenta en forma proporcional a la edad y el IMC.<sup>4</sup> En nuestro estudio, no observamos una relación significativa entre la edad, el sexo y la dislipidemia, pero, al igual que en estudios anteriores, sí observamos una correlación significativa con el IMC. El IMC es un parámetro importante para determinar los factores de riesgo de dislipidemia y problemas cardiovasculares.<sup>16</sup> Encontramos que la deficiencia de 25(OH)D es notablemente más común en los pacientes obesos dislipidémicos. Sin embargo, la detección de concentraciones bajas de vitamina D en los pacientes obesos de muchos estudios a menudo mostró una mayor prevalencia de deficiencia de vitamina D en comparación con la población normal.<sup>17</sup> La relación entre la obesidad y la vitamina D ha generado controversias.<sup>18</sup> Dado que la vitamina D es una molécula soluble en grasa, puede salir de circulación para almacenarse en los tejidos adiposos de las personas obesas; por lo tanto, sigue habiendo en el cuerpo una cantidad suficiente aunque las concentraciones séricas medidas sean bajas.<sup>19</sup> Debido a que los niños obesos son menos activos, pasan más tiempo dentro de la casa y, por ende, no se exponen lo suficiente a los rayos solares, lo que hace que la síntesis cutánea sea menor. Además, la biodisponibilidad de 25(OH)D es menor en los niños obesos debido a su secuestro en el tejido adiposo subcutáneo.<sup>18</sup> Las bajas concentraciones de vitamina D son causantes de obesidad; por lo tanto, se ha demostrado que la obesidad es más frecuente en adultos con bajas concentraciones de vitamina D. En un estudio de 3 años en el que

Tabla 3. Análisis de regresión logística del IMC, el índice HOMA-IR, y las concentraciones de ALT y vitamina D

	B	E.E.	p	OR	IC del 95% OR	
					Límite inferior	Límite superior
IMC	0,09	0,05	0,063	1,10	1,00	1,21
Índice HOMA-IR	0,22	0,09	0,015	1,25	1,04	1,49
ALT	0,01	0,02	0,451	1,01	0,98	1,05
25(OH) D	-0,04	0,02	0,04	0,96	0,92	1,00

IMC: índice de masa corporal.

ALT: alanina aminotransferasa.

25(OH)D: 25 hidroxivitamina D.

se incluyeron como parámetros el IMC, el grosor de la piel y la circunferencia de la cintura, se estableció que los niños con bajas concentraciones de vitamina D presentaban un aumento del tejido adiposo en los años siguientes.<sup>20</sup>

En los niños y los adolescentes obesos hubo una mayor tendencia a concentraciones séricas más altas de colesterol total, triglicéridos y colesterol de las LDL, y más bajas de colesterol de las HDL. La resistencia a la insulina cumple una función en estos cambios lipídicos proaterogénicos.<sup>21</sup> Dado el desarrollo de resistencia a la insulina en los niños obesos, la lipasa sensible a hormonas y la lipoproteína lipasa, dependientes de la insulina, no pueden inhibirse y participan de la patogenia de los trastornos del metabolismo de los lípidos.<sup>22</sup> El tejido graso excedente provoca un efecto lipotóxico y la liberación de citocinas inmunes dado que afecta la secreción de insulina y su función.<sup>23</sup> Debido a la obesidad y la dislipidemia, la insulina no puede usarse eficazmente. La hiperinsulinemia compensatoria resulta en un aumento del colesterol de las LDL, los TG y los ácidos grasos libres, y en la disminución del colesterol de las HDL en el hígado.<sup>24</sup> En nuestro estudio se determinó que las concentraciones séricas de triglicéridos, colesterol de las LDL y colesterol de las HDL eran elevadas en los niños obesos dislipidémicos. En un estudio llevado a cabo por Botella-Carretero et al.,<sup>25</sup> en adultos obesos, se informó que, en los sujetos con concentraciones de vitamina D de 20 ng/ml, las concentraciones de colesterol de las HDL fueron bajas y las concentraciones de TG aumentaron. En un estudio llevado a cabo por Dolinsky et al.,<sup>2</sup> se informó una relación contradictoria entre la vitamina D y el lipidograma. En el estudio de metanálisis de Kelishadi et al.,<sup>15</sup> se informó una relación débil pero inversa entre la vitamina D y los TG. En algunos estudios no se informó ningún tipo de relación.<sup>26</sup> En un estudio, se informó una relación inversa pero no estadísticamente significativa entre los TG y la vitamina D en adolescentes varones, mientras que sí se identificó una relación estadísticamente significativa entre los TG y la vitamina D en adolescentes mujeres.<sup>27</sup> Una vez más, excepto en el caso de un estudio,<sup>26</sup> en los estudios incluidos en la bibliografía se informa la existencia de una relación positiva importante entre las concentraciones de colesterol de las HDL y vitamina D. En los estudios se informa una relación negativa significativa entre las concentraciones de colesterol de las LDL y

vitamina D. Solo en 3 estudios se identificó una correlación positiva que no era estadísticamente significativa entre el colesterol de las LDL y la vitamina D.<sup>28</sup>

En nuestro estudio, las concentraciones altas de insulina en este grupo de niños obesos con dislipidemia parecieron generar un índice HOMA-IR más pronunciado, lo cual coincide con la bibliografía. Además, nuestro estudio mostró que la alta tasa de HOMA-IR era un factor secundario significativo para el desarrollo de dislipidemia. En un estudio llevado a cabo en Holanda en el que participaron 80 niños y adolescentes con obesidad importante se demostró la existencia de factores de riesgo cardiometabólico asociados con el índice HOMA-IR.<sup>29</sup> En nuestro estudio, se detectaron valores más altos de HOMA-IR en los niños obesos dislipidémicos, y la cantidad de casos con resistencia a la insulina resultó notablemente mayor en este grupo. Esta relación también fue señalada en algunos estudios previos.<sup>30,31</sup>

Hay una alta prevalencia de esteatosis hepática no alcohólica en los niños obesos.<sup>32</sup> El desarrollo de esteatosis hepática no alcohólica relacionada con la obesidad es causado por la resistencia a la insulina. Según los estudios, la incidencia de esteatosis hepática en los niños obesos es del 12% al 72,9%.<sup>33</sup> En nuestro estudio, se observó esteatosis hepática y dislipidemia en las ecografías abdominales del 71,9% de los niños obesos. En los casos de obesidad infantil, las altas concentraciones de ALT están generalmente acompañadas de esteatosis hepática.<sup>34</sup> En nuestro estudio, las concentraciones de ALT fueron más altas en nuestros pacientes dislipidémicos que en el grupo de pacientes no dislipidémicos. El estudio se llevó a cabo en Estambul, una ciudad que recibe una cantidad suficiente de luz de sol en la temporada de verano. Sin embargo, puede observarse deficiencia de vitamina D en los niños y los adolescentes de nuestra región. Si bien viven en un clima soleado, su exposición al sol durante el invierno es insuficiente. La ingesta de alimentos ricos en vitamina D también es baja en la mayoría de los niños. Continuar con la profilaxis infantil con vitamina D puede resultar útil para prevenir la obesidad y sus complicaciones. No obstante, en un estudio que llevaron a cabo Hirschler et al.,<sup>35</sup> en el que se administró vitamina D a niños obesos con deficiencia de esta vitamina, no se observaron cambios en las concentraciones de TG y colesterol de las HDL cuando se comparó el grupo que recibió vitamina D con el que no la recibió. Esta

situación se atribuyó a diferencias étnicas y en la nutrición. El efecto de administrar vitamina D a niños obesos con deficiencia de vitamina D en el tratamiento de la dislipidemia parece generar controversias.

La cantidad de pacientes incluidos en nuestro estudio fue escasa. Ese es el punto débil de este estudio, en el que se investigó la relación entre la deficiencia de vitamina D y la dislipidemia en niños obesos de 8 a 14 años. Los estudios mencionados en la bibliografía incluyen los grupos de edades correspondientes a adolescentes y adultos, pero pocos estudios fueron realizados en este grupo etario. Ese es el punto fuerte de este estudio.

## CONCLUSIÓN

En nuestro estudio, el índice de HOMA-IR y la deficiencia de vitamina D se identificaron como factores secundarios significativos para el desarrollo de dislipidemia en niños obesos. ■

## Reconocimientos

Deseamos agradecer a los pacientes del Departamento de Pediatría del Hospital Universitario y de Investigación Bağcilar, Estambul, Turquía, y a sus familias.

## REFERENCIAS

- Park MH, Falconer C, Viner RM, Kinra S. The impact of childhood obesity on and mortality in adulthood: a systematic review. *Obes Rev* 2012;13(11):985-1000.
- Dolinsky DH, Armstrong S, Mangarelli C, Kemper AR. The association between vitamin D and cardiometabolic risk factors in children: a systematic review. *Clin Pediatr (Phila)* 2013;52(3):210-23.
- Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, et al. Endocrine Society. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96(7):1911-30.
- Gahagan S. Child and adolescent obesity. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care* 2004;34(1):6-43.
- Miraglia del Giudice E, Grandone A, Cirillo G, Capristo C, et al. Bioavailable Vitamin D in Obese Children: The Role of Insulin Resistance. *J Clin Endocrinol Metab* 2015;100(10):3949-55.
- Al Harthi F, Huraib GB, Zouman A, Arfin M, et al. Apolipoprotein E gene polymorphism and serum lipid profile in Saudi patients with psoriasis. *Dis Markers* 2014;2014:39645.
- Korsten-Reck U, Kromeyer-Hauschild K, Korsten K, Baumstark MW, et al. Frequency of secondary dyslipidemia in obese children. *Vasc Health Risk Manag* 2008;4(5): 1089-94.
- Tracy RE, Newman WP 3rd, Wattigney WA, Berenson GS. Risk factors and atherosclerosis in youth autopsy findings of the Bogalusa Heart Study. *Am J Med Sci* 1995;310(Suppl 1):S37-41.
- Roth CL, Elfers C, Kratz M, Hoofnagle AN. Vitamin D Deficiency in Obese Children and Its Relationship to Insulin Resistance and Adipokines. *J Obes* 2011;2011:495101.
- Braga-Tavares H, Fonseca H. Prevalence of metabolic syndrome in a Portuguese obese adolescent population according to three different definitions. *Eur J Pediatr* 2010;169(8):935-40.
- Daniels SR, Greer FR; Committee on Nutrition. Lipid screening and cardiovascular health in childhood. *Pediatrics* 2008;122(1):198-208.
- Hosseini-nezhad A, Holick MF. Vitamin D for health: a global perspective. *Mayo Clin Proc* 2013;88(7):720-55.
- Jorde R, Grimnes G. Vitamin D and metabolic health with special reference to the effect of vitamin D on serum lipids. *Prog Lipid Res* 2011;50(4):303-12.
- Parker J, Hashmi O, Dutton D, Mavrodaris A, et al. Levels of vitamin D and cardiometabolic disorders: systematic review and meta-analysis. *Maturitas* 2010;65(3):225-36.
- Kelishadi R, Farajzadegan Z, Bahreynian M. Association between vitamin D status and lipid profile in children and adolescents: a systematic review and meta-analysis. *Int J Food Sci Nutr* 2014;65(4):404-10.
- Weisell RC. Body mass index as an indicator of obesity. *Asia Pacific J Clin Nutr* 2002;11(Suppl 7):681-84.
- Olson ML, Maalouf NM, Oden JD, White PC, et al. Vitamin D deficiency in obese children and its relationship to glucose homeostasis. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97(1):279-85.
- Mai XM, Chen Y, Camargo CA Jr, Langhammer A. Cross-Sectional and Prospective Cohort Study of Serum 25-Hydroxyvitamin D Level and Obesity in Adults. The HUNT Study. *Am J Epidemiol* 2012;175(10):1029-36.
- Pourshahidi LK. Vitamin D and obesity: current perspectives and future directions. *Proc Nutr Soc* 2015;74(2):115-24.
- Gilbert-Diamond D, Baylin A, Mora-Plazas M, Marin C, et al. Vitamin D deficiency and anthropometric indicators of adiposity in school-age children: a prospective study. *Am J Clin Nutr* 2010;92(6):1446-51.
- Jago R, Harrell JS, McMurray RG, Edelstein S, et al. Prevalence of abnormal lipid and blood pressure values among an ethnically diverse population of eighth-grade adolescents and screening implications. *Pediatrics* 2006;117(6):2065-73.
- Holland WL, Bikman BT, Wang LP, Yuguang G, et al. Lipid induced insulin resistance mediated by the proinflammatory receptor TLR4 requires saturated fatty acid-induced ceramide biosynthesis in mice. *J Clin Invest* 2011;121(5):1858-70.
- Holland WL, Knotts TA, Chavez JA, Wang LP, et al. Lipid mediators of insulin resistance. *Nutr Rev* 2007;65(6 Pt 2): S39-46.
- Savage DB, Petersen KF, Shulman GI. Disordered lipid metabolism and the pathogenesis of insulin resistance. *Physiol Rev* 2007;87(2):507-20.
- Botella-Carretero JJ, Alvarez-Blasco F, Villafruela JJ, Balsa JA, et al. Vitamin D deficiency is associated with the metabolic syndrome in morbid obesity. *Clin Nutr* 2007;26(5):573-80.
- Nam GE, Kim DH, Cho KH, Park YG, et al. 25-Hydroxyvitamin D insufficiency is associated with cardiometabolic risk in Korean adolescents: the 2008-2009 Korea National Health and Nutrition Examination Survey (KNHANES). *Public Health Nutr* 2014;17(1):186-94.
- Ashraf AP, Alvarez JA, Gower BA, Saenz KH, et al. Associations of serum 25-hydroxyvitamin D and components of the metabolic syndrome in obese adolescent females. *Obesity (Silver Spring)* 2011;19(11):2214-21.
- Williams DM, Fraser A, Sayers A, Fraser WD, et al. Associations of 25-hydroxyvitamin D2 and D3 with cardiovascular risk factors in childhood: cross-sectional findings from the Avon Longitudinal Study of Parents and Children. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97(5):1563-71.



29. Makkes S, Renders CM, Bosmans JE, van der Baan-Slootweg OH, et al. Cardiometabolic risk factors and quality of life in severely obese children and adolescents in The Netherlands. *BMC Pediatr* 2013;13(1):62.
30. Yoshitomi Y, Ishii T, Kaneki M, Tsujibayashi T, et al. Relationship between insulin resistance and effect of atorvastatin in non-diabetic subjects. *J Atheroscler Thromb* 2005;12(1):9-13.
31. Raitakari OT, Porkka KV, Rönnemaa T, Knip M, et al. The role of insulin in clustering of serum lipids and blood pressure in children and adolescents. The cardiovascular risk in young finns study. *Diabetologia* 1995;38(9):1042-50.
32. Volovelsky O, Weiss R. Fatty liver disease in obese children -relation to other metabolic risk factors. *Int J Pediatr Obes* 2011;6(Suppl 1):59-64.
33. Fu JF, Shi HB, Liu LR, Jiang P, et al. Non-alcoholic fatty liver disease: an early mediator predicting metabolic syndrome in obese children? *World J Gastroenterol* 2011;17(6):735-42.
34. Boyraz M, Hatipo lu N, Sari E, Akçay A, et al. Non-alcoholic fatty liver disease in obese children and the relationship between metabolic syndrome criteria. *Obes Res Clin Pract* 2014;8(4):356-63.
35. Hirschler V, Molinari C, Maccallini G, Sanchez M, et al. Status of Dyslipidemia in Vitamin D Supplemented Argentinean Indigenous Children Versus A Non-supplemented Mixed Population Group. *Cardiovasc Hematol Agents Med Chem* 2015;13(2):129-36.

## Archivos hace 75 años

*Lucha Antituberculosa Municipal.—Preservación de la Infancia  
Director: Prof. Dr. A. A. Raimondi*

### TRATAMIENTO HORMONAL DE LA HIPERTROFIA DEL TIMO EN EL LACTANTE (\*)

POR EL

DR. CARLOS A. URQUIJO

En esta breve comunicación, a la que debe considerarse simplemente en carácter de nota previa, estudiamos sólo dos casos de hipertrofia del timo, de los varios que tenemos actualmente sometidos a la terapéutica endocrina, a base de hormonas masculina y femenina, y extractos de órganos sexuales.

Y lo haremos desde un punto de vista restringido el que se refiere a la reducción de la sombra tímica radiológica, dejando para un próximo trabajo, el análisis detallado de los varios problemas que se plantean en la práctica, en cuanto a la hormona de elección, a la dosificación de la misma y a las relaciones, indiscutibles, existentes entre la hipertrofia del timo propiamente dicha y el estado tímico en general y el eczema constitucional de cara y cuello cabelludo en particular. Estas relaciones, ya entrevistas por diversos investigadores, fueron recientemente puestas de relieve por el Prof. Pedro de Elizalde, con una sagacidad clínica a la que queremos rendir homenaje.

Adelantaremos, sin embargo, que las relaciones entre la hipertrofia tímica y el eczema se ponen particularmente en evidencia en los niños tratados con el procedimiento que aquí proponemos a la consideración de los señores pediatras.

Ahora bien ¿por qué, en lugar de emplear la radioterapia profunda en estos casos, resolvimos intentar un tratamiento diferente? A nadie escapará la sencillez de nuestro razonamiento.

(\*) Comunicación presentada a la Sociedad Argentina de Pediatría, en la sesión del 14 de octubre de 1941

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



# Vitamin D deficiency and insulin resistance as risk factors for dyslipidemia in obese children

Meltem Erol, M.D.<sup>a</sup>, Özlem Bostan Gayret, M.D.<sup>a</sup>, Şahin Hamilçkan, M.D.<sup>a</sup>, Emrah Can, M.D.<sup>a</sup> and Özgül Yiğit, M.D.<sup>a</sup>

## ABSTRACT

**Introduction.** Dyslipidemia is one of the major complications of obesity; vitamin D deficiency and insulin resistance are attending metabolic complications in dyslipidemic obese children.

**Objective.** To determine if vitamin D deficiency and insulin resistance are risk factors for dyslipidemia in obese children.

**Materials and Methods.** This study was conducted in the Department of Pediatrics at Bağcılar Training and Research Hospital in Istanbul, Turkey between 2014 and 2015. Obese patients whose age range was 8-14 were included in the study. The serum triglyceride, total cholesterol, low-density lipoprotein cholesterol, high-density lipoprotein cholesterol, fasting glucose, insulin, alanine aminotransferase, vitamin D levels were measured; a liver ultrasonography was performed. Homeostatic model assessment (HOMA-IR), was used to calculate insulin resistance.

**Results.** 108 obese children were included; 39 (36.11%) had dyslipidemia. The average fasting blood glucose ( $88.74 \pm 7.58$  vs.  $95.31 \pm 6.82$ ;  $p = 0.0001$ ), insulin level ( $14.71 \pm 12.44$  vs.  $24.39 \pm 15.02$ ;  $p = 0.0001$ ) and alanine aminotransferase level ( $23.45 \pm 11.18$  vs.  $30.4 \pm 18.95$ ;  $p = 0.018$ ) were significantly higher in the children with dyslipidemia. In the dyslipidemic obese children, the average hepatosteatosis rate and HOMA-IR level were higher; 28 (71.9%) had hepatosteatosis, 37 (94.87%) had insulin resistance; the vitamin D levels were  $<20$  ng/ml in 69.3%. Vitamin D deficiency was significantly more common ( $p = 0.033$ ). The multivariate regression analysis confirmed that the increase in the HOMA-IR level ( $p = 0.015$ ) and the low vitamin D level ( $p = 0.04$ ) were important risk factors for dyslipidemia.

**Conclusion.** Obese children in our region exhibit low vitamin D and increased HOMA-IR levels, which are efficient risk factors of dyslipidemia.

**Key words:** obesity, dyslipidemias, insulin resistance, vitamin D deficiency.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2017.eng.133>

**To cite:** Erol M, Bostan Gayret Ö, Hamilçkan Ş, et al. Vitamin D deficiency and insulin resistance as risk factors for dyslipidemia in obese children. *Arch Argent Pediatr* 2017;115(2):133-139.

## INTRODUCTION

Childhood obesity continues into adult life and causes serious health

problems.<sup>1</sup> Low 25-hydroxyvitamin D [25(OH)D] levels have been reported to lead to dyslipidemia and other cardio-metabolic risk factors due to or independent of obesity.<sup>2</sup> Vitamin D deficiency is common in the Middle East and Turkey due to the style of wearing skin-covering clothing and less exposure to sun.<sup>3</sup> Vitamin D is critical for glucose homeostasis and insulin secretion via its endocrine mechanisms;<sup>4</sup> in addition adipose tissue plays a major role as an autocrine and paracrine organ.<sup>5</sup> Insulin resistance is important in obesity; as a population if obesity begins at younger ages, the age of onset of type 2 diabetes mellitus also decreases.<sup>6</sup> The literatures report that obesity prevalence increases up to 7% among 6-15 years old children. This development was associated with increased cardiometabolic risk factors.<sup>7</sup> According to Bogalusa Heart Study childhood obesity with increased total cholesterol (TC) and low-density lipoprotein (LDL-C) levels are related with atherosclerotic plaques.<sup>8</sup> The literature includes conflicting data as to whether vitamin D deficiency is a risk factor for the development of insulin resistance in childhood obesity. Lifestyle factors contribute to vitamin D deficiency with obesity development. Obese children are usually sedentary, less likely to play outdoors and to be exposure to sunlight. Unhealthy high caloric food might be low in vitamin D and minerals. In obese subjects vitamin D accumulates in adipose tissue, so that bioavailability of vitamin D might be low.<sup>9</sup> The objective was to determine if vitamin D deficiency and insulin resistance are risk factors for dyslipidemia in obese children.

a. Department of Pediatrics, Bağcılar Training and Research Hospital, Istanbul, Turkey.

E-mail address:  
Emrah Can, M.D.:  
canemrahcan@yahoo.com

Funding:  
None.

Conflict of interest:  
None.

Received: 8-3-2016  
Accepted: 10-19-2016

## MATERIALS AND METHODS

### Study Population

This present study was conducted in the Department of Pediatrics at Bagcilar Training and Research Hospital in Istanbul, Turkey between 2014 and 2015. The inclusion criteria for the study group consisted of being obese and ages between 8-14 years. Children whose obesity was the result of a syndromic condition (i.e, Laurence-Moon Biedl syndrome or Prader-Willi) and those who had an endocrinal cause, such as Cushing's syndrome or hypothyroidism were excluded. None of the participants used medication or had a history or evidence of current metabolic, cardiovascular, respiratory, or hepatic disease. Patients taking vitamins and/or mineral supplements were excluded. Medical records were evaluated for age, gender and physical examination findings.

### Anthropometric measurements

Weights and heights of children were measured in the first examination in pediatric outpatient clinic. All anthropometric measurements were performed by the same pediatrician. Weights were measured with subjects in minimal (without shoes and with light clothing) underclothes, using a standard beam balance sensitive to 0.1 kg. Heights were determined to the nearest 1 mm using a portable Seca stadiometer. Body mass index (BMI) was calculated as weight (in kilograms) divided by height (in squared meters). BMI greater than the 95th percentile for their age and gender were considered obese.<sup>10</sup>

### Laboratory measurements

All blood analyses were performed on 12 hour fasting samples from both the study and control groups. Total cholesterol (TC), high density lipoprotein cholesterol (HDL-C), low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C), and triglycerides (TG) were measured using the homogenous colorimetric enzyme technique (Roche, Modular-P 800). The serum 25(OH)D levels were determined using the electrochemiluminescence enzyme immunoassay method (ECLIA) (ADVIA Centaur, USADPC Co, USA). Glucose was measured by the glucose oxidase technique (Siemens ADVIA 1800) and insulin levels were analyzed with a direct chemiluminescence technique (Siemens Centaur, USA). Serum TC levels over 200 mg/dL, TG levels over 150 mg/dL, LDL-C levels over 130 mg/dL, or HDL-C levels under 40 mg/dL were accepted as dyslipidemia adapted from the Lipid

Research Clinic Pediatric Prevalence Study and NCEP guidelines for children and adolescents.<sup>11</sup> Vitamin D deficiency was defined as a serum 25(OH)D level <20 ng/mL.<sup>3</sup> Insulin resistance was estimated from the fasting plasma measurements using homeostatic model assessment (HOMA-IR) [(insulin (mU/L) × glucose (mmol/L))/22,5].<sup>6</sup> The insulin resistance criterion was a HOMA-IR >2,5 for prepubescent children.<sup>4</sup>

### Liver ultrasonography

The ultrasonographic (USG) examinations of all the children were evaluated by the same radiologist in the Department of Radiology Bagcilar Training and Research Hospital. USG evidence of NAFLD was based on the bright hepatic echo pattern, increased echo attenuation, and loss of intrahepatic architecture.

### Sample size

We hypothesized that in obese children 25(OH) D level <20 ng/mL was associated with dyslipidemia. Based on previous findings, we calculated that a sample size of 94 would allow us to detect a difference in D vitamin levels between the 2 groups ( $\alpha= 0.05$ , power= 80%), the  $\alpha$  level was set at 0.05 based on a 2-sided, 2-sample *t* test.

The study proposal was approved by the Ethics Committee of Bagcilar Training and Research Hospital (Approval number: 2015-355). Written informed consent was obtained from the parents of the participants.

### Statistical analysis

The statistical analysis was performed with NCSS (Number Cruncher Statistical System) 2007. A paired *t*-test was used to calculate the difference between two parameters in the groups, and one-way ANOVA was used to calculate the difference between two parameters in groups with more than two variables in the same group and between different groups. Associations were evaluated using logistic regression analysis. Categorical data were evaluated using the Chi square test;  $p < 0.05$  was accepted as statistically significant.

## RESULTS

A total of 108 obese children were included; 39 (36.11%) had dyslipidemia. The mean age was  $11.51 \pm 3.32$  years in the dyslipidemic obese group and  $10.95 \pm 3.47$  years in the non dyslipidemic obese group; the male/female ratio was 14/25 in the dyslipidemic group and 30/39 in the non

dyslipidemic group. No statistically significant difference was observed between the age and gender distributions of the dyslipidemic and nondyslipidemic children ( $p > 0,05$ ).

The average BMI was higher in the obese children with dyslipidemia than in those without dyslipidemia ( $p = 0.002$ ). The average fasting blood glucose ( $88.74 \pm 7.58$  vs.  $95.31 \pm 6.82$ ;  $p = 0.0001$ ), insulin level ( $14.71 \pm 12.44$  vs.  $24.39 \pm 15.02$ ;  $p = 0.0001$ ), ALT level ( $23.45 \pm 11.18$  vs.  $30.4 \pm 18.95$ ;  $p = 0.018$ ) were significantly higher in the children with dyslipidemia. The average TC level ( $170.13 \pm 29.07$ ;  $p = 0.032$ ), LCL-C level ( $102.15 \pm 31.76$ ;  $p = 0.004$ ), TG level ( $155.43 \pm 54.92$ ;  $p = 0.0001$ ) were significantly higher and HDL-C level ( $44.58 \pm 17.99$ ) was

significantly lower in the dyslipidemic group (Table 1). Among patients with dyslipidemia, 28 (71.9%) had hepatosteatosi, 37 (94.87%) had insulin resistance. The mean vitamin D level was significantly lower in dyslipidemic obese children ( $25.27 \pm 15.54$  vs.  $17.2 \pm 10.43$ ;  $p = 0.005$ ). Among patients with dyslipidemia 27 (69.23%) had vitamin D deficiency. Vitamin D deficiency was significantly higher in the children with dyslipidemia compared to those without ( $p = 0.033$ ) (Table 2).

A logistic regression analysis was conducted with the BMI, Homa-IR, ALT, and vitamin D variables to determine secondary factors (excluding primary factors such as cholesterol, HDL, TG, and LDL) that affected the presence of

TABLE 1. Laboratory characteristics of dyslipidemic and nondyslipidemic groups

	Dyslipidemia (-) n: 69		Dyslipidemia (+) n: 39		p	
Age (years)	10.95 ± 3.47		11.51 ± 3.32		0.418	
Gender	girl	39	56.52%	25	64.10%	0.441
	boy	30	43.48%	14	35.90%	
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	28.06 ± 4.21		31.01 ± 5.6		0.002	
Total cholesterol (mg/dL)	159.03 ± 23.26		170.13 ± 29.07		0.032	
	≤200	69	100.00%	29	74.36%	0.0001
	>200	0	0.00%	10	25.64%	
LDL-C (mg/dL)	86.73 ± 21.77		102.15 ± 31.76		0.004	
	≤130	69	100.00%	31	79.49%	0.0001
	>130	0	0.00%	8	20.51%	
HDL-C (mg/dL)	56.24 ± 13.12		44.58 ± 17.99		0.0001	
HDL-C	≤40	69	100.00%	18	46.15%	0.0001
	<40	0	0.00%	21	53.85%	
Triglyceride (mg/dL)	87.08 ± 29.37		155.43 ± 54.92		0.0001	
	≤150	69	100.00%	19	48.72%	0.0001
	>150	0	0.00%	20	51.28%	
Fasting glucose (mg/dL)	88.74 ± 7.58		95.31 ± 6.82		0.0001	
Fasting insulin (IU/mL)	14.71 ± 12.44		24.39 ± 15.02		0.0001	

TABLE 2. Comparison of clinical and laboratory findings between dyslipidemic and nondyslipidemic obese children

	Dyslipidemia (-) n: 69		Dyslipidemia (+) n: 39		p	
HOMA-IR	3.22 ± 2.72		5.79 ± 3.73		0.0001	
	≤2.5 HOMA-IR	25	36.23%	2	5.13%	0.0001
	>2.5 HOMA-IR	44	63.77%	37	94.87%	
ALT (U/L)	23.45 ± 11.18		30.4 ± 18.95		0.018	
Hepatosteatosi	(-)	43	62.32%	11	28.21%	0.001
	(+)	26	37.68%	28	71.79%	
25 (OH)D (ng/mL)	25.27 ± 15.54		17.2 ± 10.43		0.005	
	<20	30	43.48%	27	69.23%	0.033
	20-29	26	37.68%	7	17.95%	
	≥30	13	18.84%	5	12.82%	

dyslipidemia in the obese children. The HOMA-IR level ( $p= 0.015$ ) and vitamin D deficiency ( $p= 0.04$ ) were identified as effective secondary factors in the formation of dyslipidemia (Table 3).

## DISCUSSION

Vitamin D is an essential hormone mainly for bone health and sustainability.<sup>12</sup> In recent years, studies on the effects of vitamin D other than those on bone tissue have been carried out. Low 25(OH)D levels are associated with increased insulin resistance and impaired lipid profile.<sup>13</sup> There are reviews and meta-analysis studies evaluating the relationship between the serum 25(OH)D level and metabolic syndrome and type 2 diabetes in adults.<sup>14</sup> According to a limited amount of accessible meta-analysis information, there is a weak relationship between 25(OH)D and lipid profile in children and adolescents.<sup>15</sup> Dyslipidemia increases proportionally with age and BMI.<sup>4</sup> In our study, we did not observe a significant relationship between age, gender and dyslipidemia but in agreement with previous studies we did show a significant correlation with BMI. BMI is an important parameter in determining dyslipidemia and cardiovascular risk factors.<sup>16</sup> We found that 25(OH)D deficiency was significantly more common in the obese dyslipidemic patients. However, the detection of low vitamin D levels in many studies in obese patients often showed a higher prevalence of vitamin D deficiency compared to the normal population.<sup>17</sup> The relationship between obesity and vitamin D is controversial.<sup>18</sup> Because vitamin D is a fat-soluble molecule, it can be withdrawn from circulation for storage in adipose tissues in obese individuals; therefore, there is actually a sufficient amount in the body, although low levels are measured in the serum.<sup>19</sup> Because obese children are less active, they spend more time inside the home environment and therefore are not sufficiently exposed to the sun's rays, which causes insufficient synthesis in the skin.

Additionally, the bioavailability of 25(OH)D is decreased in obese children due to its sequestration in subcutaneous adipose tissue.<sup>18</sup> Low vitamin D levels lead to obesity; thus, obesity has been shown to occur more frequently in adults with low vitamin D levels. A 3-year study that included the parameters BMI, skin thickness and waist circumference established that children with low vitamin D levels had increased adipose tissues in the upcoming years.<sup>20</sup>

Obese children and adolescents tended to exhibit increased total serum cholesterol, triglyceride and LDL levels and decreased HDL levels. Insulin resistance plays a role in these pro-atherogenic lipid changes.<sup>21</sup> Due to the development of insulin resistance in obese children, insulin-dependent hormone-sensitive lipase and lipoprotein lipase cannot be inhibited and are involved in the pathogenesis of lipid metabolic disorders.<sup>22</sup> The excess fatty tissue directly causes the lipotoxic effect and the release of immune cytokines by affecting insulin secretion and function.<sup>23</sup> Due to the obesity and dyslipidemia, insulin cannot be used effectively. Compensatory hyperinsulinemia results in an increase in LDL, TG and free fatty acids and a decrease in HDL in the liver.<sup>24</sup> In our study, serum triglyceride, LDL cholesterol level as well as HDL level were determined to be high in dyslipidemic obese children. Botella-Carretero et al.,<sup>25</sup> reported in their study conducted on obese adults that HDL levels were low and TG levels increased in individuals with vitamin D level of 20 ng/ml. In a study performed by Dolinsky et al.,<sup>2</sup> the presence of a contradictory relationship between vitamin D and lipid profile was reported. Kelishadi et al.,<sup>15</sup> reported in their meta-analysis study that there was a weak but reverse relationship between vitamin D and TG. No relationship was reported in some studies.<sup>26</sup> In a study, a reverse but not statistically significant relationship was reported between TG and vitamin D in male adolescents while a statistically

TABLE 3. Logistic regression analysis of BMI, HOMA-IR, ALT and 25(OH)D levels

	<b>B</b>	<b>S.E.</b>	<b>p</b>	<b>OR</b>	<b>95% CI</b>
BMI	0.09	0.05	0.063	1.10	1.00 - 1.21
HOMA-IR	0.22	0.09	0.015	1.25	1.04 - 1.49
ALT	0.01	0.02	0.451	1.01	0.98 - 1.05
25(OH)D	-0.04	0.02	0.04	0.96	0.92 - 1.00



significant relation was identified between TG and vitamin D in female adolescents.<sup>27</sup> Again, in the studies in the literature, except for one study,<sup>26</sup> the presence of a significant positive relationship between HDL level and vitamin D is reported. In the studies, a significant negative relationship is reported between LDL level and vitamin D. Only in 3 studies, a positive correlation which was not statistically significant was identified between LDL and vitamin D.<sup>28</sup>

In our study, high levels of insulin in the obese group with dyslipidemia seemed to result in a more pronounced HOMA-IR, which was consistent with the literature. Additionally, our study showed that a high HOMA-IR rate was an effective secondary factor for the development of dyslipidemia. A study involving 80 severely obese children and adolescents in the Netherlands showed cardiometabolic risk factors associated with the HOMA-IR.<sup>29</sup> In our study, higher HOMA-IR values were detected in dyslipidemic obese children, and the number of cases with insulin resistance was found to be significantly higher in this group. This relationship was also highlighted in some previous studies.<sup>30,31</sup>

Non-alcoholic fatty liver disease is highly prevalent in obese children.<sup>32</sup> Insulin resistance is responsible for the development of obesity-related non-alcoholic liver disease. Studies reported an incidence of hepatosteatosis in obese children of 12 to 72.9%.<sup>33</sup> In our study, a dyslipidemic fatty liver was found in abdominal ultrasonography of 71.9% of the obese children. A high ALT level is typically accompanied by a fatty liver in childhood obesity.<sup>34</sup> In our study, the ALT level appeared to be higher in our dyslipidemic patients than in the group of non-obese dyslipidemic patients. The study was carried out in Istanbul. Istanbul receives enough sunlight in the summer season. However, vitamin D deficiency is observed in children and adolescents in our region. They have inadequate sun exposure during winter despite living in a sunny climate. Vitamin D intake is also low in most children, due to little consumption of vitamin D food sources. The continuation of childhood vitamin D prophylaxis may be useful for the prevention of obesity and its complications. However, in a study conducted by Hirschler et al.,<sup>35</sup> obese children with vitamin D deficiency were given vitamin D; when the group to which vitamin D was given and the group to which vitamin D was not given were compared, no change was determined in TG and

HDL concentration. This situation was attributed to nutrition and ethnic reasons. The effect of giving vitamin D to obese children with vitamin D deficiency in the treatment of dyslipidemia seems to be controversial.

The number of the patients included in our study was low. This is the weak aspect of the present study. The relation of vitamin D deficiency with dyslipidemia in obese children in the age group of 8-14 was investigated in the present study. The studies in the literature include adolescent and adult age groups. There are very few studies conducted on this age group. This is the strong aspect of the present study.

## CONCLUSION

In our study, the HOMA-IR level and vitamin D deficiency were identified as effective secondary factors in the formation of dyslipidemia in obese children. ■

## Acknowledgments

We would like to thank the patients and their families, at the Bagcilar Training and Research Hospital Department of Pediatrics, Istanbul, Turkey.

## REFERENCES

1. Park MH, Falconer C, Viner RM, Kinra S. The impact of childhood obesity on and mortality in adulthood: a systematic review. *Obes Rev* 2012;13(11):985-1000.
2. Dolinsky DH, Armstrong S, Mangarelli C, Kemper AR. The association between vitamin D and cardiometabolic risk factors in children: a systematic review. *Clin Pediatr (Phila)* 2013;52(3):210-23.
3. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, et al. Endocrine Society. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96(7):1911-30.
4. Gahagan S. Child and adolescent obesity. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care* 2004;34(1):6-43.
5. Miraglia del Giudice E, Grandone A, Cirillo G, Capristo C, et al. Bioavailable Vitamin D in Obese Children: The Role of Insulin Resistance. *J Clin Endocrinol Metab* 2015;100(10):3949-55.
6. Al Harthi F, Huraib GB, Zouman A, Arfin M, et al. Apolipoprotein E gene polymorphism and serum lipid profile in Saudi patients with psoriasis. *Dis Markers* 2014;2014:39645.
7. Korsten-Reck U, Kromeyer-Hauschild K, Korsten K, Baumstark MW, et al. Frequency of secondary dyslipidemia in obese children. *Vasc Health Risk Manag* 2008;4(5):1089-94.
8. Tracy RE, Newman WP 3rd, Wattigney WA, Berenson GS. Risk factors and atherosclerosis in youth autopsy findings of the Bogalusa Heart Study. *Am J Med Sci* 1995;310(Suppl 1):S37-41.
9. Roth CL, Elfers C, Kratz M, Hoofnagle AN. Vitamin D Deficiency in Obese Children and Its Relationship to Insulin Resistance and Adipokines. *J Obes* 2011;2011:495101.
10. Braga-Tavares H, Fonseca H. Prevalence of metabolic syndrome in a Portuguese obese adolescent population



- according to three different definitions. *Eur JPediatr* 2010;169(8):935-40.
11. Daniels SR, Greer FR; Committee on Nutrition. Lipid screening and cardiovascular health in childhood. *Pediatrics* 2008;122(1):198-208.
  12. Hossein-nezhad A, Holick MF. Vitamin D for health: a global perspective. *Mayo Clin Proc* 2013;88(7):720-55.
  13. Jorde R, Grimnes G. Vitamin D and metabolic health with special reference to the effect of vitamin D on serum lipids. *Prog Lipid Res* 2011;50(4):303-12.
  14. Parker J, Hashmi O, Dutton D, Mavrodaris A, et al. Levels of vitamin D and cardiometabolic disorders: systematic review and meta-analysis. *Maturitas* 2010;65(3):225-36.
  15. Kelishadi R, Farajzadegan Z, Bahreynian M. Association between vitamin D status and lipid profile in children and adolescents: a systematic review and meta-analysis. *Int J Food Sci Nutr* 2014;65(4):404-10.
  16. Weisell RC. Body mass index as an indicator of obesity. *Asia Pacific J Clin Nutr* 2002;11(Suppl 7):681-84.
  17. Olson ML, Maalouf NM, Oden JD, White PC, et al. Vitamin D deficiency in obese children and its relationship to glucose homeostasis. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97(1):279-85.
  18. Mai XM, Chen Y, Camargo CA Jr, Langhammer A. Cross-Sectional and Prospective Cohort Study of Serum 25-Hydroxyvitamin D Level and Obesity in Adults. The HUNT Study. *Am J Epidemiol* 2012;175(10):1029-36.
  19. Pourshahidi LK. Vitamin D and obesity: current perspectives and future directions. *Proc Nutr Soc* 2015;74(2):115-24.
  20. Gilbert-Diamond D, Baylin A, Mora-Plazas M, Marin C, et al. Vitamin D deficiency and anthropometric indicators of adiposity in school-age children: a prospective study. *Am J Clin Nutr* 2010;92(6):1446-51.
  21. Jago R, Harrell JS, McMurray RG, Edelstein S, et al. Prevalence of abnormal lipid and blood pressure values among an ethnically diverse population of eighth-grade adolescents and screening implications. *Pediatrics* 2006;117(6):2065-73.
  22. Holland WL, Bikman BT, Wang LP, Yuguang G, et al. Lipid induced insulin resistance mediated by the proinflammatory receptor TLR4 requires saturated fatty acid-induced ceramide biosynthesis in mice. *J Clin Invest* 2011;121(5):1858-70.
  23. Holland WL, Knotts TA, Chavez JA, Wang LP, et al. Lipid mediators of insulin resistance. *Nutr Rev* 2007;65(6 Pt 2): S39-46.
  24. Savage DB, Petersen KF, Shulman GI. Disordered lipid metabolism and the pathogenesis of insulin resistance. *Physiol Rev* 2007;87(2):507-20.
  25. Botella-Carretero JL, Alvarez-Blasco F, Villafruela JJ, Balsa JA, et al. Vitamin D deficiency is associated with the metabolic syndrome in morbid obesity. *Clin Nutr* 2007;26(5):573-80.
  26. Nam GE, Kim DH, Cho KH, Park YG, et al. 25-Hydroxyvitamin D insufficiency is associated with cardiometabolic risk in Korean adolescents: the 2008–2009 Korea National Health and Nutrition Examination Survey (KNHANES). *Public Health Nutr* 2014;17(1):186-94.
  27. Ashraf AP, Alvarez JA, Gower BA, Saenz KH, et al. Associations of serum 25-hydroxyvitamin D and components of the metabolic syndrome in obese adolescent females. *Obesity (Silver Spring)* 2011;19(11):2214-21.
  28. Williams DM, Fraser A, Sayers A, Fraser WD, et al. Associations of 25-hydroxyvitamin D2 and D3 with cardiovascular risk factors in childhood: cross-sectional findings from the Avon Longitudinal Study of Parents and Children. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97(5):1563-71.
  29. Makkes S, Renders CM, Bosmans JE, van der Baan-Slootweg OH, et al. Cardiometabolic risk factors and quality of life in severely obese children and adolescents in The Netherlands. *BMC Pediatr* 2013;13(1):62.
  30. Yoshitomi Y, Ishii T, Kaneki M, Tsujibayashi T, et al. Relationship between insulin resistance and effect of atorvastatin in non-diabetic subjects. *J Atheroscler Thromb* 2005;12(1):9-13.
  31. Raitakari OT, Porkka KV, Rönnemaa T, Knip M, et al. The role of insulin in clustering of serum lipids and blood pressure in children and adolescents. The cardiovascular risk in young finns study. *Diabetologia* 1995;38(9):1042-50.
  32. Volovelsky O, Weiss R. Fatty liver disease in obese children—relation to other metabolic risk factors. *Int J Pediatr Obes* 2011;6(Suppl 1):59-64.
  33. Fu JF, Shi HB, Liu LR, Jiang P, et al. Non-alcoholic fatty liver disease: an early mediator predicting metabolic syndrome in obese children? *World J Gastroenterol* 2011;17(6):735-42.
  34. Boyraz M, Hatipo lu N, Sari E, Akçay A, et al. Non-alcoholic fatty liver disease in obese children and the relationship between metabolic syndrome criteria. *Obes Res Clin Pract* 2014;8(4):356-63.
  35. Hirschler V, Molinari C, Maccallini G, Sanchez M, et al. Status of Dyslipidemia in Vitamin D Supplemented Argentinean Indigenous Children Versus A Non-supplemented Mixed Population Group. *Cardiovasc Hematol Agents Med Chem* 2015;13(2):129-36.

# Síntomas depresivos en familiares cuidadores de recién nacidos en una Unidad de Cuidado Intensivo Neonatal y factores asociados

*Depressive symptoms and associated factors in caregivers of newborn infants hospitalized in a neonatal intensive care unit*

Dr. Jorge L. Alvarado Socarrás<sup>a,b</sup>, Dra. Edna M. Gamboa-Delgado<sup>c</sup>,  
Enf. Silvia Trujillo Cáceres<sup>d</sup> y Enf. Sandra Rodríguez Forero<sup>a</sup>

## RESUMEN

**Introducción.** Se han reportado altas prevalencias de síntomas depresivos en familiares de recién nacidos hospitalizados en unidades de cuidado intensivo neonatal. Esto ocasiona un alto impacto negativo para el vínculo familiares-recién nacido.

**Objetivo.** Determinar la prevalencia de síntomas depresivos y sus factores asociados en cuidadores de recién nacidos hospitalizados en una Unidad de Cuidado Intensivo Neonatal en Colombia.

**Materiales y métodos.** Estudio de corte transversal analítico en una institución de salud de alto nivel de complejidad especializada en patologías cardiovasculares. Se aplicó el Inventario de Depresión de Beck-II al ingreso y ocho días después. Se consideró presencia de síntomas depresivos cuando los cuidadores presentaban depresión intermitente, moderada, grave o extrema. Se realizaron análisis bivariados y multivariados usando modelos de regresión binomial.

**Resultados.** Se analizó un total de 107 niños con sus cuidadores. La prevalencia de síntomas depresivos fue 20,56% (IC 95%: 12,77-28,34) en la medición basal y 12,86% (IC 95%: 4,1-20,89) al octavo día. Los cuidadores de sexo masculino y de 30 años de edad o más tuvieron menor riesgo de presentar síntomas depresivos, mientras que ser cabeza de familia, tener nivel de primaria o ningún grado de escolaridad y que sus hijos hubieran tenido Apgar al nacer de 1-6 representaron factores de riesgo para síntomas depresivos.

**Conclusiones.** La prevalencia de síntomas depresivos fue alta. Ser cabeza de familia, tener baja escolaridad y Apgar al nacer entre 1 y 6 fueron factores asociados a síntomas depresivos en los cuidadores.

**Palabras clave:** depresión, cuidadores, recién nacido, unidades de cuidados intensivos neonatales.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2017.140>

Texto completo en inglés:

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2017.eng.140>

- Unidad Neonatal, Departamento de Pediatría. Fundación Cardiovascular de Colombia.
- Organización Latinoamericana para el Fomento de la Investigación en Salud.
- Universidad Industrial de Santander.
- Fundación Cardiovascular de Colombia.

Correspondencia:

Dr. Jorge Alvarado  
Socarrás,  
Jorgealso2@yahoo.com

Financiamiento:

Ninguno.

Conflicto de intereses:  
Ninguno que declarar.

Recibido: 7-4-2016  
Aceptado: 19-10-2016

**Cómo citar:** Alvarado Socarrás JL, Gamboa-Delgado EM, Trujillo Cáceres S, et al. Síntomas depresivos en familiares cuidadores de recién nacidos en una Unidad de Cuidado Intensivo Neonatal y factores asociados. *Arch Argent Pediatr* 2017;115(2):140-147.

## INTRODUCCIÓN

La prevalencia de depresión en el posparto oscila entre 10% y 15%.<sup>1</sup> Esta frecuencia y el impacto negativo en el vínculo madre-hijo han determinado que la Academia Americana de Pediatría recomiende la búsqueda de síntomas depresivos en el posparto.<sup>2</sup> Estos síntomas pueden ser más relevantes ante condiciones que involucren un resultado no esperado en el neonato, como puede ser la hospitalización en unidades de cuidado intensivo neonatal (UCIN).

Presentan depresión entre 28% y 67% de los padres de hijos hospitalizados en UCIN.<sup>3</sup> Estudios previos han informado reacciones emocionales negativas en los cuidadores ante el evento de la hospitalización, tales como culpa, tristeza, hostilidad, enojo, miedo, ansiedad, desesperanza, sentimiento de fracaso y pérdida de la autoestima.<sup>4</sup>

Algunos estudios han buscado identificar factores asociados a la presencia de síntomas depresivos. Ciertas características propias del recién nacido (RN) (prematurez, diagnóstico clínico y otros), de las madres (edad, nivel educativo, estrato socioeconómico y antecedentes de depresión) y del ambiente hospitalario (situaciones estresantes de la UCIN, información médica ambigua, distanciamiento del sitio de residencia) pueden contribuir a la aparición de esta enfermedad.<sup>5-8</sup>

En países desarrollados, han avanzado en la evaluación de esta situación clínica. Por el contrario, en

países en vía de desarrollo, hay poca información que permita determinar la magnitud del problema con el fin de realizar intervenciones oportunas para mejorar la calidad de la atención y favorecer el vínculo entre los RN, las madres y los cuidadores.<sup>9-12</sup>

Por lo tanto, el objetivo del presente estudio fue determinar la prevalencia de síntomas depresivos y sus factores asociados en familiares cuidadores de RN hospitalizados en una UCIN en Colombia.

## MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó un estudio de corte transversal analítico en cuidadores de RN en la UCIN de una institución de salud de alto nivel de complejidad especializada en patologías cardiovasculares entre enero y septiembre de 2015.

Se consideró como cuidador a la madre, el padre o cualquier otro familiar o persona encargada del cuidado de los RN hospitalizados.

### Criterios de inclusión

En este estudio, se incluyeron los RN que ingresaron a la UCIN y sus cuidadores (uno por niño) que aceptaron participar.

Fueron eliminados del análisis aquellos cuidadores y niños en los que no se pudo realizar la segunda evaluación.

Los cuidadores fueron contactados por una enfermera, entrenada en el proyecto, para realizar una encuesta sobre las variables de interés de los RN y sus cuidadores.

Los participantes diligenciaron el Inventario de Depresión de Beck-II<sup>13</sup> (*Beck Depression Inventory-II*; BDI-II, por sus siglas en inglés), que fue aplicado un día después del ingreso del RN y 8 días luego de la primera medición, siempre que el RN permaneciera hospitalizado.

El tiempo promedio de diligenciamiento fue 15 minutos y fue validado a través de una prueba piloto realizada con participantes similares a la muestra del estudio.

La variable dependiente correspondió a la presencia de síntomas depresivos. Esto fue establecido por la aplicación del BDI-II. Este es un instrumento desarrollado para corresponder los criterios que propone el *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition (DSM-IV)* para el diagnóstico de síntomas depresivos. Está compuesto por 21 ítems, con una puntuación mínima de 0 y una máxima de 63 puntos<sup>14</sup> (véase el Anexo 1 en formato electrónico).

Las categorías de clasificación, según las puntuaciones, establecen como altibajos del estado de ánimo que son considerados normales de 0-10 puntos, leve perturbación del estado de ánimo de 11-16 puntos, estados de depresión intermitentes de 17-20 puntos, depresión moderada de 21-30 puntos, depresión grave de 31-40 puntos y depresión extrema de 41 o más puntos.

Se consideraron síntomas depresivos cuando los cuidadores presentaban depresión intermitente, moderada, grave o extrema. En caso de diagnosticar síntomas depresivos, eran evaluados por Psicología.

Las otras dos categorías de síntomas eran altibajos normales, definidos como aquellos síntomas que no representaban ningún tipo de peligro, y leve perturbación del estado de ánimo, que correspondía a esos síntomas que posiblemente requirieran que el psicoterapeuta tuviera en cuenta para realizar el seguimiento ante su transición a estados de depresión.<sup>14</sup>

Las variables independientes fueron las siguientes:

- En los RN: sexo, edad gestacional (EG), tipo de parto, peso, puntaje de Apgar al minuto, hospitalizaciones previas, diagnósticos, malformaciones, sepsis, eventos adversos y días de estancia. También, se analizó la gravedad de los RN, mediante la escala *Score for Neonatal Acute Physiology I-II (SNAP I-II)*.<sup>15</sup>
- En los cuidadores: sexo, edad, estado civil, número de hijos, lugar de residencia, nivel socioeconómico, nivel de escolaridad, ingresos económicos, ocupación, horas laborales, convivencia con pareja, ser cabeza de familia, antecedentes de depresión, experiencias negativas en UCIN (hijos anteriores hospitalizados y/o mortalidad de un hijo en la UCIN).

Además, se determinaron los motivos de estrés por medio del autodiligenciamiento de la escala de estrés parental,<sup>16,17</sup> que midió el estrés relacionado con la permanencia de los padres en la UCIN, a partir de dos tipos de puntuación: 1) permitió realizar un microanálisis del estrés en tres áreas, que reunieron aspectos físicos y psicosociales de la UCIN, y 2) se refirió a un puntaje global que permitió realizar un diagnóstico de estrés general que tenían los padres por la hospitalización del RN en la UCIN, en tres niveles (bajo, medio y alto). Lo siguiente se tomó como variable independiente en relación con los síntomas (véase el Anexo 2 en formato electrónico):

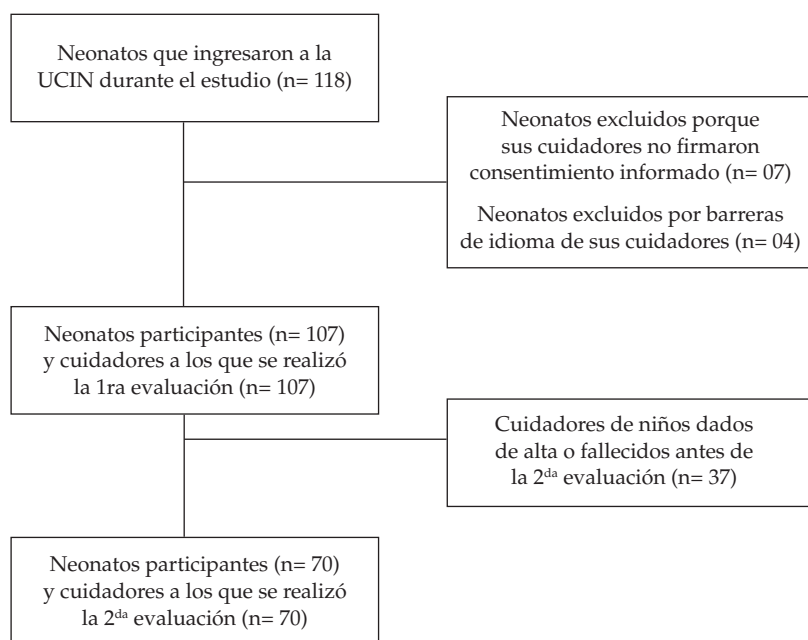
- *Apariencia y comportamiento del RN*: observar características como debilidad, dolor, agujas y sondas (gástricas o respiratorias), forma de respirar, cambios de coloración, llanto persistente, aspecto arrugado del RN, tamaño muy pequeño y alteraciones cutáneas.
- *Alteración del rol parental*: evaluado por situaciones como separación del RN, no poder ayudarlo ni dar cuidados en esta situación, no poder compartir al RN con otros familiares, tener miedo de tocarlo(a)/cargarlo(a), sentirse sin apoyo por parte de familiares, no poder dar protección al RN, no poder estar cerca del RN por suspensión de las visitas, no poder hacerle sentir que no estaba solo y presenciar la muerte de un RN durante la hospitalización.
- *Aspectos visuales y sonoros de la UCIN*: observar al RN conectado al respirador, ver que el RN no podía llorar como los demás, escuchar los sonidos de alarma de monitores/equipos y observar gran número de personal en la Unidad.

Cada uno de los aspectos evaluados en las tres subescalas usadas para determinar el nivel de estrés parental recibía un puntaje entre 1 y 5. Para los motivos de estrés relacionados con apariencia y comportamiento del RN, el puntaje

máximo era 60; para el rol parental, el máximo era 55; y, para los aspectos visuales y sonoros de la Unidad, era 20. La puntuación máxima que podía alcanzar el cuidador en esta escala era 135. El grado de estrés fue categorizado como bajo (de 1 a 45 puntos), medio (de 46 a 90 puntos) y alto (de 91 a 135 puntos).

Se realizó un análisis descriptivo y las variables categóricas fueron descritas en proporciones y sus correspondientes intervalos de confianza del 95% (IC 95%). La evaluación de la distribución de las variables continuas se realizó mediante la prueba de Shapiro-Wilk. Estas variables fueron expresadas como media y desviación estándar cuando presentaron distribución normal. De lo contrario, fueron descritas como mediana y sus correspondientes valores mínimos y máximos. Para determinar la existencia de diferencias estadísticamente significativas, se usaron las pruebas *t* de Student y prueba exacta de Fisher para las variables continuas y categóricas, respectivamente. Se realizaron análisis bivariados entre el desenlace de interés (presencia de síntomas depresivos en los cuidadores) y cada una de las variables independientes. Las variables que presentaron valores de  $p < 0,20$  en dicho análisis se tuvieron

FIGURA 1. Flujograma de participantes



UCIN: Unidad de Cuidado Intensivo Neonatal.

en cuenta para el análisis multivariado. Se hizo un análisis multivariado tipo *backward* usando modelos de regresión binomial para estimar razones de prevalencias (RP).

Este estudio fue realizado bajo normas para la investigación en salud en Colombia<sup>(18)</sup> y fue aprobado por un Comité de Ética en Investigaciones. Todos los participantes firmaron un consentimiento informado.

## RESULTADOS

### Recién nacidos hospitalizados en la Unidad de Cuidado Intensivo Neonatal

Un total de 107 RN fueron incluidos (n de cuidadores al inicio del estudio: 107; n de cuidadores en la medición de seguimiento: 70) (Figura 1). Siete RN fallecieron. La mediana y rango de edad, al ingreso a la UCIN, fue 3 días (1-52). El 59,8% de los RN del estudio correspondió

a niños pretérmino (EG < 37 semanas); el 38,3%, a término (EG de 38 a 40 semanas), y el 1,9%, postérmino (EG ≥ 41 semanas). Otras variables sociodemográficas son descritas en la Tabla 1. Además, los motivos de estrés parental son presentados en el Anexo 2.

Respecto a los diagnósticos de ingreso, los más frecuentes fueron las alteraciones respiratorias con un 75,5%. Otros fueron cardiopatías congénitas, alteraciones metabólicas, sepsis, sistema nervioso central, gastrointestinal, genitourinario y genéticas.

La mediana y rango de días de estancia hospitalaria total de los RN fue 29 días (2-113), que incluyeron la hospitalización en otros servicios de la institución diferentes a la UCIN. El grado de gravedad de la enfermedad de los RN hospitalizados en la UCIN se presenta en la Tabla 2.

TABLA 1. Descripción de las características generales de niños hospitalizados en la Unidad de Cuidado Intensivo Neonatal (n= 107) y sus cuidadores (n= 107)

Características de los recién nacidos	Mediana o n	Mínimo y máximo o %
Peso al nacer (g)	2500	795-3700
Talla al nacer (cm)	47	34-54
Edad gestacional (semanas)	36	26-41
Puntaje de Apgar al minuto	7,5	1-9
Sexo de los niños en la UCIN		
Femenino	42	39,3
Masculino	65	60,8
Características de los cuidadores	n	%
Nivel socioeconómico		
Bajo	89	83,1
Medio	16	15
Alto	2	1,9
Nivel de escolaridad		
Ninguno	3	2,8
Primaria	39	36,5
Bachillerato	41	38,3
Técnico o universitario	24	22,4
Nivel de ingresos mensuales		
Menores de \$ 650000 (± USD 236,9)*	62	57,9
\$ 650000 o más	45	42

UCIN: Unidad de Cuidado Intensivo Neonatal.

\* Precio promedio del dólar para el primer semestre de 2015 (USD 1= \$ 2743,39 pesos colombianos).

TABLA 2. Grado de gravedad de los neonatos hospitalizados en la Unidad de Cuidado Intensivo Neonatal. Resultados de la escala Score for Neonatal Acute Physiology I y II (n= 107)

Grado de gravedad	Puntaje SNAP I		Puntaje SNAP I + SNAP II		p
	n	%	n	%	
Riesgo leve (1-20 puntos)	83	77,6	69	64,5	0,000
Riesgo moderado (21-40 puntos)	22	20,6	34	31,8	
Riesgo grave (> 40 puntos)	2	1,9	4	3,7	

UCIN: Unidad de Cuidado Intensivo Neonatal; SNAP: Score for Neonatal Acute Physiology.



### Cuidadores

El 73,8% eran mujeres; la mediana y rango de edad fue de 29 años (15-56). La madre fue el cuidador predominante de los RN hospitalizados (59,8%), seguida por el padre (26,1%) y otro cuidador (14%). El estado civil más frecuente fue unión libre (66,3%) y casado (23,3%). La ocupación principal fue ama de casa (35,5%) y la mediana y rango de horas de trabajo al día fue 8 horas/día (0-18 horas/día). El 43,9% de los cuidadores encuestados eran cabeza de familia. Además, un 15,9% había tenido un hijo hospitalizado en la UCIN y 4,6% había tenido antecedentes de mortalidad de un hijo.

### Motivos de estrés en los cuidadores de los recién nacidos hospitalizados en la Unidad de Cuidado Intensivo Neonatal

La mediana y rango del puntaje total en la subescala de apariencia y comportamiento del RN fue 28 puntos (12-50 puntos); en la subescala de alteración del rol parental, fue 24 puntos (11-42 puntos) y, en la escala de aspectos visuales y sonoros de la Unidad, fue 11 puntos (4-20 puntos). La media del puntaje total de estrés parental fue 65 puntos, desviación estándar de 19,8 puntos. El nivel de estrés parental fue medio, con el 65,2% de los cuidadores, seguido por bajo en el 20,2% y, finalmente, alto en el 14,5% de los cuidadores.

### Aspectos relacionados con la depresión en los cuidadores de recién nacidos hospitalizados en la Unidad de Cuidado Intensivo Neonatal

El 4,7% (n= 5) de los cuidadores manifestó haber tenido el diagnóstico de depresión y dos

habían recibido tratamiento. Sin embargo, en el caso de las madres de los RN estudiados, el 20,3% (n= 13) tuvo diagnóstico de depresión durante la gestación y el 26,6% (n= 17) tenía depresión posparto.

En cuanto a la prevalencia de síntomas depresivos, en la medición inicial, los cuidadores presentaron altibajos normales en el 58,9%, seguidos por leve perturbación del estado de ánimo (20,6%). En la medición final, el 84,1% de los cuidadores presentó altibajos normales y 7,5%, leve perturbación del estado de ánimo. Se presentó una mayor prevalencia de altibajos normales del estado de ánimo en la medición de seguimiento comparada con la medición inicial (75,7% vs. 58,9%; p= 0,000) (Tabla 3).

La prevalencia de síntomas depresivos fue 20,6% (IC 95%: 12,7-28,3) en la medición basal y 12,9% (IC 95%: 4,1-20,9) en la medición de seguimiento. Se presentaron diferencias estadísticamente significativas entre la prevalencia del evento al inicio y en el seguimiento (p= 0,000). El 28% de los cuidadores recibió intervención psicoterapéutica.

### Factores asociados a la gravedad de síntomas depresivos en cuidadores de recién nacidos en la Unidad de Cuidado Intensivo Neonatal

En el análisis multivariado, variables sociodemográficas y clínicas se asociaron significativamente con los síntomas depresivos en los cuidadores de RN hospitalizados. Los cuidadores de sexo masculino y aquellos de 30 años de edad o más tuvieron menor riesgo de presentar síntomas depresivos, mientras

TABLA 3. Prevalencias de síntomas depresivos en cuidadores de niños hospitalizados en la Unidad de Cuidado Intensivo Neonatal

Nivel de síntomas depresivos	Al ingresar a la UCIN (n= 107)		Una semana después de la hospitalización (n= 70)		p*
	n	%	n	%	
Altibajos normales	63	58,9	53	75,7	0,000
Leve perturbación del estado de ánimo	22	20,6	8	11,4	0,654
Depresión intermitente	8	7,5	4	5,7	0,235
Depresión moderada	10	9,4	4	5,7	0,618
Depresión grave	3	2,8	1	1,4	0,222
Depresión extrema	1	0,9	--	--	--
Síntomas depresivos (depresión intermitente, moderada, grave o extrema)	22	20,56	9	12,86	0,000

UCIN: Unidad de Cuidado Intensivo Neonatal; \* Valor de p determinado usando la prueba exacta de Fisher.

que ser cabeza de familia, tener bajo nivel de escolaridad y Apgar bajo al minuto (de 1 a 6) fueron factores de riesgo para la presencia de síntomas depresivos (Tabla 4).

## DISCUSIÓN

En el presente estudio, la prevalencia de síntomas depresivos en los cuidadores de los RN en la UCIN fue mayor en la medición basal con respecto a la del seguimiento. En nuestra población, los factores que se asociaron con este evento fueron ser cabeza de familia, tener un bajo nivel educativo y que el RN presentara un puntaje de Apgar bajo al minuto.

En relación con la puntuación global de la escala de estrés parental, más de la mitad de los cuidadores (65,2%) se ubicó en nivel medio. En el análisis por subescalas, la de aspectos visuales y sonoros de la UCIN representó un mayor nivel de estrés.

En torno a la prevalencia de síntomas depresivos en cuidadores de RN hospitalizados en la UCIN, estudios previos reportan cifras que oscilan entre 10% y 59%.<sup>1,6,7,9,12,19</sup> Las prevalencias de nuestra población en las dos oportunidades de medición se encuentran en un punto cercano al límite inferior de este rango.

La prevalencia de estos síntomas es variable y multifactorial. Sin embargo, programas de intervención pueden disminuir los síntomas depresivos y estresantes en los cuidadores durante la hospitalización.<sup>20</sup>

Respecto a la determinación de los factores asociados a los síntomas depresivos, los estudios son limitados, se han realizado en países desarrollados y han evaluado, principalmente, a las madres de los niños.

Sobre la base de esos estudios, los factores asociados a síntomas depresivos son nivel de estrés, función familiar inadecuada, deficiente soporte social, estar soltero/vivir solo, falta de identidad cultural, ser inmigrante, sexo femenino, mujeres menores de 35 años, diagnóstico de enfermedad psiquiátrica previo, presencia de estrés postraumático y estado de ansiedad.<sup>7,10-12,21</sup> La asociación con la edad es consistente con nuestros resultados.

Además, otros estudios no relacionan el nivel educativo, condición laboral, número de hijos, historia previa de depresión, enfermedades durante la gestación, nivel de estrés parental, no convivencia con el padre del hijo y variables del RN, como gravedad de la enfermedad, EG, sexo, peso y embarazo único versus múltiple.<sup>7,10-12</sup> Los anteriores resultados difieren de los del presente estudio, ya que, en esta población, el nivel educativo bajo, ser cabeza de familia y los puntajes de Apgar bajos se asociaron con la presencia de síntomas depresivos.

En cuanto al nivel de estrés parental, en nuestra población, se encontró un nivel moderado, el cual fue similar al reportado en un estudio multicéntrico realizado en UCIN pertenecientes a la Red Neocosur,<sup>22</sup> en padres de

Tabla 4. Factores asociados a síntomas depresivos en cuidadores de niños hospitalizados en la Unidad de Cuidado Intensivo Neonatal

Característica	Síntomas depresivos al inicio (n= 107)			Síntomas depresivos en el seguimiento (n= 70)		
	RP	IC 95%	p	RP	IC 95%	p
<b>Sexo</b>						
Femenino	REF			REF		
Masculino	0,3	0,1-0,7	0,003	0,3	0,1-0,8	0,017
<b>Edad</b>						
< 30 años	REF			REF		
30 o más años	0,4	0,2-0,8	0,014	0,4	0,2-0,9	0,044
<b>Cabeza de familia</b>						
No	REF			REF		
Sí	6,4	2,45-16,65	0,000	7,5	1,9-29,6	0,004
<b>Nivel de escolaridad</b>						
Bachillerato, técnico o universitario	REF			REF		
Ninguno o primaria	4,0	1,74-9,36	0,001	4,9	1,6-14,6	0,005
<b>Apgar al nacer</b>						
De 7 a 9	REF			REF		
De 1 a 6	2,3	1,18-4,39	0,014	3,6	1,4-9,0	0,006

RP: razón de prevalencia; IC 95%: intervalo de confianza del 95% (análisis multivariado);

REF: categoría de referencia o comparación frente a la cual se calcularon las RP.

RN con muy bajo peso al nacer. A su vez, estos resultados difieren de los señalados por Ruiz y colaboradores,<sup>20</sup> ya que la mayoría de las madres del grupo control, en su estudio, presentaron un nivel de estrés extremo. En cuanto a aquellas madres que pertenecían al grupo intervención, se evidenció un nivel de estrés moderado.

En relación con el nivel de estrés por subescalas, se registró un puntaje más alto para aspectos visuales y sonoros en la Unidad, seguido en igual puntaje por apariencia y comportamiento del RN y alteración en el rol parental. Esto contrasta con los hallazgos de otros estudios, en los que el nivel más alto de estrés se ubica en la alteración del rol parental por no poder satisfacer las necesidades básicas ni brindar protección y estar separados, seguida por la apariencia y comportamiento del RN y, en último lugar, lo visual y lo sonoro en la UCIN.<sup>20,23-26</sup>

Algunas limitaciones se tuvieron en cuenta para interpretar los hallazgos. En primer lugar, el estudio corresponde a un corte transversal, lo cual impide realizar inferencias sobre la temporalidad del evento. En segundo lugar, la disminución del tamaño de muestra en el seguimiento pudo comprometer la medición final de síntomas depresivos. Además, la medición de algunas variables estudiadas previamente por otros autores, como los niveles de cortisol del RN y la resiliencia de los cuidadores,<sup>27-29</sup> no fue incluida en este análisis.

De otro modo, una de las fortalezas fue facilitar a los cuidadores el autodiligenciamiento de las escalas de reporte de síntomas depresivos y realizar una encuesta estructurada para la exploración de las variables de interés. Adicionalmente, la detección de los factores asociados a síntomas depresivos en población de países subdesarrollados es de utilidad para optimizar el manejo interdisciplinario.

En conclusión, la prevalencia de síntomas depresivos en cuidadores de RN hospitalizados en UCIN en Colombia fue considerable y sus factores asociados fueron clínicos y sociales. De ahí que la evaluación psicosocial de los cuidadores de RN hospitalizados es indispensable para mejorar la calidad de la atención al RN y un soporte integral de la atención. En este sentido, estudios como el presente identifican que existen síntomas depresivos en los cuidadores de RN en la UCIN, lo que obliga a considerar a los cuidadores como un nuevo foco de intervención, subvalorado en el pasado.

Es recomendable realizar estudios de cohorte

que permitan explorar el tiempo de presentación y declive de los síntomas depresivos durante el período de hospitalización y al egreso de los RN de la UCIN, ya que se reporta su aparición hasta dos años después de dicho egreso.<sup>28,30</sup>

## CONCLUSIÓN

La prevalencia de síntomas depresivos fue alta. Ser cabeza de familia, tener baja escolaridad y un puntaje de Apgar al nacer entre 1 y 6 fueron factores asociados a síntomas depresivos en los cuidadores. ■

## REFERENCIAS

- Toohy J. Depression during pregnancy and postpartum. *Clin Obstet Gynecol* 2012;55(3):788-97.
- Paul I, Downs D, Schaefer E, Beiler J, et al. Postpartum anxiety and maternal-infant health outcomes. *Pediatrics* 2013;131(4):e1218-24.
- Segre LS, McCabe JE, Chuffo-Siewert R, O'Hara MW. Depression and Anxiety symptoms in mothers of newborns hospitalized on the neonatal intensive care unit. *Nurs Res* 2014;63(5):320-32.
- Miles MS, Holditch-Davis D. Parenting the prematurely born child: pathways of influence. *Semin Perinatol* 1987;21(3):254-66.
- Busse M, Stromgren K, Thorngate L, Thomas KA. Parents' responses to stress in the neonatal intensive care unit. *Crit Care Nurse* 2013;33(4):52-9.
- Alkozei A, McMahon E, Lahav A. Stress levels and depressive symptoms in NICU mothers in the early postpartum period. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2014;27(17):1738-43.
- Helle N, Barkmann C, Bartz-Seel J, Diehl T, et al. Very low birth-weight as a risk factor for postpartum depression four to six weeks postbirth in mothers and fathers: Cross-sectional results from a controlled multicentre cohort study. *J Affect Disord* 2015;180:154-61.
- Helle N, Barkmann C, Ehrhardt S, von der Wense, A et al. Postpartum anxiety and adjustment disorders in parents of infants with very low birth weight: Cross-sectional results from a controlled multicentre cohort study. *J Affect Disord* 2016;194:128-34.
- Montirosso R, Fedeli C, Del Prete A, Calciolari G, et al. Maternal stress and depressive symptoms associated with quality of developmental care in 25 Italian Neonatal Intensive Care Units: A cross sectional observational study. *Int J Nurs Stud* 2014;51(7):994-1002.
- Garfield L, Holditch-Davis D, Carter CS, McFarlin BL, et al. Risk factors for postpartum depressive symptoms in low-income women with very low-birth-weight infants. *Adv Neonatal Care* 2015;15(1):e3-8.
- Gönülal D, Yalaz M, Altun-köro lu Ö, Kültürsay N. Both parents of neonatal intensive care unit patients are at risk of depression. *Turk J Pediatr* 2014;56(2):171-6.
- Ballantyne M, Benzie KM, Trute B. Depressive symptoms among immigrant and Canadian born mothers of preterm infants at neonatal intensive care discharge: a cross sectional study. *BMC Pregnancy Childbirth* 2013;13(Suppl 1):S11.
- Beck A, Brown G, Steer R. Manual for the Beck Depression Inventory. 2nd ed. San Antonio, TX: Psychological Corporation; 1996.
- Sanz J, Vázquez C. Fiabilidad, validez y datos normativos del inventario para depresión de Beck. *Psicothema* 1998;10(2):303-18.
- Helal NF, Samra NM, Abdel Ghamy E, Said E. Can the Score for Neonatal Acute Physiology II (SNAPII) Predict Morbidity and Mortality in Neonates with Sepsis? *J Neonatal*

- Biol* 2013;2(2):121.
16. Miles MS, Funk SG, Carlson J. Parental Stressor Scale: neonatal intensive care unit. *Nurs Res* 1993;42(3):148-52.
  17. Caruso A, Mikulic IM. El estrés en padres de bebés prematuros internados en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales: traducción y adaptación de la escala Parental Stressor Scale: Neonatal intensive care unit (PSS: NICU - M.S. Miles y D. Holditch Davis, 1987; M.S. Miles y S.G. Funk, 1998). *Anu Investig [online]* 2012;19(2):19-26.
  18. República de Colombia. Ministerio de Salud. Resolución No. 008430 de 1993. Colombia; 4 de octubre de 1993. [Acceso: 20 de octubre de 2016]. Disponible en: [https://www.unisabana.edu.co/fileadmin/Documentos/Investigacion/comite\\_de\\_etica/Res\\_8430\\_1993\\_-\\_Salud.pdf](https://www.unisabana.edu.co/fileadmin/Documentos/Investigacion/comite_de_etica/Res_8430_1993_-_Salud.pdf).
  19. Shaw RJ, Lilo E, Storfer-Isser A, Ball MB, et al. Screening for symptoms of postpartum traumatic stress in a sample of mothers with preterm infants. *Issues Ment Health Nurs* 2014;35(3):198-207.
  20. Ruiz A, Ceriani Cernadas JM, Cravedi V, Rodríguez D. Estrés y depresión en madres de prematuros: un programa de intervención. *Arch Argent Pediatr* 2005;103(1):36-45.
  21. Kong L, Cui Y, Qiu Y, Han S, et al. Anxiety and depression in parents of sick neonates: a hospital-based study. *J Clin Nurs* 2013;22(7-8):1163-72.
  22. Wormald F, Tapia JL, Torres G, Cánepa P, et al. Estrés en padres de recién nacidos prematuros de muy bajo peso hospitalizados en unidades de cuidados intensivos neonatales. Estudio multicéntrico. *Arch Argent Pediatr* 2015;113(4):303-9.
  23. Montiroso R, Provenzi L, Calciolari G, Borgatti R. Measuring maternal stress perceived support in 25 Italian NICUs. *Acta Paediatr* 2012;101(2):136-42.
  24. Gonzalez MA. Stress, depresión y ansiedad madres de los recién nacidos internados en UCIN. 1º Congreso Argentino de Neonatología; 29 de Sept - 2 de Oct de 2010; Buenos Aires: Sociedad Argentina de Pediatría; 2010. [Acceso: 30 de agosto de 2016]. Disponible en: <http://www.sap.org.ar/docs/congresos/2010/neo/gonzalezstress.pdf>.
  25. Miles MS, Funk SG, Kasper MA. The stress response of mothers and fathers of preterm infants. *Res Nurs Health* 1992;15(4):261-9.
  26. Chourasia N, Surianarayanan P, Bethou A, Bhat V. Stressors of NICU mothers and the effect of counseling-experience from a tertiary care teaching hospital, India. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2013;26(6):616-8.
  27. Bugental D, Beaulieu D, Schwartz A. Hormonal sensitivity of preterm versus full-term infants to the effects of maternal depression. *Infant Behav Dev* 2008;31(1):51-61.
  28. Rogers C, Kidokoro H, Wallendorf M, Inder T. Identifying mothers of very preterm infants at-risk for postpartum depression and anxiety before discharge. *J Perinatol* 2013;33(3):171-6.
  29. Escartí A, Boronat N, Llopis R, Torres R, Vento M. Estudio piloto sobre el estrés y la resiliencia familiar en recién nacidos prematuros. *An Pediatr* 2016;84(1):3-9.
  30. Miles M, Holditch-Davis D, Schwartz T, Scher M. Depressive symptoms in mothers of prematurely born infants. *J Dev Behav Pediatr* 2007;28(1):36-44.



Semana de  
Congresos y  
Jornadas Nacionales

## Sociedad Argentina de Pediatría

Dirección de Congresos y Eventos



Por un niño sano  
en un mundo mejor

### SEMANA de CONGRESOS y JORNADAS NACIONALES 2017

24, 25, 26, 27 y 28 de abril de 2017

SEDES:

Panamericano Buenos Aires Hotel & Resort (Carlos Pellegrini 551)

EXE Hotel Colón (Carlos Pellegrini 507)

Ciudad de Buenos Aires

#### CONGRESOS

- 8º Congreso Argentino de Infectología Pediátrica
- 8º Congreso Argentino de Emergencias y Cuidados Críticos en Pediatría
- 6º Congreso Argentino de Gastroenterología Pediátrica
- 6º Congreso Argentino de Hepatología Pediátrica
- 6º Congreso Argentino de Nutrición Pediátrica
- 1º Congreso Argentino de Dermatología Pediátrica

#### JORNADAS

- 2º Jornadas Nacionales de Radiología Pediátrica

#### INFORMES e INSCRIPCIÓN

Sociedad Argentina de Pediatría • Entidad Matriz

Av. Coronel Díaz 1971 (1425) Ciudad de Buenos Aires / Tel: (011)-48218612 / Fax: (011)-4821-8612 Interno 101

E-mail: [congresos@sap.org.ar](mailto:congresos@sap.org.ar) • Sitio Web: [www.sap.org.ar](http://www.sap.org.ar)

## ANEXO 1

### Inventario de Depresión de Beck-II

1. No me siento triste.  
Me siento triste.  
Me siento triste continuamente y no puedo dejar de estarlo.  
Me siento tan triste o tan desgraciado que no puedo soportarlo.
2. No me siento especialmente desanimado respecto al futuro.  
Me siento desanimado respecto al futuro.  
Siento que no tengo que esperar nada.  
Siento que el futuro es desesperanzador y las cosas no mejorarán.
3. No me siento fracasado.  
Creo que he fracasado más que la mayoría de las personas.  
Cuando miro hacia atrás, solo veo fracaso tras fracaso.  
Me siento una persona totalmente fracasada.
4. Las cosas me satisfacen tanto como antes.  
No disfruto de las cosas tanto como antes.  
Ya no obtengo una satisfacción auténtica de las cosas.  
Estoy insatisfecho o aburrido de todo.
5. No me siento especialmente culpable.  
Me siento culpable en bastantes ocasiones.  
Me siento culpable en la mayoría de las ocasiones.  
Me siento culpable constantemente.
6. No creo que esté siendo castigado.  
Me siento como si fuese a ser castigado.  
Espero ser castigado.  
Siento que estoy siendo castigado.
7. No estoy decepcionado de mí mismo.  
Estoy decepcionado de mí mismo.  
Me da vergüenza de mí mismo.  
Me detesto.
8. No me considero peor que cualquier otro.  
Me autocrítico por mis debilidades o por mis errores.  
Continuamente me culpo por mis faltas.  
Me culpo por todo lo malo que sucede.
9. No tengo ningún pensamiento de suicidio.  
A veces, pienso en suicidarme, pero no lo cometería.  
Desearía suicidarme.  
Me suicidaría si tuviese la oportunidad.
10. No lloro más de lo que solía llorar.  
Ahora lloro más que antes.  
Lloro continuamente.  
Antes era capaz de llorar, pero ahora no puedo, incluso aunque quiera.



11. No estoy más irritado de lo normal.  
Me molesto o me irrito más fácilmente que antes.  
Me siento irritado continuamente.  
No me irrito absolutamente nada por las cosas que antes solían irritarme.
12. No he perdido el interés por los demás.  
Estoy menos interesado en los demás que antes.  
He perdido la mayor parte de mi interés por los demás.  
He perdido todo el interés por los demás.
13. Tomo decisiones más o menos como siempre he hecho.  
Evito tomar decisiones más que antes.  
Tomar decisiones me resulta mucho más difícil que antes.  
Ya me es imposible tomar decisiones.
14. No creo tener peor aspecto que antes.  
Me temo que ahora parezco más viejo o poco atractivo.  
Me da vergüenza de mí mismo.  
Me detesto.
15. Trabajo igual que antes.  
Me cuesta esfuerzo extra comenzar a hacer algo.  
Tengo que obligarme mucho para hacer algo.  
No puedo hacer nada en absoluto.
16. Duermo tan bien como siempre.  
No duermo tan bien como antes.  
Me despierto una o dos horas antes de lo habitual y me resulta difícil volver a dormir.  
Me despierto varias horas antes de lo habitual y no puedo volverme a dormir.
17. No me siento más cansado de lo normal.  
Me canso más fácilmente que antes.  
Me canso en cuanto hago cualquier cosa.  
Estoy demasiado cansado para hacer nada.
18. Mi apetito no ha disminuido.  
No tengo tan buen apetito como antes.  
Ahora tengo mucho menos apetito.  
He perdido completamente el apetito.
19. Últimamente he perdido poco peso o no he perdido nada.  
He perdido más de 2 kilos y medio.  
He perdido más de 4 kilos.  
He perdido más de 7 kilos.  
Estoy a dieta para adelgazar: sí \_\_\_\_, no \_\_\_\_.
20. No estoy preocupado por mi salud más de lo normal.  
Estoy preocupado por problemas físicos, como dolores, molestias, malestar de estómago o estreñimiento.  
Estoy preocupado por mis problemas físicos y me resulta difícil pensar algo más.  
Estoy tan preocupado por mis problemas físicos que soy incapaz de pensar en cualquier cosa.
21. No he observado ningún cambio reciente en mi interés.  
Estoy menos interesado por el sexo que antes.  
Estoy mucho menos interesado por el sexo.  
He perdido totalmente mi interés por el sexo.

## ANEXO 2

### Evaluación de estrés parental en cuidadores de recién nacidos hospitalizados en la Unidad de Cuidado Intensivo Neonatal

#### Subescala de apariencia y comportamiento del bebé

- Observar tristeza en la cara de mi bebé.
- Observar que mi bebé es flácido/débil.
- Ver agujas y tubos colocados en mi bebé.
- Ver la forma en la que respira/deja de respirar mi bebé.
- Ver que mi bebé siente dolor.
- Ver cambios repentinos de color en mi bebé.
- Ver que mi bebé requiere tubos para alimentarse/respirar.
- Ver a mi bebé llorar por largo tiempo.
- Ver que el aspecto de mi bebé es arrugado.
- El tamaño de mi bebé es muy pequeño.
- Observar en mi bebé cortes, moretones o incisiones.
- No poder acompañar a mi bebé durante procedimientos.

#### Subescala de alteración del rol parental

- Estar separado/a de mi bebé.
- No poder ayudar a mi bebé a salir de esta situación.
- No poder compartir a mi bebé con los demás familiares.
- Tener miedo de tocar/cargar a mi bebé en los brazos.
- No poder darle los cuidados a mi bebé.
- A veces, olvidar cómo es mi bebé.
- Sentir que no tengo apoyo por parte de mi familia.
- No poder darle protección a mi bebé.
- No poder estar cerca de mi bebé por suspensión de visita.
- No poder hacerle sentir a mi bebé que no está solo.
- Presenciar la muerte de un bebé en la hospitalización.

#### Subescala de aspectos visuales y sonoros de la Unidad

- Tener una máquina (respirador) que respira por mi bebé.
- Ver que mi bebé no puede llorar como los otros bebés.
- Escuchar los sonidos de alarma de monitores/equipos.
- Observar gran número de personal en la Unidad.

# Depressive symptoms and associated factors in caregivers of newborn infants hospitalized in a neonatal intensive care unit

Jorge L. Alvarado Socarrás, M.D.<sup>a,b</sup>, Edna M. Gamboa-Delgado, M.D.<sup>c</sup>,  
Silvia Trujillo Cáceres, Nurse<sup>d</sup> and Sandra Rodríguez Forero, Nurse<sup>a</sup>

## ABSTRACT

**Introduction.** A high prevalence of depressive symptoms has been reported in family members of newborn infants hospitalized in neonatal intensive care units. This causes a high negative impact on the newborn infant-family bond.

**Objective.** To establish the prevalence of depressive symptoms and their associated factors in caregivers of newborn infants hospitalized in a neonatal intensive care unit in Colombia.

**Materials and Methods.** Cross-sectional, analytical study conducted at a tertiary care health facility specialized in cardiovascular disease. The Beck Depression Inventory-II was administered upon admission to the NICU and on Day 8. Depressive symptoms were considered present if caregivers had intermittent, moderate, severe, or extreme depression. Bivariate and multivariate analyses were done using binomial regression models.

**Results.** A total of 107 children and their caregivers were studied. The prevalence of depressive symptoms was 20.56% (95% confidence interval [CI]: 12.77-28.34) at baseline and 12.86% (95% CI: 4.1-20.89) on Day 8. Male caregivers and caregivers older than 30 years old had a lower risk of having depressive symptoms whereas being the head of the household, having completed primary education or no education at all, and having a baby with an Apgar score at birth of 1-6 were risk factors for developing depressive symptoms.

**Conclusions.** The prevalence of depressive symptoms was high. Being the head of the household, having a low level of education, and an Apgar score at birth of 1-6 were associated with depressive symptoms among caregivers.

**Key words:** depression, caregivers, newborn infant, neonatal intensive care units.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2017.eng.140>

- a. Neonatal Unit, Department of Pediatrics, Cardiovascular Foundation of Colombia.
- b. Latin American Organization for Health Research Promotion.
- c. Universidad Industrial de Santander.
- d. Cardiovascular Foundation of Colombia.

### E-mail address:

Jorge Alvarado Socarrás, M.D.:  
Jorgealso2@yahoo.com

### Funding:

None.

### Conflict of interest:

None.

Received: 4-7-2016

Accepted: 10-19-2016

**To cite:** Alvarado Socarrás JL, Gamboa-Delgado EM, Trujillo Cáceres S, et al. Depressive symptoms and associated factors in caregivers of newborn infants hospitalized in a neonatal intensive care unit. *Arch Argent Pediatr* 2017;115(2):140-147.

## INTRODUCTION

The prevalence of postpartum depression ranges between 10% and 15%.<sup>1</sup> Such rate and the negative

impact it causes on the mother-child bond have originated the recommendation made by the American Academy of Pediatrics to look for postpartum depressive symptoms.<sup>2</sup> These symptoms may be more relevant in conditions involving unexpected newborn infant (NBI) outcomes, such as the hospitalization in the neonatal intensive care unit (NICU).

Depression has been observed in 28% to 67% of parents of infants hospitalized in the NICU.<sup>3</sup> Prior studies have reported negative emotional reactions among caregivers in the case of hospitalization, including guilt, sadness, aggressiveness, anger, fear, anxiety, despair, a feeling of failure, and loss of self-esteem.<sup>4</sup>

Some studies have tried to identify factors associated with the presence of depressive symptoms. Certain characteristics related to the NBI (prematurity, clinical diagnosis, and others), the mother (age, level of education, socioeconomic level, and history of depression), and the hospital setting (stressful situations in the NICU, ambiguous medical information, distance from the place of residence) may contribute to the onset of depression.<sup>5-8</sup>

Advances have been made in the assessment of this clinical situation in developed countries. On the contrary, in developing countries, there is little information to establish the size of the problem so as to conduct timely interventions to improve the quality of health care and favor the bond among NBIs, mothers, and caregivers.<sup>9-12</sup>

Therefore, the objective of this study was to establish the prevalence of depressive symptoms and their

associated factors in family caregivers of NBIs hospitalized in a NICU in Colombia.

## MATERIALS AND METHODS

Between January and September 2015, a cross-sectional, analytical study was conducted in caregivers of NBIs hospitalized in the NICU of a tertiary care health facility specialized in cardiovascular disease.

Caregivers were defined as the mother, the father or any other family member in charge of taking care of hospitalized NBIs.

### Inclusion criteria

We included NBIs admitted to the NICU and their caregivers (one per infant) who agreed to participate.

Caregivers and NBIs who were lost to the second assessment were excluded from the analysis.

Caregivers were contacted by a nurse trained in this project, who invited them to complete a survey on outcome measures of interest regarding NBIs and their caregivers.

Participants filled in the Beck Depression Inventory-II<sup>13</sup> (BDI-II), which was administered one day after the NBI's admission and 8 days after the first measurement, as long as the NBI was still hospitalized.

The survey took an average of 15 minutes. The inventory was validated with a pilot test conducted in a group of participants similar to the study sample.

The dependent outcome measure corresponded to the presence of depressive symptoms, which was established with the administration of the BDI-II. This instrument was developed to establish the correspondence with the criteria proposed by the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition (DSM-IV) for the diagnosis of depressive symptoms. The BDI-II is made up of 21 items, with a minimum score of 0 and a maximum score of 63 points<sup>14</sup> (see *Annex 1*).

Categories are classified based on the total score as follows: normal ups and downs for a 0-10 score, mild mood disturbance for an 11-16 score, intermittent depression for a 17-20 score, moderate depression for a 21-30 score, severe depression for a 31-40 score, and extreme depression for a score over 41.

Depressive symptoms were considered present if caregivers experienced intermittent, moderate, severe, or extreme depression. In the

case of having depressive symptoms, caregivers were assessed by the Department of Psychology.

The other two symptom categories were normal ups and downs, defined as symptoms that did not account for any type of danger, and mild mood disturbance, which corresponded to symptoms that possibly required follow-up with a psychotherapist should they transition to a depression status.<sup>14</sup>

Independent outcome measures were as follows:

- a) For NBIs: sex, gestational age (GA), mode of delivery, weight, Apgar score at 1 min, prior hospitalizations, diagnoses, malformations, sepsis, adverse events, and length of stay (in days). The severity of the NBI condition was also analyzed using the Score for Neonatal Acute Physiology I-II (SNAP I-II).<sup>15</sup>
- b) For caregivers: sex, age, marital status, number of children, place of residence, socioeconomic level, level of education, income, occupation, working hours, living with a partner, being the head of the household, history of depression, negative experience at the NICU (other hospitalized children and/or mortality of a child in the NICU).

In addition, the sources of stress were established using the parental stressor scale,<sup>16,17</sup> which measured parental stress related to hospitalization in the NICU based on two types of score: 1) it allowed making a microanalysis of stress in three different areas, including physical and psychosocial aspects of the NICU, and 2) it was an overall score to classify the overall stress diagnosis among parents of NBIs hospitalized in the NICU into three levels: low, middle, and high. The independent outcome measures related to symptoms were as follows (see *Annex 2*):

- *NBI appearance and behavior*: weakness, pain, needles and tubes (feeding or breathing tubes), breathing patterns, changes in skin color, persistent crying, wrinkled appearance, very small size, and skin alterations.
- *Parental role alteration*: assessed based on situations such as being separated from the NBI, not being able to help or care for the NBI in this situation, not being able to share the NBI with other family members, being afraid to touch or hold the NBI, not feeling supported by family members, not being able to protect the NBI, not being able to stay close to the NBI due to visit cancellation, not being able to make the NBI feel he/she is not alone, and witnessing the death of a NBI during hospitalization.

- *Sights and sounds of the NICU*: seeing the NBI connected to a ventilator, seeing that the NBI does not cry like other babies, hearing monitor/equipment alarms, and seeing a large number of people working in the NICU.

A score of 1 to 5 was assigned to each of the aspects assessed in these three subscales to establish the level of parental stress. The maximum score assigned to the sources of stress related to NBI aspect and behavior was 60 points; to the parental role, 55 points; and to sights and sounds of the NICU, 20 points. The total maximum score any caregiver could reach on this scale was 135. The level of stress was categorized as low (1-45 points), moderate (46-90 points), and high (91-135 points).

A descriptive analysis was done, and categorical outcome measures were described as proportion and the corresponding 95% confidence interval (CI). The Shapiro-Wilk test was used to assess the distribution of continuous outcome measures. These outcome measures were described as mean and standard deviation if they had a normal distribution. Otherwise, they were described as median and their corresponding minimum and maximum values. To establish if there were statistically significant differences,

Student's t test and Fisher's exact test were used for continuous and categorical outcome measures, respectively. Bivariate analyses were done to compare the outcome measure of interest (presence of depressive symptoms among caregivers) and each independent outcome measure. Outcome measures with a *p* value < 0.20 in this analysis were included in the multivariate analysis. A backward multivariate analysis was done using binomial regression models to estimate prevalence ratios (PRs).

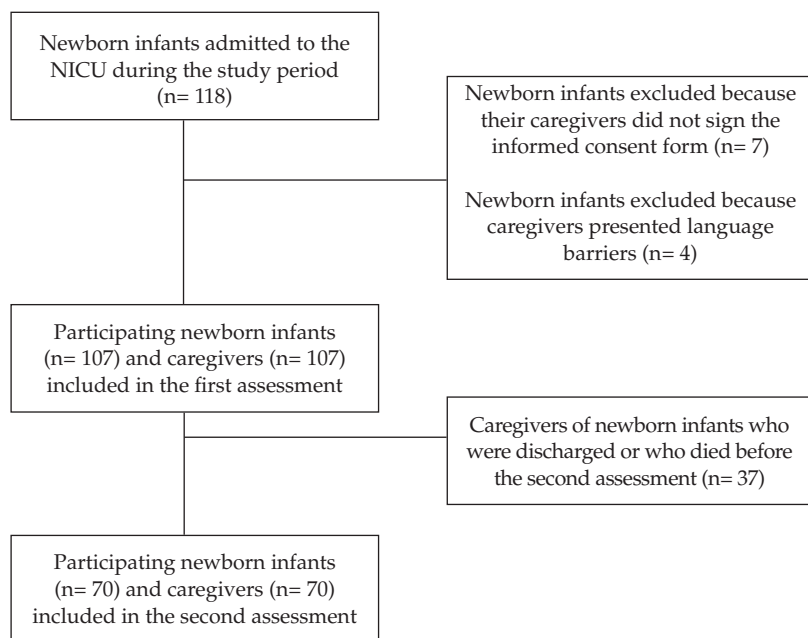
This study was conducted in accordance with the regulations for health research valid in Colombia,<sup>18</sup> and was approved by a research ethics committee. All participants signed an informed consent form.

## RESULTS

### Newborn infants hospitalized in the neonatal intensive care unit

A total of 107 NBIs were included (number of caregivers at study initiation: 107; number of caregivers at follow-up assessment: 70) (Figure 1). Seven NBIs died. The median (range) age at the time of admission to the NICU was 3 days old (1-52 days old). Preterm NBIs (GA < 37 weeks)

FIGURE 1. Flowchart of participants



NICU: neonatal intensive care unit.



accounted for 59.8% of all NBIs included in the study; term NBIs (GA of 38-40 weeks), for 38.3%; and postterm NBIs (GA ≥ 41 weeks), for 1.9%. Other sociodemographic outcome measures are described in *Table 1*. The sources of parental stress are described in *Annex 2*.

Respiratory alterations was the most common (75.5%) diagnosis at the time of admission. Other diagnoses included congenital heart disease, metabolic alterations, sepsis, central nervous system, gastrointestinal system, genitourinary tract, and genetic alterations.

The median (range) total length of stay of NBIs was 29 days (2-113 days), which included hospitalization in other departments of the hospital different from the NICU. *Table 2* describes the severity of the conditions of NBIs hospitalized in the NICU.

### Caregivers

Women accounted for 73.8% of caregivers; the median (range) age was 29 years old (15-56 years old). The mother was the prevalent caregiver of hospitalized NBIs (59.8%), followed by the father (26.1%), and another caregiver (14%). The most common marital status of caregivers was domestic partnership (66.3%), followed by married (23.3%). The main occupation was housewife (35.5%), and the median (range) working hours per day was 8 hours/day (0-18 hours/day). Of all surveyed caregivers, 43.9% were the head of the household. In addition, 15.9% had had another child hospitalized in the NICU, and 4.6% had a history of child mortality.

TABLE 1. Description of the general characteristics of newborn infants hospitalized in the neonatal intensive care unit (n= 107) and their caregivers (n= 107)

Characteristics of newborn infants	Median or n	Minimum and maximum or %
Birth weight (g)	2500	795-3700
Birth length (cm)	47	34-54
Gestational age (weeks)	36	26-41
Apgar score at 1 minute	7.5	1-9
Sex of newborn infants in the NICU		
Female	42	39.3
Male	65	60.8
Characteristics of caregivers	n	%
Socioeconomic level		
Low	89	83.1
Middle	16	15
High	2	1.9
Level of education		
No education	3	2.8
Primary education	39	36.5
Secondary education	41	38.3
Technical or university education	24	22.4
Monthly income level		
Less than COP 650 000 (± USD 236.9)*	62	57.9
COP 650 000 or more	45	42

NICU: neonatal intensive care unit.

\* Average US dollar price in the first semester of 2015 (USD 1 = COP 2743.39).

TABLE 2. Severity of newborn infants hospitalized in the neonatal intensive care unit. Results of the Score for Neonatal Acute Physiology I-II (n= 107)

Severity	SNAP I score		SNAP I + SNAP II score		p
	n	%	n	%	
Mild risk (1-20 points)	83	77.6	69	64.5	0.000
Moderate risk (21-40 points)	22	20.6	34	31.8	
Severe risk (> 40 points)	2	1.9	4	3.7	

NICU: neonatal intensive care unit; SNAP: Score for Neonatal Acute Physiology.

### Sources of stress among caregivers of newborn infants hospitalized in the neonatal intensive care unit

The median (range) total score was 28 points (12-50 points) in the NBI appearance and behavior subscale, 24 points (11-42 points) in the parental role alteration subscale, and 11 points (4-20 points) in the sights and sounds of the NICU subscale. The mean total score for parental stress was 65 points, with a 19.8 point standard deviation. The level of parental stress was moderate in 65.2% of caregivers, low in 20.2%, and high in 14.5%.

### Depression-related aspects among caregivers of newborn infants hospitalized in the neonatal intensive care unit

Of all caregivers, 4.7% (n = 5) indicated to have been diagnosed with depression, and two had received treatment. However, considering only the mothers of studied NBIs, 20.3% (n = 13) had been diagnosed with depression during gestation, and 26.6% (n = 17) had postpartum depression.

In relation to the prevalence of depressive symptoms, the baseline measurement showed that 58.9% of caregivers had normal ups and downs, and 20.6% had a mild mood disturbance. According to the final measurement, 84.1% of caregivers had normal ups and downs, and 7.5% a mild mood disturbance. The follow-up measurement showed a higher prevalence of normal ups and downs compared to the baseline measurement (75.7% versus 58.9%,  $p = 0.000$ ) (Table 3).

The prevalence of depressive symptoms was 20.6% (95% CI: 12.7-28.3) at baseline and 12.9% (95% CI: 4.1-20.9) at follow-up. Statistically significant differences were observed between the prevalence of depression at baseline and at follow-up ( $p = 0.000$ ). Also, 28% of caregivers received psychotherapy.

### Factors associated with the severity of depressive symptoms among caregivers of newborn infants hospitalized in the neonatal intensive care unit

The multivariate analysis showed that sociodemographic and clinical outcome measures were significantly associated with depressive symptoms among caregivers of hospitalized NBIs. Male caregivers and caregivers older than 30 years old had a lower risk for depressive symptoms whereas being the head of the household, having a low level of education, and a low Apgar score at 1 minute (1-6) were risk factors for depressive symptoms (Table 4).

### DISCUSSION

In this study, the prevalence of depressive symptoms among caregivers of NBIs hospitalized in the NICU was higher at baseline than at follow-up. In our population, the factors associated with this event included being the head of the household, having a low level of education, and a low Apgar score at 1 minute.

In relation to the overall score in the parental stressor scale, more than half of caregivers (65.2%) had a moderate level of stress. Based on the

TABLE 3. Prevalence of depressive symptoms among caregivers of newborn infants hospitalized in the neonatal intensive care unit

Level of depressive symptoms	Upon admission to the NICU (n= 107)		One week after admission (n= 70)		$p^*$
	n	%	n	%	
Normal ups and downs	63	58.9	53	75.7	0.000
Mild mood disturbance	22	20.6	8	11.4	0.654
Intermittent depression	8	7.5	4	5.7	0.235
Moderate depression	10	9.4	4	5.7	0.618
Severe depression	3	2.8	1	1.4	0.222
Extreme depression	1	0.9	--	--	--
Depressive symptoms (intermittent, moderate, severe, or extreme depression)	22	20.56	9	12.86	0.000

NICU: neonatal intensive care unit; \* p value established using Fisher's exact test.

subscale analysis, the sights and sounds of the NICU subscale accounted for the highest stressor.

In relation to the prevalence of depressive symptoms among caregivers of NBIs hospitalized in the NICU, prior studies reported a 10-59% prevalence.<sup>1,6,7,9,12,19</sup> In our population, the prevalence was close to the lower limit of this range in both measurements.

The prevalence of depressive symptoms varies and is multifactorial. However, intervention programs may reduce symptoms of depression and stress among caregivers during hospitalization.<sup>20</sup>

Studies on the determination of factors associated with depressive symptoms are limited, they have been conducted in developed countries, and have mainly assessed NBIs' mothers.

Based on those studies, factors associated with depressive symptoms include the level of stress, an inadequate family role, poor social support, being single/living alone, lack of cultural identity, being an immigrant, being female, being a woman younger than 35 years old, a prior psychiatric disease diagnosis, and the presence of post-traumatic stress and anxiety.<sup>7,10-12,21</sup> The association with age is consistent with our results.

In addition, other studies failed to establish a relationship with the level of education, employment status, number of children, history of depression, gestational disease, level of parental

stress, not living with the father of the baby, and NBI-related outcome measures, such as the severity of disease, GA, sex, and single versus multiple pregnancy.<sup>7,10-12</sup> Prior results differ from our study because, in our population, a low level of education, being the head of the household, and a low Apgar score were associated with the presence of depressive symptoms.

The level of parental stress was moderate in our population, which is similar to what has been reported in a multicenter study conducted at the NICUs participating in the Neocosur network<sup>22</sup> among the parents of NBIs with a very low birth weight. In turn, these results are different from those pointed out by Ruiz et al.,<sup>20</sup> whose study found that most mothers in the control group had an extreme stress level whereas those in the intervention group showed a moderate stress level.

When considering stress levels as per stress subscales, a higher score was observed in the sights and sounds of the NICU subscale, followed by an equal score in both the NBI appearance and behavior and the parental role alteration subscales. This contrasts the findings of other studies, which found that a higher level of stress is observed in the parental role alteration subscale because of parents' inability to meet their babies' basic needs and the fact that they are separated, followed by the NBI appearance and behavior

TABLE 4. Factors associated with depressive symptoms among caregivers of newborn infants hospitalized in the neonatal intensive care unit

Characteristic	Depressive symptoms at baseline (n= 107)			Depressive symptoms at follow-up (n= 70)		
	PR	95% CI	p	PR	95% CI	p
Sex						
Female	REF			REF		
Male	0.3	0.1-0.7	0.003	0.3	0.1-0.8	0.017
Age						
< 30 years old	REF			REF		
30 or more years old	0.4	0.2-0.8	0.014	0.4	0.2-0.9	0.044
Head of household						
No	REF			REF		
Yes	6.4	2.45-16.65	0.000	7.5	1.9-29.6	0.004
Level of education						
Secondary, technical, or university education	REF			REF		
No education or primary education	4.0	1.74-9.36	0.001	4.9	1.6-14.6	0.005
Apgar score at birth						
7-9	REF			REF		
1-6	2.3	1.18-4.39	0.014	3.6	1.4-9.0	0.006

PR: prevalence ratio; 95% CI: 95% confidence interval (multivariate analysis); REF: comparison or reference category for which PRs were estimated.

subscale and, in the last place, the sights and sounds of the NICU subscale.<sup>20,23-26</sup>

Some limitations were taken into consideration for the interpretation of our findings. First of all, this is a cross-sectional study, which hinders the possibility of making inferences on the event's transient nature. Second of all, the reduced sample size at follow-up may have compromised the final measurement of depressive symptoms. In addition, this study did not include the measurement of some outcome measures previously studied by other authors, such as NBI cortisol levels, and caregiver resilience.<sup>27-29</sup>

Otherwise, some of the strengths of this study were that it allowed caregivers to self-complete the depressive symptom report scales, and the inclusion of a structured survey to explore outcome measures of interest. In addition, the detection of factors associated with depressive symptoms in the population of developing countries is actually useful to improve the interdisciplinary management.

To sum up, the prevalence of depressive symptoms among caregivers of NBIs hospitalized in a NICU in Colombia was noteworthy, and was associated with clinical and social factors. For this reason, it is critical to provide psychosocial assessment to the caregivers of hospitalized NBIs to improve the quality of health care provided to NBIs, and provide comprehensive care. In this regard, this type of studies identifies the onset of depressive symptoms in caregivers of NBIs hospitalized in the NICU, forcing to consider caregivers as a new focus of intervention which has been undervalued in the past.

Further cohort studies should be conducted to explore the time of onset and waning of depressive symptoms during NBIs' stay in the NICU and upon discharge from the NICU, given that they have been reported to appear up to two years after discharge.<sup>28,30</sup>

## CONCLUSION

The prevalence of depressive symptoms was high. Being the head of the household, having a low level of education, and an Apgar score at birth of 1-6 were associated with depressive symptoms among caregivers. ■

## REFERENCES

1. Toohey J. Depression during pregnancy and postpartum. *Clin Obstet Gynecol* 2012;55(3):788-97.
2. Paul I, Downs D, Schaefer E, Beiler J, et al. Postpartum anxiety and maternal-infant health outcomes. *Pediatrics* 2013;131(4):e1218-24.
3. Segre LS, McCabe JE, Chuffo-Siewert R, O'Hara MW. Depression and Anxiety symptoms in mothers of newborns hospitalized on the neonatal intensive care unit. *Nurs Res* 2014;63(5):320-32.
4. Miles MS, Holditch-Davis D. Parenting the prematurely born child: pathways of influence. *Semin Perinatol* 1987;21(3):254-66.
5. Busse M, Stromgren K, Thorngate L, Thomas KA. Parents' responses to stress in the neonatal intensive care unit. *Crit Care Nurse* 2013;33(4):52-9.
6. Alkozei A, McMahon E, Lahav A. Stress levels and depressive symptoms in NICU mothers in the early postpartum period. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2014;27(17):1738-43.
7. Helle N, Barkmann C, Bartz-Seel J, Diehl T, et al. Very low birth-weight as a risk factor for postpartum depression four to six weeks postbirth in mothers and fathers: Cross-sectional results from a controlled multicentre cohort study. *J Affect Disord* 2015;180:154-61.
8. Helle N, Barkmann C, Ehrhardt S, von der Wense, A et al. Postpartum anxiety and adjustment disorders in parents of infants with very low birth weight: Cross-sectional results from a controlled multicentre cohort study. *J Affect Disord* 2016;194:128-34.
9. Montirosso R, Fedeli C, Del Prete A, Calciolari G, et al. Maternal stress and depressive symptoms associated with quality of developmental care in 25 Italian Neonatal Intensive Care Units: A cross sectional observational study. *Int J Nurs Stud* 2014;51(7):994-1002.
10. Garfield L, Holditch-Davis D, Carter CS, McFarlin BL, et al. Risk factors for postpartum depressive symptoms in low-income women with very low-birth-weight infants. *Adv Neonatal Care* 2015;15(1):e3-8.
11. Gönülal D, Yalaz M, Altun-köro lu Ö, Kültürsay N. Both parents of neonatal intensive care unit patients are at risk of depression. *Turk J Pediatr* 2014;56(2):171-6.
12. Ballantyne M, Benzies KM, Trute B. Depressive symptoms among immigrant and Canadian born mothers of preterm infants at neonatal intensive care discharge: a cross sectional study. *BMC Pregnancy Childbirth* 2013;13(Suppl 1):S11.
13. Beck A, Brown G, Steer R. Manual for the Beck Depression Inventory. 2nd ed. San Antonio, TX: Psychological Corporation; 1996.
14. Sanz J, Vázquez C. Fiabilidad, validez y datos normativos del inventario para depresión de Beck. *Psicothema* 1998;10(2):303-18.
15. Helal NF, Samra NM, Abdel Ghany E, Said E. Can the Score for Neonatal Acute Physiology II (SNAPII) Predict Morbidity and Mortality in Neonates with Sepsis? *J Neonatal Biol* 2013;2(2):121.
16. Miles MS, Funk SG, Carlson J. Parental Stressor Scale: neonatal intensive care unit. *Nurs Res* 1993;42(3):148-52.
17. Caruso A, Mikulic IM. El estrés en padres de bebés prematuros internados en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales: traducción y adaptación de la escala Parental Stressor Scale: Neonatal intensive care unit (PSS: NICU -M.S. Miles y D. Holditch Davis, 1987; M.S. Miles y S.G. Funk, 1998). *Anu Investig* [online] 2012;19(2):19-26.
18. República de Colombia. Ministerio de Salud. Resolución No. 008430 de 1993. Colombia; 4 de octubre de 1993. [Accessed on: October 20<sup>th</sup>, 2016]. Available at: [https://www.unisabana.edu.co/fileadmin/Documentos/Investigacion/comite\\_de\\_etica/Res\\_8430\\_1993\\_-\\_Salud.pdf](https://www.unisabana.edu.co/fileadmin/Documentos/Investigacion/comite_de_etica/Res_8430_1993_-_Salud.pdf).
19. Shaw RJ, Lilo E, Storf-isser A, Ball MB, et al. Screening for symptoms of postpartum traumatic stress in a sample of mothers with preterm infants. *Issues Ment Health Nurs* 2014;35(3):198-207.
20. Ruiz A, Ceriani Cernadas JM, Cravedi V, Rodríguez D. Estrés

- y depresión en madres de prematuros: un programa de intervención. *Arch Argent Pediatr* 2005;103(1):36-45.
21. Kong L, Cui Y, Qiu Y, Han S, et al. Anxiety and depression in parents of sick neonates: a hospital-based study. *J Clin Nurs* 2013;22(7-8):1163-72.
  22. Wormald F, Tapia JL, Torres G, Cánepa P, et al. Estrés en padres de recién nacidos prematuros de muy bajo peso hospitalizados en unidades de cuidados intensivos neonatales. Estudio multicéntrico. *Arch Argent Pediatr* 2015;113(4):303-9.
  23. Montiroso R, Provenzi L, Calciolari G, Borgatti R. Measuring maternal stress perceived support in 25 Italian NICUs. *Acta Paediatr* 2012;101(2):136-42.
  24. Gonzalez MA. Stress, depresión y ansiedad madres de los recién nacidos internados en UCIN. 1° Congreso Argentino de Neonatología; 29 de Sept - 2 de Oct de 2010; Buenos Aires: Sociedad Argentina de Pediatría; 2010. [Accessed on: August 30<sup>th</sup>, 2016]. Available at: <http://www.sap.org.ar/docs/congresos/2010/neo/gonzalezstress.pdf>.
  25. Miles MS, Funk SG, Kasper MA. The stress response of mothers and fathers of preterm infants. *Res Nurs Health* 1992;15(4):261-9.
  26. Chourasia N, Surianarayanan P, Bethou A, Bhat V. Stressors of NICU mothers and the effect of counseling-experience from a tertiary care teaching hospital, India. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2013;26(6):616-8.
  27. Bugental D, Beaulieu D, Schwartz A. Hormonal sensitivity of preterm versus full-term infants to the effects of maternal depression. *Infant Behav Dev* 2008;31(1):51-61.
  28. Rogers C, Kidokoro H, Wallendorf M, Inder T. Identifying mothers of very preterm infants at-risk for postpartum depression and anxiety before discharge. *J Perinatol* 2013;33(3):171-6.
  29. Escartí A, Boronat N, Llopis R, Torres R, Vento M. Estudio piloto sobre el estrés y la resiliencia familiar en recién nacidos prematuros. *An Pediatr* 2016;84(1):3-9.
  30. Miles M, Holditch-Davis D, Schwartz T, Scher M. Depressive symptoms in mothers of prematurely born infants. *J Dev Behav Pediatr* 2007;28(1):36-44.



## ANNEX 1

### Beck Depression Inventory-II

1. I do not feel sad.  
I feel sad.  
I am sad all the time and I can't snap out of it.  
I am so sad or unhappy that I can't stand it.
2. I am not particularly discouraged about the future.  
I feel discouraged about the future.  
I feel I have nothing to look forward to.  
I feel the future is hopeless and that things cannot improve.
3. I do not feel like a failure.  
I feel I have failed more than the average person.  
As I look back on my life, all I can see is a lot of failures.  
I feel I am a complete failure as a person.
4. I get as much satisfaction out of things as I used to.  
I don't enjoy things the way I used to.  
I don't get real satisfaction out of anything anymore.  
I am dissatisfied or bored with everything.
5. I don't feel particularly guilty.  
I feel guilty a good part of the time.  
I feel guilty most of the time.  
I feel guilty all of the time.
6. I don't feel I am being punished.  
I feel I may be punished.  
I expect to be punished.  
I feel I am being punished.
7. I don't feel disappointed in myself.  
I feel disappointed in myself.  
I am disgusted with myself.  
I hate myself.
8. I don't feel I am any worse than anybody else.  
I am critical of myself for my weaknesses or mistakes.  
I blame myself all the time for my faults.  
I blame myself for everything bad that happens.
9. I don't have any thoughts of killing myself.  
I sometimes have thoughts of killing myself, but I would not carry them out.  
I would like to kill myself.  
I would kill myself if I had the chance.
10. I don't cry any more than usual.  
I cry more now than I used to.  
I cry all the time now.  
I used to be able to cry, but now I can't cry even though I want to.

11. I get annoyed or irritated more easily than I used to.  
I am quite annoyed or irritated now than usual.  
I feel irritated all the time.  
I don't get irritated at all by the things that used to irritate me.
12. I have not lost interest in other people.  
I am less interested in other people than I used to be.  
I have lost most of my interest in other people.  
I have lost all of my interest in other people.
13. I make decisions about as well as I ever could.  
I put off making decisions more than I used to.  
I have greater difficulty in making decisions more than I used to.  
I can't make decisions at all anymore.
14. I don't feel that I look any worse than I used to.  
I am worried that I am looking old or unattractive.  
I am disgusted with myself.  
I hate myself.
15. I can work about as well as before.  
It takes extra effort to get started at doing something.  
I have to push myself very hard to do anything.  
I can't do any work at all.
16. I can sleep as well as usual.  
I don't sleep as well as I used to.  
I wake up 1-2 hours earlier than usual and find it hard to get back to sleep.  
I wake up several hours earlier than I used to and cannot get back to sleep.
17. I don't get more tired than usual.  
I get tired more easily than I used to.  
I get tired from doing almost anything.  
I am too tired to do anything.
18. My appetite is no worse than usual.  
My appetite is not as good as it used to be.  
My appetite is much worse now.  
I have no appetite at all anymore.
19. I haven't lost much weight, if any lately.  
I have lost more than 5 pounds.  
I have lost more than 10 pounds.  
I have lost more than 15 pounds.  
I am purposely trying to lose weight by eating less: yes, no.
20. I am no more worried about my health than usual.  
I am worried about physical problems such as aches and pains, or upset stomach or constipation.  
I am very worried about physical problems and it's hard to think of much else.  
I am so worried about my physical problems that I cannot think about anything else.
21. I have not noticed any recent change in my interest in sex.  
I am less interested in sex now.  
I am much less interested in sex now.  
I have lost interest in sex completely.

## ANNEX 2

### Assessment of parental stress among caregivers of newborn infants hospitalized in the neonatal intensive care unit

#### **Baby appearance and behavior subscale**

- Noticing sadness in my baby's face.
- Seeing my baby is flaccid/weak.
- Seeing needles and tubes inserted in my baby.
- Seeing my baby breathing/stop breathing.
- Seeing my baby in pain.
- Seeing sudden changes in my baby's skin color.
- Seeing my baby requires tubes to breathe/eat.
- Seeing my baby crying for a long time.
- The wrinkled appearance of my baby.
- The very small size of my baby.
- Seeing bruises, cuts or incisions on my baby.
- Not being able to accompany my baby during procedures.

#### **Parental role alteration subscale**

- Being separated from my baby.
- Not being able to help my baby come out of this situation.
- Not being able to share my baby with other family members.
- Being afraid to touch/hold my baby.
- Not being able to care for my baby.
- Sometimes forgetting what my baby looks like.
- Feeling I have no support from my family.
- Not being able to protect my baby.
- Not being able to stay close to my baby due to visit cancellation.
- Not being able to make my baby feel he/she is not alone.
- Witnessing the death of a baby during hospitalization.

#### **Sights and sounds of the NICU subscale**

- Having a machine (ventilator) breathe for my baby.
- Seeing my baby does not cry like other babies.
- Hearing monitor/equipment alarms.
- Seeing a large number of people working in the NICU.

# Comparación del incremento del perímetro abdominal con la prueba de hidrógeno espirado como predictor clínico de intolerancia a la lactosa

*Comparison of an increased waist circumference with a positive hydrogen breath test as a clinical predictor of lactose intolerance*

Dr. Carlos A. Zapata-Castilleja<sup>a</sup>, Dr. Fernando F. Montes-Tapia<sup>a</sup>,  
Dra. Consuelo Treviño-Garza<sup>a</sup>, Dra. María C. Martínez-Cobos<sup>a</sup>, Dr. Jesús García-Cantú<sup>a</sup>,  
Dr. Vincenzo Arenas-Fabbrì<sup>a</sup>, Dra. Norma de la O-Escamilla<sup>a</sup> y Dr. Manuel de la O-Cavazos<sup>a</sup>

## RESUMEN

**Introducción.** La intolerancia a la lactosa es una afección frecuente en pediatría, cuyo diagnóstico erróneo conlleva morbilidad. El objetivo primario del estudio fue evaluar la utilidad del incremento del perímetro abdominal durante la prueba de hidrógeno espirado como predictor de intolerancia a la lactosa. El objetivo secundario fue analizar la influencia del índice de masa corporal, de la medida de la cintura y de la edad en la distensión abdominal de pacientes intolerantes a la lactosa.

**Población y métodos.** Se incluyó a 138 sujetos de entre 3 y 15 años de edad a los cuales se les realizaron mediciones seriadas del perímetro abdominal y determinaciones de hidrógeno espirado cada 30 minutos por 3 horas, durante la prueba de hidrógeno espirado.

**Resultados.** Del total de la muestra, 35 (25,4%) resultaron intolerantes a la lactosa. El incremento de 0,85 cm en el perímetro abdominal comparado con el perímetro abdominal basal tiene sensibilidad del 88% y especificidad del 85% para predecir intolerancia a la lactosa (OR 42,14; IC 95%: 13,08-135,75;  $p \leq 0,001$ ). El índice de masa corporal y la medida de la cintura no afectaron la distensibilidad del abdomen ( $p = NS$ ); sin embargo, la edad modificó el momento de la distensión.

**Conclusiones.** El incremento del perímetro abdominal de 0,85 cm en relación con el perímetro abdominal basal durante la prueba de hidrógeno espirado es un parámetro útil para diagnosticar la intolerancia a la lactosa en pediatría. Las variaciones en relación con el índice de masa corporal y la cintura no modificaron la utilidad del incremento del perímetro abdominal a diferencia de la edad.

**Palabras clave:** intolerancia a la lactosa, circunferencia abdominal, diagnóstico, hidrógeno espirado, niño.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2017.148>

Texto completo en inglés:

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2017.eng.148>

**Cómo citar:** Zapata-Castilleja CA, Montes-Tapia FF, Treviño-Garza C, et al. Comparación del incremento del perímetro abdominal con la prueba de hidrógeno espirado como predictor clínico de intolerancia a la lactosa. *Arch Argent Pediatr* 2017;115(2):148-154.

## INTRODUCCIÓN

La intolerancia a la lactosa (IL) es una afección en la que existe deficiencia de la enzima lactasa intestinal. Esta deficiencia ocasiona que la lactosa que llega al colon sea fermentada por bacterias que sintetizan ácidos grasos de cadena corta (propiónico, butírico), hidrogeniones y metano, que son responsables de los signos y síntomas,<sup>1</sup> entre los cuales se incluyen distensión abdominal (79%), dolor abdominal (47%), diarrea (45%), náuseas, vómitos (10%) y flatulencias.<sup>2</sup> Los pacientes intolerantes con flora intestinal productora de metano pueden presentar estreñimiento.<sup>3</sup>

La prevalencia de IL se ve afectada por variables como la edad y la raza.<sup>4</sup> J. N. Keith et al. reportaron una prevalencia de IL entre afroamericanos, hispanoamericanos y americanos europeos de alrededor de 20%, 10% y 8%, respectivamente.<sup>5</sup> Datos en una población infantil de Indonesia muestran una prevalencia de malabsorción de lactosa de 21,3% en niños de 3-5 años de edad, de 57,8% en niños de 6-11 años de edad y de 73% en niños de 12-14 años;<sup>6</sup> mientras que, en la población mexicana, se reporta una prevalencia de IL de 41,7%, 46,4% y 40,5% en grupos de edad preescolar (3-5 años), escolar (6-12 años) y adolescentes (13-17 años), respectivamente,<sup>3</sup> lo que demuestra las variaciones según la edad.

Existen diferentes métodos diagnósticos con alta sensibilidad y especificidad; sin embargo,

a. Departamento de Pediatría, Hospital Universitario "Dr. José Eleuterio González", Universidad Autónoma de Nuevo León, Monterrey, México.

**Correspondencia:**  
Dr. Manuel de la O-Cavazos,  
[delaocavazos@yahoo.com](mailto:delaocavazos@yahoo.com)

**Financiamiento:**  
Este estudio recibió apoyo financiero del Programa de Apoyo a la Investigación Científica y Tecnológica (PAICYT) de la Universidad Autónoma de Nuevo León.

**Conflicto de intereses:**  
Ninguno que declarar.

Recibido: 6-6-2016  
Aceptado: 6-10-2016

la mayoría son costosos, invasivos o poco accesibles para la población general. Entre ellos se encuentra la prueba de tolerancia a la lactosa, en la cual se administra lactosa por vía oral para, posteriormente, realizar determinaciones de glicemia. Esta prueba tiene una sensibilidad del 94% y una especificidad del 96%.

Otro método utilizado es la determinación de actividad enzimática de biopsia yeyunal, que reporta sensibilidad del 95% y especificidad del 90%.<sup>7</sup> La determinación genética de polimorfismos tiene sensibilidad del 68,5% y especificidad del 92,5%.<sup>8</sup> Recientemente, se introdujo la prueba de gaxilosa urinaria, que consiste en administrar gaxilosa por vía oral para después determinar el monosacárido (xilosa) en la orina.<sup>9,10</sup> Tiene una sensibilidad del 90% y especificidad del 92,8%. Finalmente, la prueba de hidrógeno espirado, considerada el *gold standard* y la prueba más utilizada, tiene sensibilidad de 90%-100% y especificidad de 70%-100%.<sup>11,12</sup>

En pacientes intolerantes a la lactosa, el incremento en el perímetro abdominal (PA) secundario a la ingesta de lactosa representa un signo que puede ser medido con una cinta métrica y resulta ser accesible, económico y no invasivo. La literatura reporta la distensión abdominal como una manifestación de IL hasta en un 79%;<sup>2</sup> sin embargo, no hay antecedentes en los que se realicen mediciones cuantitativas para establecer un punto de corte en el diagnóstico de IL, por lo que establecer un valor de referencia para poder determinar la presencia o ausencia de patologías gastrointestinales, como la IL, toma mayor relevancia. Desconocemos la influencia de la obesidad en la distensibilidad del abdomen, de modo que esta variable será considerada en el análisis.

## OBJETIVOS

El objetivo primario del estudio fue evaluar la utilidad del incremento del PA durante la prueba de hidrógeno espirado como predictor de IL. El objetivo secundario fue analizar la influencia del índice de masa corporal (IMC), de la medida de la cintura y de la edad en la distensión abdominal de pacientes intolerantes a la lactosa.

## POBLACIÓN Y MÉTODOS

Se llevó a cabo un estudio analítico, observacional, transversal y comparativo. Se incluyó una muestra de pacientes de 3 a 15 años de edad referidos al Hospital Universitario "Dr. José Eleuterio González", de Monterrey,

Nuevo León, México, para su estudio por síntomas gastrointestinales, que incluían dolor abdominal, distensión abdominal, estreñimiento y flatulencias en el período comprendido entre octubre de 2014 y octubre de 2015. El tamaño de la muestra se calculó de acuerdo con la fórmula para una prueba diagnóstica con una confianza del 95% bilateral, un valor Z de 1,96 bilateral, con una sensibilidad esperada del 90% y una precisión para la sensibilidad de 0,10, que requirió un mínimo de pacientes de 138. Los criterios de inclusión fueron pacientes previamente sanos, sin antecedentes de antibioticoterapia 2 semanas antes del estudio y un ayuno de 8 horas. Los criterios de exclusión fueron pacientes con patología pulmonar o neurológica.

La muestra fue clasificada por el puntaje z según la clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS) en peso bajo, eutrófico, sobrepeso y obesidad.<sup>13</sup> Los pacientes fueron analizados para determinar la influencia del estado nutricional en la distensión abdominal.

El consentimiento informado de los padres y el asentimiento por parte del paciente fueron obtenidos antes del inicio del estudio. Este fue aprobado por el Comité de Ética del Hospital Universitario "Dr. José Eleuterio González".

## Prueba de hidrógeno espirado

El hidrógeno espirado se determinó utilizando el equipo Gastro + Gastrolyzer<sup>MR</sup> (Bedfont Scientific Ltd., Kent, England), siguiendo el protocolo del fabricante. El personal médico instruyó a los pacientes para realizar correctamente la técnica de espiración en la boquilla del equipo, y no presentaron dificultades para el seguimiento de instrucciones. El paciente más joven contaba con 56 meses de edad y obtuvo en el primer intento una muestra adecuada. Antes del inicio de la prueba, se les solicitó a los pacientes que acudieran a orinar para evitar la presencia de micciones durante el estudio. La muestra basal de hidrógeno espirado se obtuvo antes de la ingesta de lactosa calculada en 1 gramo por kilogramo de peso y diluida al 10% en agua a temperatura ambiente.<sup>14</sup> Los pacientes permanecieron en reposo para evitar la variabilidad de la excreción de hidrogeniones. La concentración de hidrógenos espirados fue expresada en partes por millón (ppm) de la muestra basal y a los 30, 60, 90, 120, 150 y 180 minutos.<sup>15,16</sup> Los pacientes se mantuvieron sin ingerir alimentos durante las 3 horas de duración del test y obtuvieron como único



aporte calórico la lactosa ingerida al inicio del estudio. Los pacientes retomaron su almuerzo al terminar el estudio y realizaron, así, todas las determinaciones en una sola visita.

La muestra se dividió en dos grupos: intolerantes a la lactosa, que incluyó a aquellos pacientes que presentaron un incremento de 20 ppm de hidrógeno espirado entre la determinación basal y cualquiera de las 6 determinaciones realizadas durante el estudio, y en no intolerantes a la lactosa (NIL), que incluyó a aquellos en quienes no ocurrió lo antes mencionado.<sup>17,18</sup>

### Medición del perímetro abdominal

Un personal capacitado realizó las mediciones del PA utilizando una cinta métrica no deformable (*Lufkin Executive Thinline 2m/6ft W606Me*; Apex Tool Group, LLC, Sparks, MD) con una discriminación de 0,1 cm. Dichas mediciones se efectuaron a la par de las realizadas para la obtención de hidrógeno espirado, tomando una basal y después cada 30 minutos por 3 horas. Los pacientes se colocaron de pie con los brazos elevados y el abdomen descubierto, y fueron medidos al final de una espiración normal a nivel de una línea imaginaria que pasaba por el punto medio entre el reborde costal y la cresta ilíaca, de acuerdo con la técnica estandarizada internacional.<sup>19</sup> Cada medición se realizó en 3 ocasiones y se consideró el promedio de estas. Las mediciones del PA fueron realizadas por personal que permaneció ciego a los valores de hidrógeno espirado.

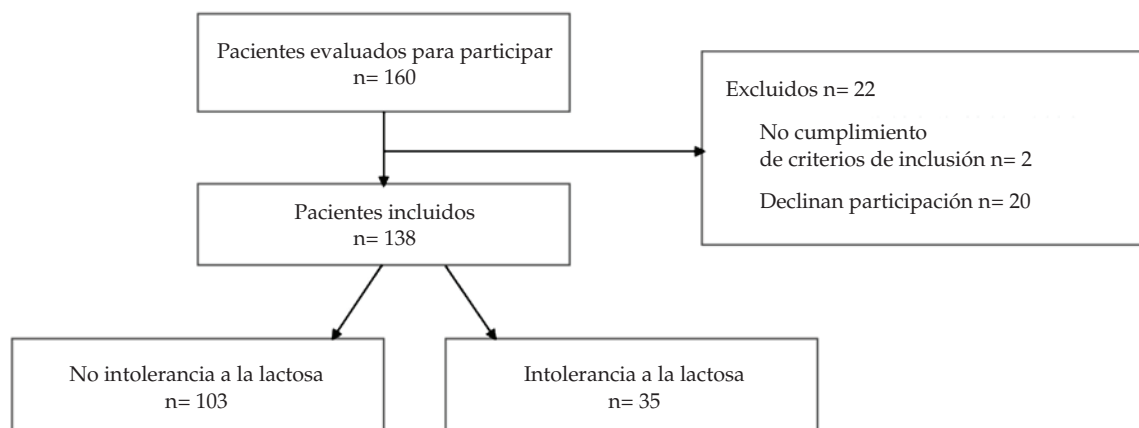
### Análisis estadístico

El análisis se realizó utilizando el paquete estadístico IBM SPSS Statistics, versión 20 (IBM Corp., Armonk, NY). Se realizó estadística descriptiva para las variables cuantitativas distribuidas normalmente y se describió su media y desviación estándar. Para el análisis bivariado de las categóricas, se utilizó chi cuadrado y, para las numéricas, t de Student para muestras independientes. Para la comparación de más de dos grupos, se utilizó el análisis de la varianza (*analysis of variance*; ANOVA, por sus siglas en inglés) o H de Kruskal Wallis. Se utilizó una prueba de Friedman para comparar la evolución de cada uno de los grupos de acuerdo con los hidrogeniones y el PA. Para determinar el valor de corte del incremento del PA, se utilizó la curva Receiver Operating Characteristic (ROC). Se empleó *odds ratio* (OR) para calcular la razón de asociación entre un test de hidrógeno espirado positivo/negativo y el aumento o no de PA a los 120 minutos (IC del 95%). Se consideró un valor de  $p < 0,05$  como estadísticamente significativo.

### RESULTADOS

Se evaluaron 160 pacientes, y fueron excluidos 22 (*Figura 1*). Se incluyeron 138 pacientes que completaron el estudio, de los cuales 103 (74,6%) fueron incluidos en el grupo de NIL y 35 (25,4%), en el grupo con IL de acuerdo con su resultado en la prueba del hidrógeno del aliento (*Figura 1*). Las características demográficas se reportan en la *Tabla 1*.

FIGURA 1. Flujo de pacientes del estudio



### Incremento del perímetro abdominal en pacientes intolerantes a la lactosa vs. no intolerantes a la lactosa

En pacientes intolerantes a la lactosa, se encontró el mayor incremento de hidrógeno espirado a los 120 minutos de la prueba (Figura 2), que coincidió con el pico de incremento del PA, que también sucedió a los 120 minutos (Figura 3).

En relación con el incremento del PA, se obtuvo un valor de corte en 0,85 cm en relación con el PA basal a los 120 minutos del test, y se mostró una sensibilidad de 88% y una especificidad de 85% con un área bajo la curva ROC de 0,922 y una  $p \leq 0,001$  (Figura 4). El valor

predictivo positivo y negativo fue de 64% y 93%, respectivamente. El OR fue de 42,14 con un IC 95%: 13,08-135,75. El rango de incremento del PA fue entre 0,0 cm y 3 cm.

En el análisis realizado por grupo de edad, los puntos de corte fueron distintos a los de la población general, lo que mostró diferencias estadísticamente significativas. Los puntos de corte se exponen en la Tabla 2.

### Prevalencia de intolerancia a la lactosa por grupos de edad

Los niños fueron clasificados en 3 grupos para determinar la prevalencia de IL de acuerdo

TABLA 1. Características demográficas de ambos grupos de estudio

	N (138)	No intolerantes a la lactosa (n= 103)	Intolerantes a la lactosa (n= 35)	p
Edad (a)	7,59 ± 3,44	7,11 ± 3,43	9,03 ± 3,12	0,004
Masculino, n (%)	61 (44,2)	42 (40,8)	19 (54,3)	NS
Femenino, n (%)	77 (55,7)	61 (59,2)	16 (45,7)	
Peso (kg)	31,02 ± 18,67	29,92 ± 19,22	34,26 ± 16,79	NS
Estatura (m)	1,24 ± 0,20	1,22 ± 0,20	1,29 ± 0,19	NS
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	18,40 ± 5,08	18,14 ± 5,22	19,18 ± 4,61	NS

Los datos se presentan como media ± desviación estándar (DE).

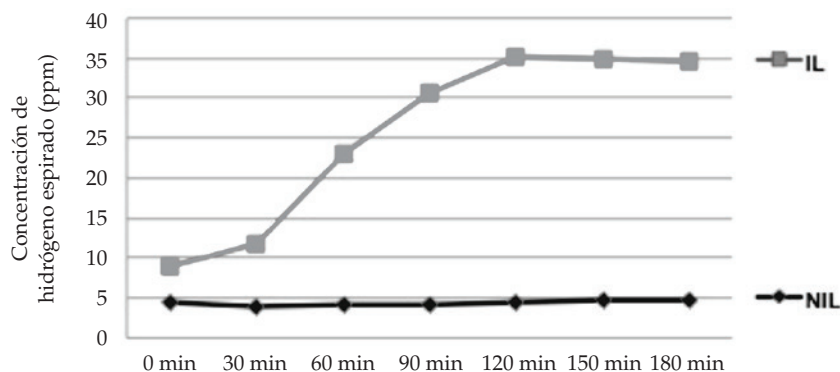
NS: no significativo; IMC: índice de masa corporal.

TABLA 2. Resultados del análisis de la curva Receiver Operating Characteristic en la población total y por grupos de edad

Grupo de edad	n	Incremento de PA (cm)	Tiempo (minutos)	Sensibilidad (%)	Especificidad (%)	Área bajo la curva ROC	p
Población total	138	0,85	120	88	85	0,922	< 0,001
3-5 años	81	1,25	180	80	100	0,903	0,001
6-12 años	33	0,85	120	88	88	0,912	< 0,001
> 12 años	24	0,95	60	100	75	0,933	0,006

PA: perímetro abdominal; cm: centímetros; ROC: Receiver Operating Characteristic.

FIGURA 2. Medias de concentración de hidrogeniones espirados (partes por millón) en el grupo de intolerancia a la lactosa (n= 35) y en el grupo de no intolerancia a la lactosa (n= 103)

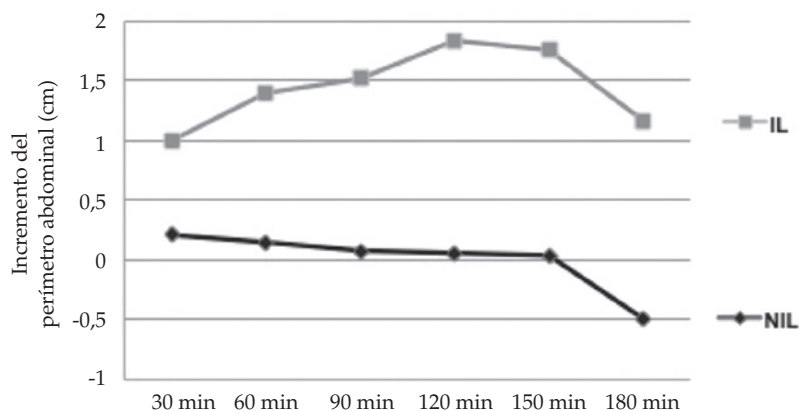


IL: intolerancia a la lactosa; NIL: no intolerantes a la lactosa; ppm: partes por millón.

con grupos de edad: en el grupo de 3-5 años, la prevalencia fue de 9,3% (5); en el grupo de 6-12 años, fue de 37,3% (25) y, en el grupo de mayores de 12 años, fue de 29,4% (5). Se encontró una diferencia estadísticamente significativa entre grupos ( $p < 0,002$ ).

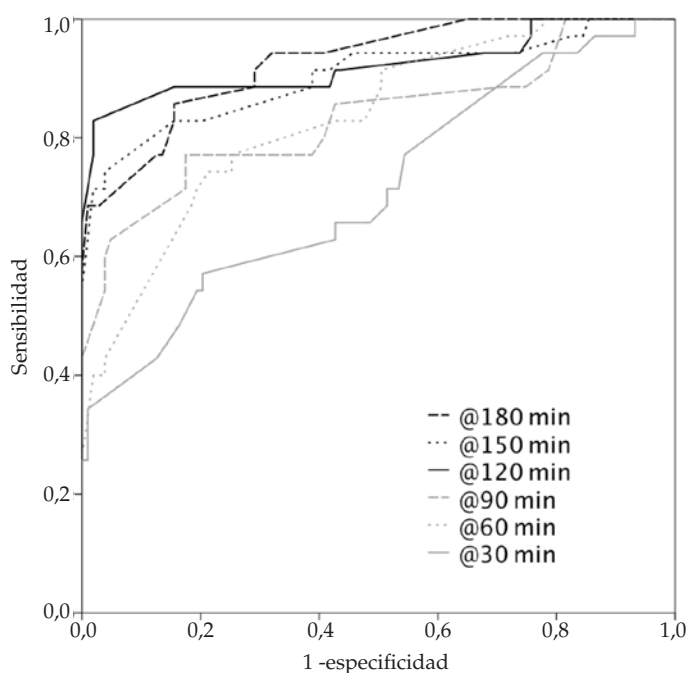
La media de edad de pacientes con NIL fue de  $7,11 \pm 3,43$  años, mientras que, en el grupo de IL, fue de  $9,03 \pm 3,12$  años, que presentó diferencia estadísticamente significativa ( $p < 0,004$ ) con un rango de edad de 4,8 años a 15,3 años.

FIGURA 3. Medias de incremento del perímetro abdominal (cm) durante la prueba de hidrógenos espirados en el grupo de intolerancia a la lactosa ( $n= 35$ ) y en el grupo de no intolerancia a la lactosa ( $n= 103$ )



IL: intolerancia a la lactosa; NIL: no intolerantes a la lactosa.

FIGURA 4. Curva Receiver Operating Characteristic para la determinación de puntos de corte para el incremento del perímetro abdominal



Un incremento de 0,85 cm a los 120 minutos mostró una sensibilidad de 88% y una especificidad de 85%.  
Min: minutos.

En relación con el objetivo secundario:

### **Intolerancia a la lactosa y cintura**

No se conoce la influencia de panículo adiposo en la distensibilidad del abdomen. Para analizar esta variable, se analizaron 3 grupos de acuerdo con el tamaño de la cintura: en el grupo de entre 40 y 60 cm, 54,3% (19) presentaron IL; en el grupo de entre 60,01 y 80 cm, 34,3% (12); y, en el grupo superior a 80,01 cm, 11,4% (4). No existió diferencia estadísticamente significativa entre los grupos ( $p = NS$ ).

### **Intolerancia a la lactosa y estado nutricional**

Se analizaron 4 grupos de acuerdo con el puntaje z para evaluar la influencia que podría tener el sobrepeso y la obesidad en la distensión del abdomen en la población estudiada: 2,85% (1) de pacientes con peso bajo, 60% (21) eutróficos, 22,8% (8) con sobrepeso y 14,28% (5) con obesidad. No se encontraron diferencias significativas ( $p = NS$ ).

## **DISCUSIÓN**

Realizar el diagnóstico oportuno de IL es de gran relevancia, pues corresponde a un padecimiento frecuente en pediatría cuyo diagnóstico erróneo conlleva repercusiones nutricionales y psicológicas.<sup>20,21</sup> Por estos motivos, actualmente, se cuenta con numerosos métodos diagnósticos con buena sensibilidad y especificidad. Sin embargo, tales métodos pueden llegar a ser costosos, poco accesibles o invasivos, por lo que se limita su uso en pediatría.<sup>22,23</sup> De ahí la importancia de determinar un indicador de uso clínico con el que se pueda realizar el diagnóstico de IL de una manera sencilla, económica y accesible.

En nuestro estudio, la prevalencia de IL se mostró aumentada en el grupo de 6-12 años con un 37,3%, comportamiento no mostrado por la población infantil de Indonesia, en donde la prevalencia a la edad de 12-14 años mostró el mayor aumento con un 73%,<sup>24</sup> ni en la población infantil de China, en donde la mayor prevalencia fue mostrada en el grupo de 7-8 años con 33,1%.<sup>6,24</sup> Para explicar estas diferencias, se ha descrito previamente que la actividad de la lactasa varía entre localizaciones geográficas y poblaciones mundiales. Algunos estudios han sugerido que el polimorfismo genético heterocigoto puede ser un factor determinante de que un individuo sea tolerante o intolerante a la lactosa. Incluso estudios en familias han sugerido que la IL es heredada como un rasgo autosómico recesivo.<sup>25</sup> Mientras tanto, en un estudio en población infantil mexicana, la mayor prevalencia fue en

el grupo de 6-12 años con un 46,4% (4), el mismo comportamiento que nuestra muestra.<sup>3</sup>

Se encontró que la media de edad del grupo de IL fue mayor en comparación con los NIL y esta diferencia fue estadísticamente significativa. Este hallazgo es compatible con lo reportado en la literatura, donde se ha encontrado un claro aumento de la prevalencia de IL conforme los pacientes envejecen.<sup>26</sup>

En el presente estudio, se encontró que un incremento de 0,85 cm del PA durante la prueba de hidrógeno espirado fue sensible y específico para realizar el diagnóstico de IL, sin encontrar antecedentes que permitieran comparar estos resultados.

En nuestra población de estudio, se observó que la distensión abdominal era un signo que se había presentado en mayor magnitud en pacientes con IL, comparados con el grupo de NIL, el cual también presentó un incremento del PA, probablemente, secundario al volumen de líquido ingerido.

En México, la prevalencia de sobrepeso y obesidad en menores de cinco años es de 9,7%. Para la población en edad escolar (5-11 años), la prevalencia combinada de dichos padecimientos es de 34,4% y, en adolescentes (12-19 años), de 35%.<sup>27</sup> Los pacientes obesos cuentan con mayor panículo adiposo, por lo que se analizó el impacto que este podría tener en la distensibilidad y se encontró que el IMC y/o el tamaño de la cintura no influyeron de manera significativa en la magnitud de la distensión abdominal entre pacientes tolerantes e intolerantes a la lactosa.

Se realizó un análisis dividiendo a la población en 3 grupos de edad (3-5 años, 6-12 años y más de 12 años) con el fin de determinar si había una diferencia en el incremento del PA en relación con la edad. Dicho análisis muestra que la edad no influyó de manera significativa en la magnitud de incremento de PA; sin embargo, hubo una diferencia estadísticamente significativa en el momento en el que se encontraron los puntos de corte más rentables de incremento del PA en cada grupo. Los pacientes del grupo de 3-5 años presentaron el punto de máximo incremento del PA de manera tardía (180 minutos).

Por el contrario, el grupo de pacientes mayores de 12 años presentaron un pico de incremento temprano (60 minutos). De manera análoga a lo observado en la población general, los pacientes en el grupo de 6-12 años también presentaron un punto de corte más rentable a los 120 minutos.

Este comportamiento que muestra una aparición más temprana del máximo incremento del PA a mayor edad (3-5 años: 180 minutos; 6-12 años: 120 minutos; y < 12 años: 60 minutos)

sugiere que factores ya conocidos, como diferencias en la cantidad de bacterias, en el tránsito intestinal por edad<sup>28</sup> y la disminución en la actividad de la lactasa relacionada con la edad,<sup>6</sup> podrían ser sus causas.

Una debilidad de nuestro estudio radica en que no contempló a pacientes que presentan flora no productora de hidrogeniones, por lo que es necesario realizar estudios que incluyan la determinación de metano. Además, la muestra es pequeña, más aún cuando se subdivide en edades. Sin embargo, hay que mencionar que este es un estudio enfocado en evaluar las diferencias del incremento del PA durante la prueba de hidrógeno espirado en pacientes pediátricos con IL y es el único que evalúa la rentabilidad de utilizar dicho signo como predictor clínico.

## CONCLUSIÓN

El incremento del PA en 0,85 cm en relación con el PA basal a los 120 min de la prueba de hidrógeno espirado es un signo accesible y no invasivo que puede ser utilizado como predictor clínico en niños con sospecha de IL, en los que el estado nutricional y la cintura no modifican la utilidad del incremento del PA y la edad modifica solo su momento de aparición. ■

## Agradecimientos

Los autores agradecen la colaboración en el análisis estadístico al Dr. M. C. Neri Alejandro Álvarez-Villalobos y en la traducción al Dr. Sergio Lozano, así como a nuestros pacientes y sus padres que aceptaron participar en el estudio.

## REFERENCIAS

- He T, Venema K, Priebe MG, Welling GW, et al. The role of colonic metabolism in lactose intolerance. *Eur J Clin Invest* 2008;38(8):541-7.
- Zahid A, Shaukat A, Mahmood KT. Lactose Intolerance. *J Biomed Sci and Res* 2010;2(4):290-4.
- Moran S, Mina A, Duque X, Anaya S, et al. Prevalence of Lactose Malabsorption in Mexican Children: Importance of Measuring Methane in Expired Air. *Arch Med Res* 2013;44(4):291-5.
- Wilt TJ, Shaukat A, Shamliyan T, Taylor BC, et al. Lactose intolerance and health. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality, 2010. [Acceso: 7 de octubre de 2016]. Disponible en: <http://www.ahrq.gov/sites/default/files/wysiwyg/research/findings/evidence-based-reports/lactint-evidence-report.pdf>.
- Keith JN, Nicholls J, Reed A, Kafer K, et al. The Prevalence of Self-reported Lactose Intolerance and the Consumption of Dairy Foods Among African American Adults Are Less Than Expected. *J Natl Med Assoc* 2011;103(1):36-45.
- Hegar B, Widodo A. Lactose intolerance in Indonesian children. *Asia Pac J Clin Nutr* 2015;24(Suppl 1):S31-40.
- Mattar R, de Campos Mazo DF, Carrilho FJ. Lactose intolerance: diagnosis, genetic, and clinical factors. *Clin Exp Gastroenterol* 2012;5:113-21.
- Nilsson TK, Olsson LA. Simultaneous genotyping of the three lactose tolerance-linked polymorphisms LCT -13907C>G, LCT -13910C>T and LCT -13915T>G with Pyrosequencing technology. *Clin Chem Lab Med* 2008;46(1):80-4.
- Hermida C, Guerra P, Martínez-Costa OH, Sánchez V, et al. Phase I and phase IB clinical trials for the noninvasive evaluation of intestinal lactase with 4-galactosylxylose (gaxilose). *J Clin Gastroenterol* 2013;47(6):501-8.
- Aragón JJ, Hermida C, Martínez-Costa OH, Sánchez V, et al. Noninvasive diagnosis of hypolactasia with 4-Galactosylxylose (Gaxilose): a multicentre, open-label, phase IIB-III nonrandomized trial. *J Clin Gastroenterol* 2014;48(1):29-36.
- Gasbarrini A, Corazza GR, Gasbarrini G, Montalto M, et al. Methodology and indications of H2-breath testing in gastrointestinal diseases: the Rome Consensus Conference. *Aliment Pharmacol Ther* 2009;29(Suppl 1):1-49.
- Hovde O, Farup PG. A comparison of diagnostic tests for lactose malabsorption—which one is the best? *BMC Gastroenterol* 2009;9:82.
- WHO Multicentre Growth Reference Study Group. WHO Child Growth Standards: Length/height-for-age, weight-for-age, weight-for-length, weight-for-height and body mass index-for-age: Methods and development. Geneva: World Health Organization, 2006. [Acceso: 7 de octubre de 2016]. Disponible en: [apps.who.int/iris/bitstream/10665/43413/1/924154693X\\_eng.pdf](https://apps.who.int/iris/bitstream/10665/43413/1/924154693X_eng.pdf).
- Heyman MB, Committee on Nutrition. Lactose intolerance in Infants, Children, and Adolescents. *Pediatrics* 2006;118(3):1279-86.
- Kerber M, Oberkanins C, Kriegshäuser G, Kollerits B, et al. Hydrogen breath testing versus LCT genotyping for the diagnosis of lactose intolerance: A matter of age? *Clin Chim Acta* 2007;383(1-2):91-6.
- Carter SL, Attel S. The diagnosis and management of patients with lactose intolerance. *Nurse Pract* 2013;38(7):23-8.
- Simrén M, Stotzer PO. Use and abuse of hydrogen breath tests. *Gut* 2006;55(3):297-303.
- Ghoshal UC. How to Interpret Hydrogen Breath Tests. *J Neurogastroenterol Motil* 2011;17(3):312-7.
- WHO. Chronic diseases and health promotion. STEPwise approach to surveillance (STEPS). [Acceso: 7 de octubre de 2016]. Disponible en: <http://www.who.int/chp/steps/en/>.
- Vilote JL. Lowering the milk lactose content in vivo: potential interests, strategies and physiological consequences. *Reprod Nutr Dev* 2002;42(2):127-32.
- Buchowski MS, Semanya J, Johnson AO. Dietary calcium intake in lactose maldigesting intolerant and tolerant African-American women. *J Am Coll Nutr* 2002;21(1):47-54.
- Savaiano DA, Boushey CJ, McCabe GP. Lactose intolerance symptoms assessed by meta-analysis: a grain of truth that leads to exaggeration. *J Nutr* 2006;136(4):1107-13.
- Kenny P. Dolor abdominal funcional en niños. *Arch Argent Pediatr* 1998;96(5):334-43.
- Barling PM. Lactose tolerance and intolerance in Malaysians. *Int J SME* 2012;6(Suppl 1):S12-23.
- Perino A, Cabras S, Obinu D, Cavalli Sforza L. Lactose intolerance: a non-allergic disorder often managed by allergologists. *Eur Ann Allergy Clin Immunol* 2009;41(1):3-16.
- Schirru E, Corona V, Usai-Satta P, Scarpa M, et al. Decline of lactase activity and c/t-13910 variant in Sardinian childhood. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2007;45(4):503-6.
- Gutiérrez JP, Rivera-Dommarco J, Shamah-Levy T, Villalpando-Hernández S, et al. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2012. Resultados Nacionales. Cuernavaca: Instituto Nacional de Salud Pública, 2012. [Acceso: 7 de octubre de 2016]. Disponible en: <http://ensanut.insp.mx/informes/ENSANUT2012ResultadosNacionales.pdf>.
- Merchant HA, Liu F, Orlu GM, Basit AW. Age-mediated changes in the gastrointestinal tract. *Int J Pharm* 2016 [Epub ahead of print].



# Comparison of an increased waist circumference with a positive hydrogen breath test as a clinical predictor of lactose intolerance

Carlos A. Zapata-Castilleja, M.D.<sup>a</sup>, Fernando F. Montes-Tapia, M.D.<sup>a</sup>,  
Consuelo Treviño-Garza, M.D.<sup>a</sup>, María C. Martínez-Cobos, M.D.<sup>a</sup>,  
Jesús García-Cantú, M.D.<sup>a</sup>, Vincenzo Arenas-Fabbri, M.D.<sup>a</sup>,  
Norma de la O-Escamilla, M.D.<sup>a</sup> and Manuel de la O-Cavazos, M.D.<sup>a</sup>

## ABSTRACT

**Introduction.** Lactose intolerance is a common disease in pediatrics, and its wrong diagnosis will lead to morbidity. The primary objective of this study was to assess the usefulness of an increased waist circumference during the hydrogen breath test as a predictor of lactose intolerance. The secondary objective was to analyze the impact of body mass index, waist circumference measurement, and age on the abdominal distension of patients with lactose intolerance.

**Population and methods.** A total of 138 subjects aged 3 to 15 years were included. They underwent serial measurements of the waist circumference and hydrogen levels in the breath every 30 minutes over 3 hours during the hydrogen breath test.

**Results.** Out of the entire sample, 35 (25.4%) patients had lactose intolerance. An increase of 0.85 cm in waist circumference compared to the baseline waist circumference results in a sensitivity of 88% and a specificity of 85% to predict lactose intolerance (odds ratio: 42.14, 95% confidence interval: 13.08-135.75,  $p \leq 0.001$ ). The body mass index and waist circumference measurement did not affect abdominal distension ( $p =$  not significant); however, age modified the time of distension.

**Conclusions.** A 0.85 cm increase in waist circumference compared to the baseline waist circumference during the hydrogen breath test is a useful parameter for the diagnosis of lactose intolerance in pediatrics. Variations in relation to body mass index and waist circumference did not affect the usefulness of an increased waist circumference, unlike age.

**Key words:** lactose intolerance, waist circumference, diagnosis, exhaled hydrogen breath, child.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2017.eng.148>

**To cite:** Zapata-Castilleja CA, Montes-Tapia FF, Treviño-Garza C, et al. Comparison of an increased waist circumference with a positive hydrogen breath test as a clinical predictor of lactose intolerance. *Arch Argent Pediatr* 2017;115(2):148-154.

## INTRODUCTION

Lactose intolerance (LI) is a condition where there is a deficiency of the intestinal lactase enzyme. Such deficiency makes the lactose reaching the colon to be fermented by bacteria that synthesize short-chain fatty acids (propionic and butyric acids), hydrogen ions, and methane, which are responsible for LI signs and symptoms,<sup>1</sup> including abdominal distension (79%), abdominal pain (47%), diarrhea (45%), nausea and vomiting (10%), and flatulence.<sup>2</sup> Patients with LI and methane-producing intestinal flora may also have constipation.<sup>3</sup>

The prevalence of LI is affected by different variables such as age and race.<sup>4</sup> J. N. Keith et al. reported an LI prevalence of approximately 20%, 10%, and 8% among African Americans, Hispanic Americans, and European Americans, respectively.<sup>5</sup> Data from a child population of Indonesia show a prevalence of lactose malabsorption of 21.3% in children aged 3-5, 57.8% in children aged 6-11, and 73% in children aged 12-14; whereas in the Mexican population, the prevalence of LI has been reported to be 41.7%, 46.4%, and 40.5% in preschool children (3-5 years old), school children (6-12 years old), and adolescents (13-17 years old), respectively,<sup>3</sup> evidencing age-related variations.

There are different, highly sensitive and specific diagnostic methods; however, most are expensive, invasive, or poorly accessible for the general population. For example, the lactose tolerance test involves the oral

a. Department of Pediatrics, Hospital Universitario Dr. José Eleuterio González, Universidad Autónoma de Nuevo León, Monterrey, Mexico.

*E-mail address:*  
Manuel de la O-Cavazos, M.D.:  
[delaoavazos@yahoo.com](mailto:delaoavazos@yahoo.com)

*Funding:*  
This study was financially supported by the Support Program for Scientific and Technological Research of Universidad Autónoma de Nuevo León.

*Conflict of interest:*  
None.

Received: 6-6-2016  
Accepted: 10-6-2016

administration of lactose followed by glycemia determinations. This test has a sensitivity of 94% and a specificity of 96%.

Another method is the determination of enzymatic activities in jejunal biopsy, which offers a sensitivity of 95% and a specificity of 90%.<sup>7</sup> Genotyping of polymorphisms has a sensitivity of 68.5% and a specificity of 92.5%.<sup>8</sup> Recently, a new urine gaxilose test has been introduced, which consists in administering oral gaxilose followed by the determination of the monosaccharide (xylose) in urine.<sup>9,10</sup> Its sensitivity is 90%, and its specificity, 92.8%. Finally, the hydrogen breath test, which is considered the gold standard and is the most commonly used test, has a sensitivity of 90-100% and a specificity of 70-100%.<sup>11,12</sup>

In patients with lactose intolerance, an increase in waist circumference (WC) secondary to lactose intake can be measured with a tape measure and is an accessible, inexpensive, and non-invasive method. Abdominal distension has been reported in the literature as a manifestation of LI in up to 79% of patients;<sup>2</sup> however, no studies have been conducted including quantitative measures to establish a cut-off point for the diagnosis of LI, therefore, establishing a reference value to determine the presence or absence of gastrointestinal disorders, such as LI, is highly relevant. The impact of obesity on abdominal distension is still unknown, so it will be included in the analysis.

## OBJECTIVES

The primary objective of this study was to assess the usefulness of the increase in WC during the hydrogen breath test as a predictor of LI. The secondary objective was to analyze the impact of body mass index (BMI), waist circumference measurement, and age on abdominal distension of patients with lactose intolerance.

## POPULATION AND METHODS

This was an analytical, observational, cross-sectional, comparative study. The sample included 3-15 year-old patients referred to Hospital Universitario Dr. José Eleuterio González in Monterrey, Nuevo León, Mexico, in the period between October 2014 and October 2015 for their study due to gastrointestinal symptoms, including abdominal pain, abdominal distension, constipation, and flatulence. The sample size was estimated based on the formula for a diagnostic test with a bilateral 95% confidence, a bilateral

Z value of 1.96, a 90% expected sensitivity, and a 0.10 precision for sensitivity, which required a minimum of 138 patients. Inclusion criteria were as follows: previously healthy patients, no history of antibiotic therapy in the 2 weeks prior to the test, and fasting for 8 hours. Patients with pulmonary or neurological disease were excluded.

The sample was classified as per the Z-score classification by the World Health Organization (WHO) into underweight, normal weight, overweight, and obesity.<sup>13</sup> Patients were analyzed to establish the impact of nutritional status on abdominal distension.

Parents' informed consent and patients' assent were obtained prior to study initiation. The study was approved by the Ethics Committee of Hospital Universitario Dr. José Eleuterio González.

## Hydrogen breath test

Exhaled hydrogen was determined using the Gastro+ Gastrolyzer<sup>®</sup> equipment (Bedfont Scientific Ltd., Kent, England) as per the manufacturer's protocol. Medical staff instructed patients on how to correctly exhale into the equipment mouthpiece; no patient showed difficulties to follow directions. The youngest patient was 56 months old and provided an adequate sample in the first attempt. Before starting the test, patients were requested to use the toilet to avoid any interruptions during the study due to the urge to urinate. The baseline hydrogen level was obtained before the administration of lactose, estimated at 1 g per kg of body weight diluted at 10% in water at room temperature.<sup>14</sup> Patients remained resting to prevent any variations in hydrogen ion secretion. The concentration of exhaled hydrogen ions was expressed as parts per million (ppm) at baseline and at 30, 60, 90, 120, 150, and 180 minutes.<sup>15,16</sup> Patients remained fasting during the 3 hours of the test, and their only calorie intake was the lactose administered at test initiation. Patients had lunch once the test ended and were, therefore, able to complete all determinations in one visit.

The sample was divided into 2 groups: patients with lactose intolerance, i.e., those who showed an increase of 20 ppm in exhaled hydrogen between the baseline value and any of the 6 determinations made during the test, and patients without lactose intolerance, i.e., those who did not show such increase.<sup>17,18</sup>

### Waist circumference measurement

A trained staff measured the WC using a non-extensible tape measure (Lufkin Executive Thinline 2m/6ft W606Me; Apex Tool Group, LLC, Sparks, MD) with a 0.1 cm precision. These measurements were done at the same time as the hydrogen breath test, one at baseline and then every 30 minutes over 3 hours. Patients were asked to stand with their arms raised up and their abdomen uncovered, and the measurement was taken at the end of a normal exhalation at the midline between the last rib and the iliac crest, according to the international standardized technique.<sup>19</sup> Each measurement was taken 3 times and the average was obtained. WC measurements were taken by staff members who were blinded to the hydrogen breath test.

### Statistical analysis

The analysis was done using the IBM SPSS Statistics software package, version 20 (IBM Corp., Armonk, NY). For descriptive statistics purposes, quantitative outcome measures with a normal distribution were expressed as mean and standard deviation. The  $\chi^2$  test was used for the bivariate analysis of categorical outcome measures, and Student's t test was used for independent samples. The analysis of variance (ANOVA) or the Kruskal Wallis H test were used to compare two or more groups. The Friedman test was used to compare the course of each group based on hydrogen ion determinations and WC measurements. The Receiver Operating Characteristic (ROC) curve was used to establish the cut-off value for the

increase in WC. The odds ratio (OR) was used to estimate the ratio of the association between positive/negative hydrogen breath tests and the increase or not in WC at 120 minutes (95% confidence interval [CI]). A value of  $p < 0.05$  was considered statistically significant.

### RESULTS

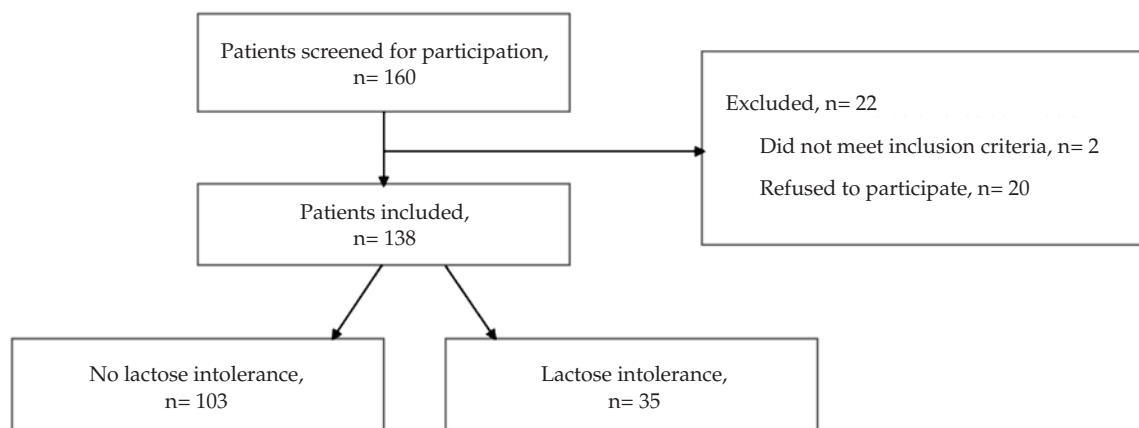
A total of 160 patients were assessed; 22 were excluded (*Figure 1*). One hundred and thirty-eight patients were included and completed the study; of these, 103 (74.6%) were included in the group without LI, and 35 (25.4%), in the group with LI based on their result on the hydrogen breath test (*Figure 1*). Demographic characteristics are described in *Table 1*.

### Increase in the waist circumference measurement of patients with lactose intolerance versus those without lactose intolerance

Patients with lactose intolerance showed the greatest increase in hydrogen level at 120 minutes (*Figure 2*), which was consistent with the peak increase in WC, also observed at 120 minutes (*Figure 3*).

In relation to the increase in WC, a cut-off value was established at 0.85 cm from baseline WC to WC at 120 minutes, and the test showed a sensitivity of 88% and a specificity of 85%, with an area under the ROC curve of 0.922, and a  $p \leq 0.001$  (*Figure 4*). The positive and negative predictive values were 64% and 93%, respectively. The OR was 42.14, with a 95% CI of 13.08-135.75. The increase in WC ranged between 0.0 cm and 3 cm.

FIGURE 1. Flow chart of study patients



In the analysis by age group, cut-off points were different from those observed in the general population, which showed statistically significant differences. Cut-off points are described in Table 2.

**Prevalence of lactose intolerance by age group**

Children were classified into 3 groups to establish LI prevalence based on age groups: in the 3-5-year-old group, it was 9.3% (5); in the 6-12-year-old group, 37.3% (25); and in the > 12-year-old group, 29.4% (5). A statistically significant difference was observed among groups ( $p < 0.002$ ).

The mean age of patients without LI was  $7.11 \pm 3.43$  years old whereas in the group with LI it was  $9.03 \pm 3.12$  years old, with a statistically significant difference ( $p < 0.004$ ) and an age range between 4.8 and 15.3 years old.

**Lactose intolerance and waist circumference**

It is unknown whether the panniculus adiposus influences abdominal distension. To analyze this outcome measure, 3 groups were studied based on their WC: in the group with a WC of 40-60 cm, 54.3% (19) had LI; in the group

TABLE 1. Demographic characteristics of both study groups

	N (138)	Without lactose intolerance (n= 103)	Lactose intolerance (n= 35)	p
Age (a)	7.59 ± 3.44	7.11 ± 3.43	9.03 ± 3.12	0.004
Male, n (%)	61 (44.2)	42 (40.8)	19 (54.3)	NS
Female, n (%)	77 (55.7)	61 (59.2)	16 (45.7)	NS
Weight (kg)	31.02 ± 18.67	29.92 ± 19.22	34.26 ± 16.79	NS
Height (m)	1.24 ± 0.20	1.22 ± 0.20	1.29 ± 0.19	NS
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	18.40 ± 5.08	18.14 ± 5.22	19.18 ± 4.61	NS

Data are expressed as mean ± standard deviation (SD).

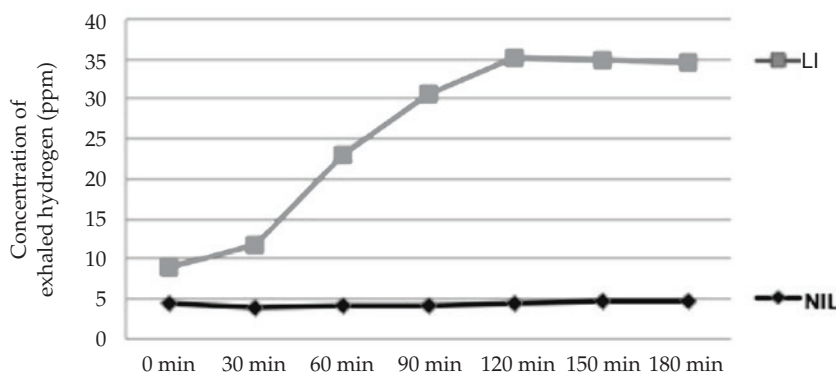
NS: not significant; BMI: body mass index.

TABLE 2. Results of the Receiver Operating Characteristic curve analysis in the total population and by age group

Age group	n	Increase in WC (cm)	Time (minutes)	Sensitivity (%)	Specificity (%)	Area under the ROC curve	p
Total population	138	0.85	120	88	85	0.922	< 0.001
3-5 years old	81	1.25	180	80	100	0.903	0.001
6-12 years old	33	0.85	120	88	88	0.912	< 0.001
> 12 years old	24	0.95	60	100	75	0.933	0.006

WC: waist circumference; cm: centimeters; ROC: Receiver Operating Characteristic.

FIGURE 2. Mean concentrations of exhaled hydrogen ions (parts per million) in the group with lactose intolerance (n= 35) and in the group without lactose intolerance (n= 103)



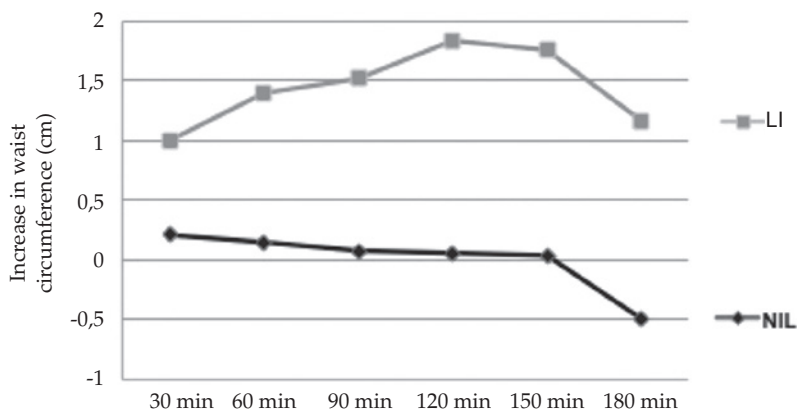
LI: lactose intolerance; ppm: parts per million; NIL: without lactose intolerance.

with a WC of 60.01-80 cm, 34.3% (12) had LI; and in the group with WC above 80.01 cm, 11.4% (4) had LI. No statistically significant differences were observed among groups ( $p =$  not significant).

**Lactose intolerance and nutritional status**

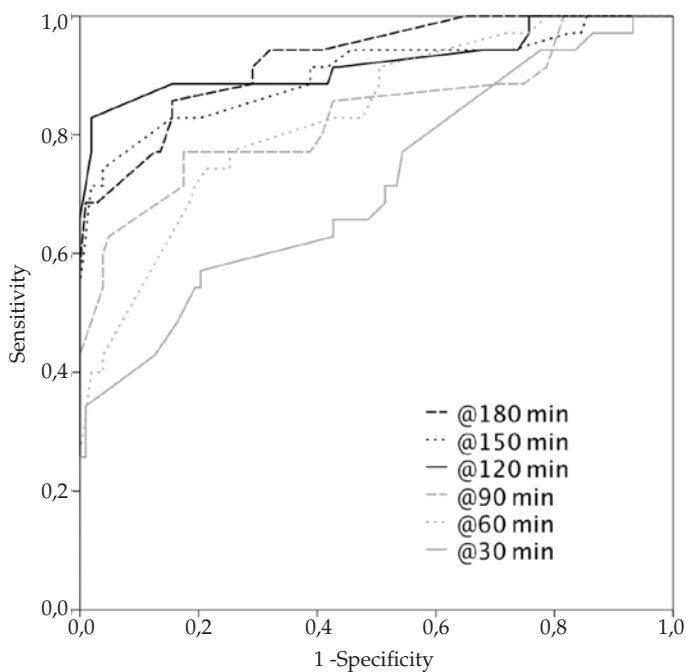
Four groups were analyzed based on their Z-score to assess the impact that overweight and obesity may have on abdominal distension in the

FIGURE 3. Mean increase in waist circumference (cm) during the hydrogen breath test in the group with lactose intolerance (n= 35) and in the group without lactose intolerance (n= 103)



LI: lactose intolerance; ppm: parts per million; NIL: without lactose intolerance.

FIGURE 4. Receiver Operating Characteristic curve for the determination of cut-off points for the increase in waist circumference



An increase of 0.85 cm at 120 minutes showed a sensitivity of 88% and a specificity of 85%. Min: minutes.



studied population: 2.85% (1) of patients were underweight, 60% (21) had a normal weight, 22.8% (8) were overweight, and 14.28% (5) were obese. No significant differences were found ( $p =$  not significant).

## DISCUSSION

Making a timely diagnosis of LI is greatly important because this is a common condition in pediatrics and its wrong diagnosis will pose nutritional and psychological consequences.<sup>20,21</sup> For this reason, there are, at present, several diagnostic methods that offer an adequate sensitivity and specificity. However, these methods may be costly, poorly accessible, or invasive, limiting their use in pediatrics.<sup>22,23</sup> Hence the importance of having a clinical indicator for the diagnosis of LI in a simple, inexpensive, and accessible manner.

In our study, the LI prevalence was higher (37.3%) in the group of patients aged 6-12 years; but such behavior was not observed in the child population of Indonesia, where the highest prevalence (73%) was observed at 12-14 years old,<sup>24</sup> or in the child population of China, where the highest prevalence (33,1%) was observed in the 7-8-year-old group.<sup>6,24</sup> To account for such differences, it has been previously described that lactase activity varies among geographic locations and populations around the world. Some studies have suggested that the heterozygous genetic polymorphism may be a determining factor for an individual's tolerance or intolerance to lactose. Family studies have even suggested that LI is inherited as an autosomal recessive trait.<sup>25</sup> Meanwhile, in a child population of Mexico, the higher prevalence was observed in the group aged 6-12 years, in 46.4% (4) of participants; i.e., the same behavior as in our sample.<sup>3</sup>

The mean age in the group of patients with LI was older compared to the group without LI; such difference was statistically significant. This finding is similar to what has been reported in the literature, where a clear increase has been observed in LI prevalence as patients grow old.<sup>26</sup>

In this study, an increase of 0.85 cm in WC during the hydrogen breath test was found to be sensitive and specific for the diagnosis of LI, but there are no previous data to compare these results.

In our study population, abdominal distension was a more common sign in patients with LI compared to those without LI; the latter also showed an increase in WC, probably secondary to the volume of administered fluids.

In Mexico, the prevalence of overweight and obesity in children younger than 5 years is 9.7%. The combined prevalence of these disorders is 34.4% in the school age population (5-11 years old), and 35% among adolescents (12-19 years old).<sup>27</sup> Obese patients have a thicker panniculus adiposus, so the potential impact it may have on distension was analyzed. It was observed that BMI and/or WC did not have a significant impact on the size of abdominal distension when comparing patients with and without LI.

The population was divided into 3 age groups (3-5 years, 6-12 years, and older than 12 years) to determine if there was a difference in the increase in WC related to age. Such analysis showed that age did not have a significant impact on the size of the increase in WC; however, a statistically significant difference was observed in relation to the moment at which the most effective cut-off points for increase in WC were found in each group. The highest increase in WC was observed late (180 minutes) in the patients from the 3-5-year-old group.

On the contrary, patients older than 12 years old showed an early peak (60 minutes). Similarly to what has been observed in the general population, the most effective cut-off point in the 6-12-year-old group also occurred at 120 minutes.

Such behavior describing an earlier occurrence of the maximum increase in WC as age increases (3-5 years old: 180 minutes; 6-12 years old: 120 minutes; and < 12 years old: 60 minutes) suggests that the cause may lie in already known factors, such as differences in the amount of bacteria in the gastrointestinal tract according to age<sup>28</sup> and the reduction in lactase activity, also related to age.<sup>6</sup>

A weakness of this study is that patients whose flora did not produce hydrogen ions were not included, so further research is needed including the determination of methane. In addition, the sample size is small, especially once it is subdivided into age groups. However, it is worth mentioning that this study focused on assessing the differences in the increase in WC during the hydrogen breath test in pediatric patients with LI, and it is the only study that has assessed the effectiveness of using this sign as a clinical predictor.

## CONCLUSION

A 0.85 cm increase in WC from baseline to 120 min in the hydrogen breath test is an accessible, non-invasive sign that may be implemented as a clinical predictor in children with suspected LI,

whose nutritional status and waist circumference do not modify the usefulness of the increase in WC and whose age only affects the time of onset.

### Acknowledgments

The authors would like to thank M. C. Neri Alejandro Álvarez-Villalobos, M.D., for his help with the statistical analysis, and Sergio Lozano, M.D., for his help with the translation, and also to our patients and their parents for agreeing to participate in the study. ■

### REFERENCES

1. He T, Venema K, Priebe MG, Welling GW, et al. The role of colonic metabolism in lactose intolerance. *Eur J Clin Invest* 2008;38(8):541-7.
2. Zahid A, Shaukat A, Mahmood KT. Lactose Intolerance. *J Biomed Sci and Res* 2010;2(4):290-4.
3. Moran S, Mina A, Duque X, Anaya S, et al. Prevalence of Lactose Malabsorption in Mexican Children: Importance of Measuring Methane in Expired Air. *Arch Med Res* 2013;44(4):291-5.
4. Wilt TJ, Shaukat A, Shamliyan T, Taylor BC, et al. Lactose intolerance and health. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality, 2010. [Accessed on: October 7<sup>th</sup>, 2016]. Available at: <http://www.ahrq.gov/sites/default/files/wysiwyg/research/findings/evidence-based-reports/lactint-evidence-report.pdf>.
5. Keith JN, Nicholls J, Reed A, Kafer K, et al. The Prevalence of Self-reported Lactose Intolerance and the Consumption of Dairy Foods Among African American Adults Are Less Than Expected. *J Natl Med Assoc* 2011;103(1):36-45.
6. Hegar B, Widodo A. Lactose intolerance in Indonesian children. *Asia Pac J Clin Nutr* 2015;24(Suppl 1):S31-40.
7. Mattar R, de Campos Mazo DF, Carrilho FJ. Lactose intolerance: diagnosis, genetic, and clinical factors. *Clin Exp Gastroenterol* 2012;5:113-21.
8. Nilsson TK, Olsson LA. Simultaneous genotyping of the three lactose tolerance-linked polymorphisms LCT -13907C>G, LCT -13910C>T and LCT -13915T>G with Pyrosequencing technology. *Clin Chem Lab Med* 2008;46(1):80-4.
9. Hermida C, Guerra P, Martínez-Costa OH, Sánchez V, et al. Phase I and phase IB clinical trials for the noninvasive evaluation of intestinal lactase with 4-galactosylxylose (gaxilose). *J Clin Gastroenterol* 2013;47(6):501-8.
10. Aragón JJ, Hermida C, Martínez-Costa OH, Sánchez V, et al. Noninvasive diagnosis of hypolactasia with 4-Galactosylxylose (Gaxilose): a multicentre, open-label, phase IIB-III nonrandomized trial. *J Clin Gastroenterol* 2014;48(1):29-36.
11. Gasbarrini A, Corazza GR, Gasbarrini G, Montalto M, et al. Methodology and indications of H2-breath testing in gastrointestinal diseases: the Rome Consensus Conference. *Aliment Pharmacol Ther* 2009;29(Suppl 1):1-49.
12. Hovde O, Farup PG. A comparison of diagnostic tests for lactose malabsorption—which one is the best? *BMC Gastroenterol* 2009;9:82.
13. WHO Multicentre Growth Reference Study Group. WHO Child Growth Standards: Length/height-for-age, weight-for-age, weight-for-length, weight-for-height and body mass index-for-age: Methods and development. Geneva: World Health Organization, 2006. [Accessed on: October 7<sup>th</sup>, 2016]. Available at: [apps.who.int/iris/bitstream/10665/43413/1/924154693X\\_eng.pdf](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/43413/1/924154693X_eng.pdf).
14. Heyman MB, Committee on Nutrition. Lactose intolerance in Infants, Children, and Adolescents. *Pediatrics* 2006;118(3):1279-86.
15. Kerber M, Oberkanins C, Kriegshäuser G, Kollerits B, et al. Hydrogen breath testing versus LCT genotyping for the diagnosis of lactose intolerance: A matter of age? *Clin Chim Acta* 2007;383(1-2):91-6.
16. Carter SL, Attel S. The diagnosis and management of patients with lactose-intolerance. *Nurse Pract* 2013;38(7):23-8.
17. Simrén M, Stotzer PO. Use and abuse of hydrogen breath tests. *Gut* 2006;55(3):297-303.
18. Ghoshal UC. How to Interpret Hydrogen Breath Tests. *J Neurogastroenterol Motil* 2011;17(3):312-7.
19. WHO. Chronic diseases and health promotion. STEPwise approach to surveillance (STEPS). [Accessed on: October 7<sup>th</sup>, 2016]. Available at: <http://www.who.int/chp/steps/en/>.
20. Vilotte JL. Lowering the milk lactose content in vivo: potential interests, strategies and physiological consequences. *Reprod Nutr Dev* 2002;42(2):127-32.
21. Buchowski MS, Semanya J, Johnson AO. Dietary calcium intake in lactose maldigesting intolerant and tolerant African-American women. *J Am Coll Nutr* 2002;21(1):47-54.
22. Savaiano DA, Boushey CJ, McCabe GP. Lactose intolerance symptoms assessed by meta-analysis: a grain of truth that leads to exaggeration. *J Nutr* 2006;136(4):1107-13.
23. Kenny P. Dolor abdominal funcional en niños. *Arch Argent Pediatr* 1998;96(5):334-43.
24. Barling PM. Lactose tolerance and intolerance in Malaysians. *IejSME* 2012;6(Suppl 1):S12-23.
25. Perino A, Cabras S, Obinu D, Cavalli Sforza L. Lactose intolerance: a non-allergic disorder often managed by allergologists. *Eur Ann Allergy Clin Immunol* 2009;41(1):3-16.
26. Schirru E, Corona V, Usai-Satta P, Scarpa M, et al. Decline of lactase activity and c/t-13910 variant in Sardinian childhood. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2007;45(4):503-6.
27. Gutiérrez JP, Rivera-Dommarco J, Shamah-Levy T, Villalpando-Hernández S, et al. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2012. Resultados Nacionales. Cuernavaca: Instituto Nacional de Salud Pública, 2012. [Accessed on: October 7<sup>th</sup>, 2016]. Available at: <http://ensanut.insp.mx/informes/ENSANUT2012ResultadosNacionales.pdf>.
28. Merchant HA, Liu F, Orlu GM, Basit AW. Age-mediated changes in the gastrointestinal tract. *Int J Pharm* 2016. Oct 30;512(2):382-395.

# Factores de riesgo asociados al consumo de tabaco, alcohol y otras drogas en adolescentes escolarizados de tres ciudades de Argentina

*Risk factors associated with tobacco, alcohol and drug use among adolescents attending secondary school in three cities from Argentina*

Dra. Paola Morello<sup>a</sup>, Lic. Adriana Pérez<sup>a</sup>, Lic. Lorena Peña<sup>a</sup>, Dra. Sandra N. Braun<sup>a</sup>, Inv. Christy Kollath-Cattano<sup>b</sup>, Inv. James F. Thrasher<sup>b</sup>, Dr. James Sargent<sup>c</sup> y Dr. Raúl Mejía<sup>a</sup>

## RESUMEN

El consumo de tabaco, alcohol y otras drogas comienza a temprana edad. Es importante identificar los factores de riesgo asociados al inicio. En 2014, se encuestaron estudiantes de primer año del secundario en Buenos Aires, Córdoba y Tucumán. Respondieron 3172 alumnos (42% de mujeres); edad media de 12,8 años. El 10% había fumado; el 32% había consumido alcohol; el 17% había tenido consumo excesivo durante el último mes, y 8% había consumido, al menos, una droga ilícita en su vida. El índice de búsqueda de emociones alto se asoció al consumo de tabaco (OR 4,25; IC 95%: 2,2-8,1), alcohol (OR 5,56; IC 95%: 3,73-8,31) y marihuana/paco/cocaína (OR 11,73; IC 95%: 5,81-23,69). Tener amigos que consumían tabaco/alcohol se asoció al consumo de tabaco (OR 12,6; IC 95%: 7,8-20,5) y alcohol (OR 5,17; IC 95%: 4,15-6,40). Tener padres que imponían pocas restricciones en el uso de medios se asoció al consumo de tabaco (OR 3,7; IC 95%: 2,1-6,5) y percibir un bajo control y soporte parental (OR 3,02; IC 95%: 1,40-6,52) se asoció al consumo de marihuana/paco/cocaína.

**Palabras clave:** tabaco, alcohol, drogas ilícitas, adolescente, Argentina.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2017.155>

Texto completo en inglés: <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2017.eng.155>

**Cómo citar:** Morello P, Pérez A, Peña L, et al. Factores de riesgo asociados al consumo de tabaco, alcohol y otras drogas en adolescentes escolarizados de tres ciudades de Argentina. *Arch Argent Pediatr* 2017;115(2):155-159.

- Centro de Estudio de Estado y Sociedad (CEDES). Ciudad Autónoma de Buenos Aires (CABA), Argentina.
- Escuela de Salud Pública Arnold, Universidad de Carolina del Sur, Estados Unidos.
- Departamento de Pediatría, Escuela de Medicina de Geisel en Dartmouth, Estados Unidos.

**Correspondencia:** Dra. Paola Morello, [paolamorello@hotmail.com](mailto:paolamorello@hotmail.com)

**Financiamiento:** Este estudio fue financiado por el subsidio "Tobacco and movies in Latin America", Fogarty International Center at NIH (grant R01 TW009274-01).

**Conflicto de intereses:** Ninguno que declarar.

Recibido: 14-3-2016  
Aceptado: 22-8-2016

## INTRODUCCIÓN

El consumo de tabaco, alcohol y otras drogas es muy prevalente en la adolescencia.<sup>1-4</sup> Contar con información actualizada sobre el consumo de tabaco, alcohol y otras drogas durante la adolescencia temprana y sobre los factores sociales y personales asociados puede ser de utilidad para el desarrollo de políticas públicas destinadas a prevenir el consumo de estas sustancias en nuestro país.

El objetivo de esta investigación fue determinar los factores asociados al inicio del consumo de tabaco, alcohol, marihuana y paco o cocaína en adolescentes tempranos de tres ciudades de Argentina.

## POBLACIÓN Y MÉTODOS

Como parte de un estudio realizado en Argentina y México cuyo objetivo era evaluar la exposición de los jóvenes a escenas de tabaco y alcohol en las películas y su relación con el consumo de tabaco, alcohol y otras drogas, se llevó a cabo una encuesta en estudiantes de primer año del secundario.<sup>5-7</sup> Entre mayo y junio de 2014, alumnos de 33 escuelas públicas y privadas de Buenos Aires, ciudad de Córdoba y San Miguel de Tucumán respondieron en horario de clase una encuesta anónima autoadministrada.

El cuestionario incluyó preguntas sobre aspectos sociodemográficos, personales, desempeño escolar, consumo de tabaco en familiares y amigos, estilos parentales, acceso y restricciones al uso de medios (computadora, televisión, etc.), consumo de tabaco, alcohol, marihuana y paco o cocaína. Las variables predictivas evaluadas incluyeron sexo, edad, máximo nivel educativo de cualquiera de los padres ( $\leq 7$ , 8-12,  $> 12$  años de educación formal), tipo de establecimiento educativo (público o privado), repitencia, convivientes fumadores, consumo de tabaco y alcohol entre los amigos.

Además, se incluyó un índice de “búsqueda de emociones”, que reflejaba el deseo de experiencias novedosas, y un índice de “estilos parentales” para cada uno de los padres, que evaluaba la percepción de los adolescentes acerca del control y soporte emocional parental. Se creó un índice de “acceso a los medios de comunicación” basado en poseer televisión, DVD o *Blu-ray*, tableta, computadora, consola para videojuegos o celular, y un índice de “reglas parentales de uso de medios”. Estos índices fueron utilizados por primera vez en Argentina. Se calculó el alfa de Cronbach para medir su fiabilidad y fue de 0,79, 0,74, 0,61 y 0,62, respectivamente. Una descripción detallada de la metodología y parte de los resultados ya han sido publicados.<sup>5-7</sup>

Para el análisis, se efectuó una regresión logística multinivel y se estimaron los *odds ratios* (OR) con sus respectivos intervalos de confianza del 95% ajustados para cada consumo. Todos los análisis se efectuaron utilizando Stata V.13.0 (Stata Corp, College Station, TX, USA).

## RESULTADOS

De los 3826 alumnos elegibles, 3172 (83%) completaron la encuesta. La *Tabla 1* muestra las características sociodemográficas y personales de los participantes según su ciudad de residencia. La edad media de los participantes fue de 12,8 años. En los 30 días previos a la encuesta, el 10% de los alumnos había fumado, el 32% había consumido alcohol, el 17% había tenido un episodio de consumo excesivo de alcohol y el 8% había consumido tabaco y alcohol. Además, el 8% refirió haber consumido, al menos, alguna droga ilícita en su vida. La *Tabla 2* describe el consumo de tabaco, alcohol y otras drogas (marihuana, cocaína o paco) por sexo y ciudad de residencia. Tener amigos fumadores (OR 12,6; IC 95%: 7,8-20,5), un índice de búsqueda de emociones alto (OR 4,25; IC 95%: 2,2-8,1) y padres que imponían pocas restricciones en el uso de medios (OR 3,7; IC 95%: 2,1-6,5) fueron las variables más importantes relacionadas con el consumo de tabaco. Tener un índice de

TABLA 1. Características de los participantes por ciudad

	Buenos Aires n= 1664 n (%)	Córdoba n= 983 n (%)	Tucumán n= 525 n (%)	Total n= 3172 n (%)
<b>Características sociodemográficas</b>				
Mujer	627 (37,9)	396 (40,6)	312 (59,9)	1335 (42,4)
Edad (años)				
≤ 12	123 (7,4)	739 (75,3)	479 (91,2)	1341 (42,3)
13-14	1353 (81,4)	229 (23,3)	44 (8,4)	1626 (51,3)
≥ 15	186 (11,2)	14 (1,4)	2 (0,4)	202 (6,4)
Máximo nivel educativo de los padres				
Primaria completa o incompleta	135 (9,0)	64 (7,6)	15 (3,3)	214 (7,7)
Secundaria completa o incompleta	699 (46,6)	447 (53,3)	143 (31,2)	1289 (46,1)
Terciario incompleto o más	665 (44,4)	327 (39,0)	300 (65,5)	1292 (46,2)
Trabaja por pago	137 (8,3)	86 (8,9)	28 (5,4)	251 (8,0)
Asiste a escuela pública	1551 (93,2)	515 (52,4)	93 (17,7)	2159 (68,1)
<b>Influencias sociales</b>				
Algún amigo fumador	800 (48,3)	400 (41,0)	150 (28,6)	1350 (42,8)
Algún conviviente fumador	842 (51,0)	626 (64,3)	283 (54,1)	1751 (55,6)
Algún amigo bebedor	986 (59,7)	449 (46,0)	229 (43,7)	1664 (52,8)
<b>Características personales</b>				
Repitente	517 (31,3)	211 (21,6)	39 (7,5)	767 (24,4)
Índice de búsqueda de emociones (0-1)*	0,56 (0,27)	0,54 (0,26)	0,55 (0,26)	0,55 (0,27)
Índice de estilos parentales (0-1)*	0,72 (0,19)	0,77 (0,19)	0,78 (0,18)	0,75 (0,19)
Índice de reglas parentales de uso de medios (0-1)*	0,30 (0,31)	0,45 (0,32)	0,52 (0,32)	0,38 (0,33)
Índice de acceso a medios de comunicación (0-1)*	0,71 (0,22)	0,61 (0,25)	0,67 (0,23)	0,67 (0,24)
Acceso a internet en la habitación	1442 (88,0)	691 (72,0)	431 (83,9)	2564 (82,4)
Tiene teléfono celular	1399 (85,1)	791 (81,5)	471 (90,6)	2661 (84,9)
Tiene televisión en la habitación	1439 (87,5)	810 (83,3)	456 (87,5)	2705 (86,2)
Tiene DVD en la habitación	952 (58,2)	458 (47,5)	262 (50,6)	1672 (53,6)
Tiene computadora propia	1324 (80,9)	555 (57,5)	331 (63,9)	2210 (70,8)
Tiene tableta	548 (33,5)	267 (27,8)	201 (38,7)	1016 (32,6)

\* Media (desvío estándar).



búsqueda de emociones alto (OR 5,56; IC 95%: 3,73-8,31) y amigos que bebían (OR 5,17; IC 95%: 4,15-6,40) fueron las variables más importantes relacionadas con el consumo de alcohol, y tener un índice de búsqueda de emociones alto (OR 11,73; IC 95%: 5,81-23,69) y bajo control y soporte parental (OR 3,02; IC 95%: 1,40-6,52) fueron las variables más importantes relacionadas con el consumo de marihuana, paco o cocaína. La *Figura 1* muestra los resultados del análisis multivariado y se ordenan los OR ajustados por la magnitud de su efecto en el consumo de cada sustancia.

## DISCUSIÓN

En esta población de adolescentes tempranos, la prevalencia de consumo de tabaco, alcohol y otras drogas fue menor a la encontrada en encuestas nacionales recientes y fue dispar en las distintas ciudades encuestadas.<sup>2,3,4</sup> Los factores de riesgo que mostraron mayor asociación con el consumo de tabaco y alcohol fueron tener mejores amigos fumadores o bebedores y tener un índice de búsqueda de emociones alto. Para el consumo de drogas ilícitas, tener un índice de búsqueda de emociones alto y tener un bajo control y soporte parental fueron los factores de riesgo más importantes.

La diferencia en la prevalencia de consumo con las encuestas nacionales podría explicarse por la menor edad de los alumnos de este estudio, particularmente en Tucumán, donde el 90% de los alumnos tenía menos de 12 años. Sin embargo, el

27% de los encuestados era susceptible a fumar en el próximo año, por lo cual es probable que el consumo se incremente a medida que aumenta la edad de la población.<sup>8</sup> En el caso del alcohol, el 24% de los participantes se consideró susceptible a beber en el próximo año. En cuanto a otras drogas, la diferencia podría explicarse no solo por la menor edad de los participantes, sino también porque la encuesta nacional incluyó bebidas energizantes, solventes, psicofármacos y otros compuestos en la definición de "otras drogas".<sup>4</sup> La diferencia en la prevalencia en las distintas ciudades se explica por la diferencia en la estructura de la muestra, tal como se observa en la *Tabla 1*.

En varios países, los jóvenes con amigos fumadores tienen más riesgo de comenzar a fumar y de fumar más que aquellos cuyos amigos no fuman.<sup>9</sup> Nuestro estudio también muestra que tener amigos que fuman se asocia significativamente con el consumo. Tener amigos que beben también se asocia de manera significativa con el consumo de alcohol. Los adolescentes que tienden a buscar sensaciones novedosas, ya sea por su personalidad o por estar expuestos a películas o juegos que motivan estas sensaciones, presentan mayor riesgo de consumo de sustancias.<sup>10,11</sup> La percepción de los adolescentes con respecto al balance que existe entre el control (presencia de reglas) y el apoyo emocional parental es importante. La presencia de reglas es un factor protector tanto para el inicio en el consumo de tabaco como para el consumo

TABLA 2. Prevalencia del consumo de tabaco, alcohol y drogas ilícitas por ciudad

	Buenos Aires		Córdoba		Tucumán		Total	
	Mujeres n %	Varones n %	Mujeres n %	Varones n %	Mujeres n %	Varones n %	n %	n %
<b>Tabaco</b>								
Nunca fumó	431 (68,7)	792 (77,0)	329 (83,3)	475 (82,0)	271 (86,9)	188 (90,0)	2486 (78,9)	
Susceptible a fumar*	138 (32,2)	211 (26,8)	97 (29,5)	121 (25,5)	59 (21,8)	30 (16,0)	656 (26,5)	
Fumador actual	99 (15,8)	113 (11,0)	34 (8,6)	48 (8,3)	10 (3,2)	10 (4,8)	314 (10,0)	
<b>Alcohol</b>								
Nunca bebió	208 (33,2)	334 (32,5)	171 (43,2)	211 (36,4)	128 (41)	80 (38,3)	1132 (35,9)	
Susceptible a beber*	46 (22,2)	99 (29,8)	44 (25,7)	35 (16,6)	25 (19,7)	16 (20)	265 (23,5)	
Bebedor actual	239 (38,1)	345 (33,5)	106 (26,8)	189 (32,6)	75 (24)	63 (30,1)	1017 (32,3)	
Consumo episódico excesivo	170 (27,2)	222 (21,7)	49 (12,4)	61 (10,6)	25 (8,1)	13 (6,2)	540 (17,2)	
<b>Drogas ilícitas</b>								
Alguna vez probó marihuana	63 (10,1)	130 (12,7)	12 (3,0)	34 (5,9)	2 (0,6)	0 (0)	241 (7,7)	
Alguna vez probó cocaína o paco	12 (1,9)	28 (2,7)	5 (1,3)	12 (2,1)	1 (0,3)	2 (1,0)	60 (1,9)	
Alguna vez probó marihuana, cocaína o paco	64 (10,2)	136 (13,2)	13 (3,3)	40 (6,9)	3 (1,0)	2 (1,0)	258 (8,2)	

\* Calculado entre no fumadores y no bebedores, respectivamente.



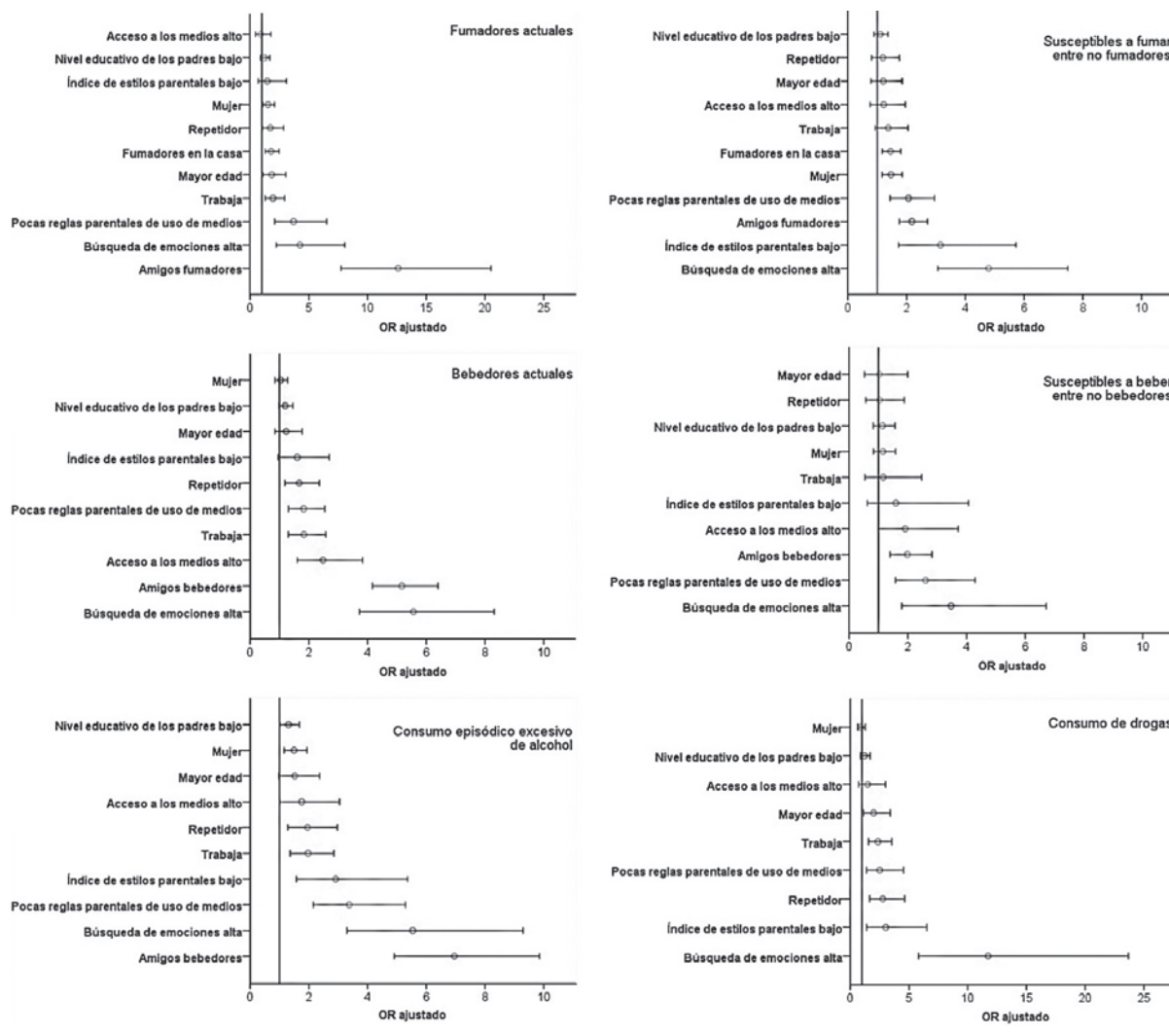
episódico excesivo de alcohol.<sup>12,13</sup> En países anglosajones, las restricciones impuestas por los padres en el acceso a películas y videojuegos prohibidos para menores disminuye el consumo de sustancias en sus hijos.<sup>14</sup> La importancia del control parental en el acceso a los medios en esta población ya ha sido publicada.<sup>5</sup>

Este estudio presenta algunas limitaciones: la muestra no fue probabilística; incluyó solamente adolescentes escolarizados. En el cuestionario, se utilizaron índices originalmente desarrollados en países de habla inglesa y no se indagó sobre el consumo de alcohol y drogas en amigos y familiares. Sin embargo, según el Censo

Nacional de Población, Hogares y Viviendas 2010 publicado por el Instituto Nacional de Estadística y Censos (INDEC) en 2012, las tres provincias participantes representan el 37% de la población nacional y se seleccionaron escuelas públicas y escuelas privadas para tener una representación de diversos estratos socioeconómicos.

A pesar de las limitaciones, los resultados de esta encuesta aportan información sobre variables socioeconómicas, culturales y personales que funcionarían como factores predictores del consumo de sustancias entre los adolescentes tempranos de Argentina. Además, se incorporan factores de riesgo novedosos para nuestro medio,

FIGURA 1: OR ajustados para consumo de tabaco, alcohol y drogas. En cada gráfico se muestran los OR ajustados y sus intervalos de confianza del 95%, ordenados por magnitud, permitiendo la comparación de los factores de riesgo



como son la “búsqueda de emociones”, los “estilos parentales”, la “accesibilidad a los medios de comunicación”, sobre los cuales no existen estudios publicados en nuestro país.

Los resultados de este estudio muestran asociaciones que deberán ser analizadas con estudios adicionales que permitan explicar la relación temporal entre los factores predictores identificados y el inicio y progresión del consumo de estas sustancias en los adolescentes tempranos. Debido a las diferencias en el consumo que se observaron entre las distintas ciudades, sería importante poder implementar estudios que permitieran analizar razones de estas diferencias.

Con estos resultados en mente, los pediatras deberían aprovechar la consulta para detectar a los adolescentes con un alto índice de búsqueda de emociones y a aquellos cuyos amigos son fumadores. Además, podrían ayudar a la prevención del consumo aconsejando a los padres estrategias efectivas para supervisar el uso de los medios por parte de sus hijos.

## CONCLUSIÓN

La búsqueda de emociones, el consumo de tabaco y alcohol en los amigos cercanos y el (menor o bajo) control parental se asociaron con el inicio del consumo de tabaco, alcohol y marihuana o paco en esta población de adolescentes tempranos. ■

## Agradecimientos

Agradecemos a los investigadores del Instituto de Salud Pública de México: Dra. Edna Arrillo Santillán, Inti Barrientos y Lic. Rosaura Pérez Hernández por su colaboración en el diseño de la encuesta y sus comentarios sobre el manuscrito. Agradecemos a la Lic. Silvia Hernández del Ministerio de Educación de la Ciudad de Buenos Aires, al Dr. Carlos Dalmiro Paz y Liliana Avaca del Ministerio de Educación de Córdoba y a la Dra. Cristina Orellana del Programa Provincial de Control del Tabaco de Tucumán por su apoyo en la implementación de las encuestas.

## REFERENCIAS

- Johnston LD, O'Malley PM, Bachman JG, Schulenberg JE. Monitoring the Future national survey results on drug use, 1975–2012: Secondary school students. Ann Arbor: Institute for Social Research, The University of Michigan, 2013. [Consulta: 10 de julio de 2015]. Disponible en: [http://www.monitoringthefuture.org/pubs/monographs/mtf-vol1\\_2012.pdf](http://www.monitoringthefuture.org/pubs/monographs/mtf-vol1_2012.pdf).
- Argentina. Ministerio de Salud de la Nación. Encuesta Mundial de Tabaquismo en jóvenes (EMTJ). Argentina 2012. [Consulta: 10 de julio de 2015]. Disponible en: [http://www.msal.gob.ar/ent/images/stories/vigilancia/pdf/2014-03\\_informe-gyts-jovenes.pdf](http://www.msal.gob.ar/ent/images/stories/vigilancia/pdf/2014-03_informe-gyts-jovenes.pdf).
- Argentina. Ministerio de Salud de la Nación. Segunda Encuesta Mundial de Salud Escolar (EMSE). Argentina: 2012. [Consulta: 10 de julio de 2015]. Disponible en: [http://www.msal.gob.ar/ent/images/stories/vigilancia/pdf/2014-09\\_informe-EMSE-2012.pdf](http://www.msal.gob.ar/ent/images/stories/vigilancia/pdf/2014-09_informe-EMSE-2012.pdf).
- SEDRONAR. Sexto Estudio Nacional sobre consumo de sustancia psicoactivas en Estudiantes de Enseñanza Media 2014. Boletín N.º1 Patronos y magnitud del consumo: diagnóstico a nivel país. Buenos Aires: Secretaría de Programación para la Prevención de la Drogadicción y la Lucha contra el Narcotráfico, 2014. [Consulta: 24 de agosto de 2016]. Disponible en: <http://scripts.minplan.gob.ar/octopus/archivos.php?file=4121>.
- Mejía R, Pérez A, Peña L, Morillo P, et al. Parental Restriction of Mature-rated Media and Its Association With Substance Use Among Argentinean Adolescents. *Acad Pediatr* 2016;16(3):282-9.
- Mejía R, Pérez A, Abad-Vivero E, Kollath-Cattano C, et al. Exposure to Alcohol Use in Motion Pictures and Teen Drinking in Latin America. *Alcohol Clin Exp Res* 2016;40(3):631-7.
- Braun S, Kollath-Cattano C, Barrientos I, Mejía R, et al. Assessing tobacco marketing receptivity among youth: integrating point of sale marketing, cigarette package branding and branded merchandise. *Tob Control* 2015 [Epub ahead of print].
- Pierce JP, Choi WS, Gilpin E A, Farkas AJ, et al. Validation of susceptibility as a predictor of which adolescents take up smoking in the United States. *Health Psychol* 1996;15(5):355-61.
- U.S. Department of Health and Human Services. Preventing Tobacco Use Among Youth and Young Adults: A Report of the Surgeon General. Atlanta, GA: Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, Office on Smoking and Health, 2012. [Consulta: 24 de agosto de 2016]. Disponible en: <http://www.surgeongeneral.gov/library/reports/preventing-youth-tobacco-use/full-report.pdf>.
- Sargent JD, Tanski S, Stoolmiller M, Hanewinkel R. Using sensation seeking to target adolescents for substance use interventions. *Addiction* 2010;105(3):506-14.
- Comeau N, Stewart SH, Loba P. The relations of trait anxiety, anxiety sensitivity, and sensation seeking to adolescents' motivations for alcohol, cigarette, and marijuana use. *Addict Behav* 2001;26(6):803-25.
- Stephenson MT, Helme DW. Authoritative parenting and sensation seeking as predictors of adolescent cigarette and marijuana use. *J Drug Educ* 2006;36(3):247-70.
- Jackson C, Henriksen L, Dickinson D. Alcohol-specific socialization, parenting behaviors and alcohol use by children. *J Stud Alcohol* 1999;60(3):362-7.
- Dalton MA, Adachi-Mejia AM, Longacre MR, Titus-Ernstoff LT, et al. Parental rules and monitoring of children's movie viewing associated with children's risk for smoking and drinking. *Pediatrics* 2006;118(5):1932-42.

# Meningitis neumocócica en Cantabria (España) en la era de las vacunas conjugadas antineumocócicas (2001-2015)

## *Pneumococcal meningitis in Cantabria (Spain) in the pneumococcal conjugate vaccine era (2001-2015)*

Lic. Esther González-Escartín<sup>a</sup>, Lic. Itziar Angulo López<sup>b</sup>, Lic. Elsa Ots Ruiz<sup>c</sup>, Dr. Luis Martínez-Martínez<sup>b,d</sup> y Dra. María J. Cabero Pérez<sup>a,e</sup>

### RESUMEN

**Objetivo.** Analizar las características de la meningitis neumocócica en  $\leq 14$  años tras la comercialización de vacunas antineumocócicas conjugadas en nuestra comunidad.

**Métodos.** Estudio retrospectivo de los casos de meningitis neumocócica en el que se analizaron dos períodos: pre vacuna antineumocócica trecevalente (VNC13v) (2001-2010) y post-VNC13v (2010-2015). Se recogieron datos demográficos y clínicos de los pacientes y datos microbiológicos.

**Resultados.** Se diagnosticaron 18 casos. La incidencia media pre-VNC13v fue de 2,3/100 000, y disminuyó a 0,5/100 000 tras la VNC13v. Los serotipos más frecuentemente identificados fueron 6A y 10A (pre-VNC13v); 6B y 15B (post-VNC13v, solo dos casos). Trece de dieciocho pacientes ingresaron en la Unidad de Cuidados Intensivos. Todos los casos fueron tratados con cefotaxima y recibieron dexametasona 14/18. Seis pacientes sobrevivieron con secuelas y uno falleció.

**Conclusión.** Se observa un importante descenso en la incidencia de meningitis neumocócica desde la comercialización de la VNC13v, por lo que cabe esperar que tras su introducción sistemática se produzca un descenso aún mayor.

**Palabras clave:** meningitis, *Streptococcus pneumoniae*, vacunación, pediatría.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2017.160>

Texto completo en inglés: <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2017.eng.160>

**Cómo citar:** González-Escartín E, Angulo López I, Ots Ruiz E, et al. Meningitis neumocócica en Cantabria (España) en la era de las vacunas conjugadas antineumocócicas (2001-2015). *Arch Argent Pediatr* 2017;115(2):160-164.

- Servicio de Pediatría, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander (Cantabria), España.
- Servicio de Microbiología, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander (Cantabria), España.
- Servicio de Medicina Intensiva. Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander (Cantabria), España.
- Departamento de Biología Molecular, Facultad de Medicina, Universidad de Cantabria, Santander (Cantabria), España.
- Departamento de Ciencias Médicas y Quirúrgicas, Facultad de Medicina, Universidad de Cantabria, Santander (Cantabria), España.

### Correspondencia:

Lic. Itziar Angulo López, [itzupitzu@gmail.com](mailto:itzupitzu@gmail.com)

**Financiamiento:** Ninguno.

**Conflicto de intereses:** Ninguno que declarar.

Recibido: 15-6-2016

Aceptado: 7-9-2016

### INTRODUCCIÓN

*Streptococcus pneumoniae* es uno de los principales microorganismos causantes de meningitis bacteriana en niños en España, debido al menor número de infecciones por *Haemophilus influenzae* tipo b y *Neisseria meningitidis* serogrupo C tras la vacunación sistemática frente a dichos microorganismos.<sup>1</sup> El neumococo puede causar dos formas de enfermedad: no invasiva y enfermedad neumocócica invasiva (ENI) (meningitis, bacteriemia, sepsis, neumonía bacteriémica, etc.).<sup>2</sup>

Desde la aparición de las vacunas antineumocócicas conjugadas (VNC), la epidemiología de la meningitis neumocócica (MN) se ha visto modificada. A partir de la autorización de la VNC heptavalente (VNC7v) en España en enero de 2001, se produjo un desplazamiento de serotipos, y se incrementó la prevalencia de serotipos no incluidos en la vacuna, como el 1, 19A y el 6.<sup>3</sup> Sin embargo, desde la comercialización de la VNC13v en junio de 2010, la incidencia global de MN y de los serotipos mencionados se encuentra en descenso.<sup>4</sup>

El Hospital Universitario Marqués de Valdecilla es el hospital de tercer nivel y centro de referencia en la asistencia sanitaria infantil de Cantabria, comunidad uniprovincial del norte de España, que cuenta con una población de 582 571 habitantes.<sup>5</sup> La vacunación antineumocócica en nuestra comunidad fue opcional hasta junio de 2015, cuando se incluyó la VNC13v en el calendario vacunal infantil de forma sistemática. La cobertura vacunal en el período postinclusión fue del 91% del total de niños potencialmente vacunables. En el período previo, no existen registros fiables de la cobertura, ya que, para calcularla, se utilizan las dosis de vacunas administradas en los servicios oficiales de vacunación, y no se incluyen las adquiridas en oficinas de farmacia y administradas a través del sector privado.

En Cantabria, que, actualmente, cuenta con una población pediátrica ( $\leq 14$  años) aproximada de 80 000 habitantes,<sup>5</sup> la incidencia media de MN en niños  $< 5$  años era de 2,3/100 000 en el período de 1977-1990 y de 5,2/100 000 en 1995-2001.<sup>6</sup> Sin embargo, a partir de la comercialización de las VNC, no existe un estudio de la evolución de la incidencia de esta enfermedad en la población pediátrica de nuestra comunidad. Por ello, el objetivo de este estudio fue describir las características epidemiológicas, clínicas y microbiológicas de los pacientes pediátricos diagnosticados de MN en el período poscomercialización de las VNC.

## POBLACIÓN Y MÉTODOS

Estudio retrospectivo y descriptivo de los casos de meningitis bacteriana por *S. pneumoniae* en Cantabria entre enero de 2001 y diciembre de 2015. Se incluyeron aquellos pacientes  $\leq 14$  años que cumplían criterios clínicos de meningitis en los que se aisló *S. pneumoniae* en el líquido cefalorraquídeo (LCR) y/o en la sangre.

El estudio fue aprobado por el Comité de Ética del Hospital antes de su realización. Para la búsqueda de casos, se seleccionó el código de MN recogido en el diagnóstico principal del Registro de Actividad de Atención Especializada - Conjunto Mínimo Básico de Datos de Altas Hospitalarias. Adicionalmente, se realizó una búsqueda en el registro del Servicio de Microbiología de las cepas de neumococos aisladas y enviadas al Centro Nacional de Microbiología (Instituto de Salud Carlos III, Majadahonda).

Los datos demográficos, clínicos y analíticos se recogieron de la historia clínica. Las cepas de *S. pneumoniae* fueron serotipificadas en el Centro Nacional de Microbiología mediante la reacción de Quellung y/o *dot-blot*. Así mismo, se utilizó el método de dilución en agar para determinar la sensibilidad antibiótica frente a penicilina, cefotaxima y vancomicina. La categoría clínica se interpretó mediante los puntos de corte para meningitis del documento EUCAST 2016.<sup>7</sup>

Se compararon los datos entre dos períodos: era pre-VNC13v (2001-2010) y pos-VNC13v (2011-2015), y se calculó la incidencia de MN sobre la base de los datos demográficos de Cantabria del Instituto Nacional de Estadística.<sup>5</sup> Además, se evaluó el impacto de la vacunación en los serotipos causales de meningitis en los períodos considerados.

El análisis estadístico se efectuó con el programa SPSS 18.0.

## RESULTADOS

Entre 2001 y 2015, se diagnosticaron 18 casos de MN. Los datos demográficos y clínicos de los pacientes estudiados se reflejan en la *Tabla 1* y las variables analíticas al momento del diagnóstico, en la *Tabla 2*.

La incidencia anual y la incidencia media en los períodos analizados se reflejan en la *Figura 1*. La distribución de serotipos causales se muestra en la *Figura 2*. Se identificaron 8 serotipos diferentes en el período de VNC7v, de los cuales solo dos estaban incluidos en dicha vacuna (4 y 19F). En el período post-VNC13v, se aislaron dos serotipos, uno de los cuales, 6B, estaba incluido en la VNC13v. Del total de serotipos identificados, cuatro no estaban incluidos en ninguna de las VNC.

Solo 3/18 pacientes habían recibido VNC. En la era pre-VNC13v, un paciente recibió una dosis de VNC7v, sin poder serotipificarse la cepa causal, y otro paciente fue vacunado con 4 dosis de VNC7v, y se identificó el serotipo 7F (no incluido en la vacuna). En la era pos-VNC13v, se identificaron dos casos de MN. Uno de ellos, en un paciente vacunado con VNC13v; el 15B fue el serotipo causal, no incluido en dicha vacuna. El segundo caso no estaba vacunado y el serotipo aislado fue uno de los incluidos en ambas vacunas (6B).

*S. pneumoniae* fue aislado en el LCR en 16/18 casos; en la sangre, en 13 pacientes; y, en ambos tipos de muestra, en 11/18. La sensibilidad antibiótica mostró que 7 cepas eran resistentes a penicilina, 3 presentaban sensibilidad intermedia a cefotaxima y todas eran sensibles a vancomicina. No se encontraron diferencias en la sensibilidad antibiótica entre ambos períodos ni en función del serotipo.

## DISCUSIÓN

En Cantabria, tras la introducción de las VNC, se ha registrado un descenso global en la incidencia de MN en niños, principalmente acusado a partir de la comercialización de la VNC13v.

La comercialización de la VNC7v, además de reducir de forma drástica la ENI causada por los serotipos vacunales, se ha acompañado de un incremento de formas invasivas producidas por serotipos no-VNC7v, como el 1, 19A, 7F, 3 y 6A.<sup>8</sup>

En nuestro caso, se produjo un repunte en la incidencia de meningitis en 2008-2009, debido a los serotipos no vacunales 1, 7F y 10A. En la mayoría de las series, el cambio más llamativo fue el aumento del serotipo 19A, que lleva asociada



la casi totalidad de las resistencias de alto nivel a cefotaxima en las cepas causantes de meningitis.<sup>2</sup> En Madrid, llegó a causar un 20%-25% de las MN.<sup>9</sup> Sin embargo, en nuestra serie, no hemos observado ningún caso producido por este serotipo. Las MN están producidas por un amplio abanico de serotipos, muchos de ellos no contenidos en ninguna de las nuevas VNC.<sup>2</sup>

En el caso de la VNC13v, los datos del reemplazo de serotipos no son concluyentes hasta

el momento. Estudios recientes de poblaciones donde se ha introducido la VNC13v en el calendario infantil han demostrado una reducción de la incidencia de ENI para todos los serotipos y en todos los grupos de edad.<sup>10</sup>

En nuestra serie, solo detectamos dos casos en el período post-VNC13v, que pueden estar en relación con el "efecto rebaño" de la vacuna, a pesar de no haber estado instaurada la vacunación sistemática. Este efecto indirecto también se ha

TABLA 1. Datos demográficos y clínicos de los pacientes con meningitis por *S. pneumoniae* (n= 18)

		N
Sexo	Femenino:	9
Edad	Menores de 6 meses	7
	6-12 meses	4
	1-2 años	3
	Mayores de 2 años	4
Patología de base n: 6	Recién nacidos prematuros	3
	Neoplasia	1
	Patología del área otorrinolaringológica/respiratoria	2
Causa subyacente n: 11	Infección respiratoria de vías altas	8
	Bronquiolitis	2
	Válvula de derivación ventrículo-peritoneal	1
Estancia hospitalaria (Media y rango)		16,4 días (10-33 días)
Ingreso en la Unidad de Cuidados Intensivos		13
Intubación orotraqueal y ventilación mecánica		6
Soporte inotrópico		1
Antibioterapia endovenosa	Cefotaxima	18
	Duración media	14 días
	Dosis	200 mg/kg/día cada 8 h.
	Vancomicina	15
	Duración media	4 días
	Dosis	60 mg/kg/día cada 6 h
Ampicilina (niños menores de 1 año)	Dosis	5
	Dosis	200 mg/kg/día cada 6 h
Corticoterapia	Dexametasona	14
	Duración media	2,8 días
Secuelas a largo plazo n: 6 <sup>a</sup>	Motoras	3
	Auditivas	2
	Ambas	1
Mortalidad		1 (edad 9 meses, sepsis grave. Serotipo 15C)

<sup>a</sup> Serotipos 6A (3 casos), 4 (1), 6B (1) y 19F (1), incluidos en la VNC13v. Los serotipos cubiertos por la VNC13v causaron mayor número de secuelas neurológicas (p= 0,01).

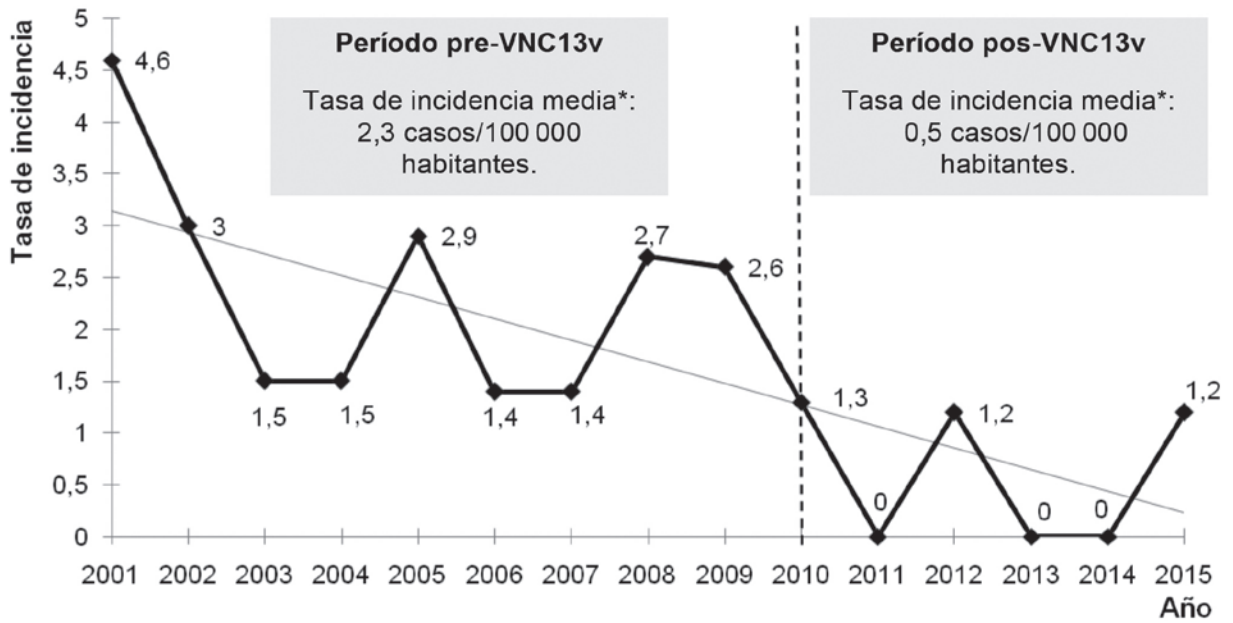
TABLA 2. Valores analíticos de los pacientes (n= 18) con meningitis por *S. pneumoniae*

	Rango		Valor promedio ± DE*
	Valor mínimo	Valor máximo	
Leucocitos en sangre/μL	2500	45 100	17 439 ± 12 497
Neutrófilos (%)	9	84	63,5 ± 20,1
Formas inmaduras (%)	0	40	11,5 ± 10,7
Proteína C reactiva (mg/dL)	4,5	51,6	23,6 ± 11,4
Procalcitonina (ng/dL) (Solo en 8 pacientes)	< 0,5	96,7	41,4 ± 29,8
Proteinorraquia <sup>a</sup> (mg/dL)	63	407	177,6 ± 88,1
Relación glucorraquia (mg/dL)-glucemia (mg/dL) <sup>a</sup>	0	0,47	0,14 ± 0,16
Leucocitos en LCR <sup>a</sup> /mm <sup>3</sup>	0	3180	1000 ± 1108
Neutrófilos en LCR <sup>a</sup> (%)	0	99	81,8 ± 23,3

<sup>a</sup> LCR: líquido cefalorraquídeo; obtenido en 16 pacientes. En 2 pacientes, no se pudo realizar punción lumbar debido a la inestabilidad clínica en el momento del diagnóstico.



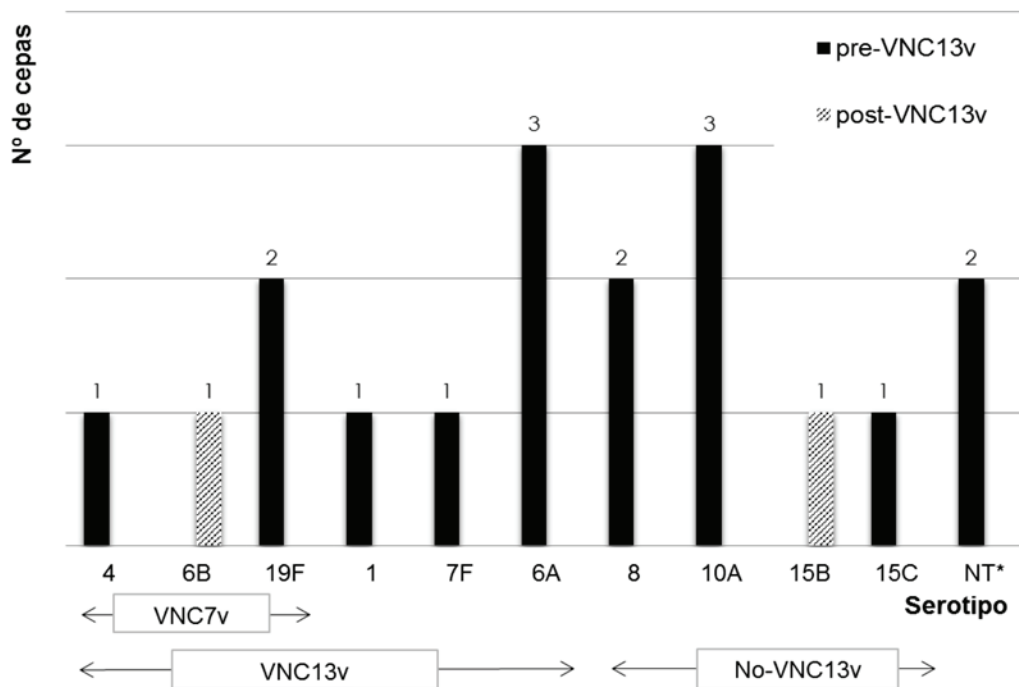
FIGURA 1. Tasas de incidencia anual (Nº de casos/100000 habitantes/año) de meningitis neumocócica en Cantabria entre enero de 2001 y diciembre de 2015



\* p= 0,004.

VNC13v: vacuna antineumocócica trecevalente.

FIGURA 2. Distribución de serotipos en los períodos pre y pos vacuna antineumocócica trecevalente



\* NT: cepas no serotificables.

VNC7v: vacuna antineumocócica heptavalente; VNC13v: vacuna antineumocócica trecevalente.

constatado en Navarra, donde se observó que la incidencia de ENI había sufrido un descenso significativo en personas de 5-64 años y en  $\geq 65$  años entre 2010 y 2013.<sup>11</sup>

La mortalidad fue menor en comparación con otros estudios, en los que se observó una tasa del 8% tanto en EE.UU., como en Europa.<sup>12</sup> En el único caso letal de nuestra serie, observamos leucopenia, lo que se ha relacionado con una mayor mortalidad.<sup>13</sup> La tasa y el tipo de secuelas a largo plazo coinciden con otras series, en las que un 20%-40% de los pacientes con MN presentan secuelas neurológicas.<sup>12</sup>

La principal secuela observada fue la hipoacusia, como describen Mencía Bartolomé et al.<sup>14</sup> No consideramos que el hecho de observar mayor número de secuelas en los casos producidos por serotipos incluidos en la VNC13v sea significativo, dado el escaso tamaño muestral. No se han encontrado referencias bibliográficas que asocien la mayor incidencia de secuelas a un determinado serotipo causal.

Los resultados de nuestro trabajo deben ser interpretados en el contexto de sus limitaciones. Aunque el estudio englobó todos los casos de MN en el hospital terciario de referencia de Cantabria, el tamaño muestral fue pequeño.

Por lo tanto, los datos obtenidos sobre la distribución de serotipos pueden considerarse preliminares, y es necesario un mayor período de estudio. Con la reciente inclusión en el calendario vacunal de la VNC13v, se inicia una nueva era en la prevención de ENI. Será necesario evaluar el impacto a largo plazo de la VNC13v, tanto en población infantil como en adultos, ya que cabe esperar una reducción en la incidencia global de MN.<sup>10</sup>

Como conclusión final, pese a los importantes avances en la prevención de MN mediante la vacunación, la misma continúa siendo un grave problema de salud infantil. El reconocimiento precoz de los síntomas, la optimización del tratamiento inicial en los servicios de urgencias y el traslado urgente de los pacientes a centros que dispongan de UCI pediátrica son estrategias fundamentales para disminuir la morbimortalidad. ■

#### Agradecimientos

Al Servicio de Salud Pública, de la Consejería de Sanidad de Cantabria, por facilitarnos datos sobre la cobertura vacunal y la situación de la vacunación antineumocócica en nuestra comunidad.

#### REFERENCIAS

- Casado Flores J, Fenoll A, Aristegui Fernández J, Rodrigo De Liria C, et al. Meningitis neumocócica en niños españoles: incidencia, serotipos y resistencia antibiótica. Estudio prospectivo multicéntrico. *An Esp Pediatr* 2002;57(4):295-300.
- Asociación Española de Pediatría. Neumococo. En Manual de vacunas en línea de la Asociación Española de Pediatría. Capítulo 31: Actualización Febrero 2016. [Acceso: 23 de mayo de 2016]. Disponible en: <http://vacunasaep.org/documentos/manual/cap-31>.
- Fenoll A, Granizo JJ, Aguilar L, Giménez MJ, et al. Temporal trends of invasive *Streptococcus pneumoniae* serotypes and antimicrobial resistance patterns in Spain from 1979 to 2007. *J Clin Microbiol* 2009;47(4):1012-20.
- Ciancotti Oliver LR, Huertas Zarco I, Pérez Pérez E, Carmona Martí E, et al. Enfermedad neumocócica invasiva en la Comunitat Valenciana. Seis años de vigilancia (2007-2012). *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2015;33(3):149-55.
- Instituto Nacional de Estadística. Datos del censo de Cantabria. Población residente por fecha, sexo y edad. [Acceso: 23 de mayo de 2016]. Disponible en: <http://www.ine.es/jaxiT3/Tabla.htm?t=9681&L=0>.
- González A, Vilorio LJ, Sanz JA, Ansorena L. Incidencia de enfermedad neumocócica invasiva en Cantabria (1995-2001) e implicaciones para el calendario vacunal. *Gac Sanit* 2003;17(6):453-7.
- EUCAST. Breakpoint tables for interpretation MICs and zone diameters, Versión 6.0. [Acceso: 23 de mayo de 2016]. Disponible en: [http://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST\\_files/Breakpoint\\_tables/v\\_6.0\\_Breakpoint\\_table.pdf](http://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST_files/Breakpoint_tables/v_6.0_Breakpoint_table.pdf).
- Grupo de trabajo de la Ponencia de Registro y Programa de Vacunas. Enfermedad invasora por *Streptococcus pneumoniae*. Implicaciones de la vacunación con la vacuna conjugada heptavalente. España: Ministerio de Sanidad y Consumo, Abril 2006. [Acceso: 23 de mayo de 2016]. Disponible en: [https://www.murciasalud.es/recursos/ficheros/84893-neumococo\\_mayo2006.pdf](https://www.murciasalud.es/recursos/ficheros/84893-neumococo_mayo2006.pdf).
- Grupo de Trabajo de Neumococo 2009. Nuevas vacunas antineumocócicas conjugadas. Ministerio de Sanidad y Política Social. España: Ministerio de Sanidad y Política Social, 2010. [Acceso: 23 de mayo de 2016]. Disponible en: [http://www.mssi.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/docs/Vacunas\\_Antineumococicas\\_conjugadas2010.pdf](http://www.mssi.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/docs/Vacunas_Antineumococicas_conjugadas2010.pdf).
- Grupo de Trabajo Vacunación frente a neumococo en GR 2015, de la Ponencia de Programas y Registro de Vacunaciones. Vacunación frente a neumococo en grupos de riesgo. Madrid: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad, mayo 2015. [Acceso: 23 de mayo de 2016]. Disponible en: [http://www.mssi.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/docs/Neumococo\\_Gruposriesgo.pdf](http://www.mssi.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/docs/Neumococo_Gruposriesgo.pdf).
- Guevara M, Ezpeleta C, Gil-Setas A, Tarroba L, et al. Reduced incidence of invasive pneumococcal disease after introduction of the 13-valent conjugate vaccine in Navarre, Spain, 2001-2013. *Vaccine* 2014;32(22):2553-62.
- Stockmann C, Ampofo K, Byington CL, Filloux F, et al. Pneumococcal Meningitis in Children: Epidemiology, Serotypes, and Outcomes From 1997-2010 in Utah. *Pediatrics* 2013;132(3):421-8.
- Östergaard C, Konradsen HB, Samuelsson S. Clinical presentation and prognostic factors of *Streptococcus pneumoniae* meningitis according to the focus of infection. *BMC Infect Dis* 2005;5:93.
- Mencía Bartolomé S, Casado Flores J, Marín Barba C, González-Vicent M, et al. Meningitis neumocócica en la infancia. Revisión de 28 casos. *An Pediatr* 2000;53(2):9.

# Correlación clínico-radiológica del síndrome del cascanueces: Experiencia en un solo centro

## *Clinico-radiological correlation of nutcracker syndrome: a single centre experience*

Dra. Aysel Taktak<sup>a</sup>, Dra. Tulin Hakan Demirkan<sup>b</sup>, Prof. Asoc. Dra. Banu Acar<sup>a</sup>, Dra. Gökçe Gür<sup>a</sup>,  
Dr. Adem Köksoy<sup>a</sup>, Dra. Nermin Uncu<sup>a</sup>, Prof. Asoc. Dra. Fatma Ş. Çaycı<sup>a</sup> y Prof. Asoc. Dra. Nilgün Çakar<sup>a</sup>

### RESUMEN

Se llama síndrome del cascanueces a la compresión de la vena renal izquierda entre la aorta y la arteria mesentérica superior (AMS) que causa hipertensión venosa renal. Los síntomas varían desde hematuria asintomática hasta congestión pélvica grave. El objetivo de este estudio es evaluar las características clínicas de pacientes con síndrome del cascanueces y la correlación entre los datos clínicos y analíticos, y los resultados de las ecografías Doppler.

De enero de 2004 a enero de 2014, se evaluaron 63 pacientes (19 niños y 44 niñas). La media de la edad de los pacientes fue de  $12,21 \pm 3,21$  años (intervalo: 7-17). Durante el seguimiento, la hematuria y la proteinuria desaparecieron en 9 de 63 pacientes. Estos 9 pacientes mostraron una diferencia estadísticamente significativa del ángulo entre la aorta y la AMS ( $p= 0,035$ ) en la medición en posición erguida.

La evaluación mediante ecografía Doppler es un método no invasivo para el diagnóstico del síndrome del cascanueces. En la correlación clínico-radiológica, la medición del ángulo aorto-mesentérico en posición erguida es más eficaz que en decúbito supino.

**Palabras clave:** síndrome renal del cascanueces, hematuria, proteinuria, niño, niña.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2017.165>

Texto completo en inglés: <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2017.eng.165>

**Cómo citar:** Taktak A, Hakan Demirkan T, Acar B, et al. Correlación clínico-radiológica del síndrome del cascanueces: Experiencia en un solo centro. *Arch Argent Pediatr* 2017;115(2):165-168.

### INTRODUCCIÓN

El síndrome del cascanueces se caracteriza por la compresión de la vena renal izquierda (VRI) entre la aorta y la arteria mesentérica superior (AMS), lo que resulta en el aumento de la presión en la VRI y el desarrollo de venas/várices colaterales.<sup>1</sup> La hematuria (que varía entre microhematuria y macrohematuria) es el síndrome más frecuente atribuido a la ruptura de las várices de pared delgada en el sistema colector.<sup>2</sup> También se informan casos de proteinuria ortostática en el síndrome del cascanueces, aunque se desconoce cuál es exactamente el mecanismo: se sospecha que podría ser un aumento en la respuesta hemodinámica o una lesión subclínica en el sistema inmunitario.<sup>3</sup> Para el diagnóstico del síndrome del cascanueces se requieren distintas modalidades de estudios por imágenes, como ecografías, tomografías computarizadas (TC), angiografías por TC, resonancias magnéticas (RM), angiografías por RM y ecografías Doppler, aunque la flebografía selectiva de la vena renal izquierda es el método más exacto para diagnosticar esta enfermedad.<sup>4,5</sup> El tratamiento conservador es adecuado cuando los síntomas son leves; en los casos graves, se indica la intervención quirúrgica.<sup>6</sup> El tratamiento con inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (ECA), sin embargo, es controversial: se lo recomienda en los casos de proteinuria ortostática grave y prolongada.<sup>7</sup> El objetivo de este estudio es describir las características clínicas de pacientes con síndrome del cascanueces y la correlación entre los datos clínicos y analíticos, y los resultados de las ecografías Doppler.

### Pacientes y métodos

Revisión retrospectiva de las historias clínicas de 63 pacientes que estuvieron bajo el seguimiento del Departamento de Nefrología Pediátrica entre enero de 2004 y enero de 2014. Se registraron los siguientes parámetros: edad, sexo, primeros síntomas, hematuria, proteinuria, pruebas funcionales renales e índice de masa corporal

a. Departamento de Nefrología Pediátrica y Reumatología, Hospital Universitario y de Investigación en Salud Infantil, Hematología y Oncología, Ankara, Turquía.

b. Departamento de Radiología, Hospital Universitario y de Investigación en Salud Infantil, Hematología y Oncología, Ankara, Turquía.

Correspondencia: Dra. Aysel Taktak: [aysel.taktak@gmail.com](mailto:aysel.taktak@gmail.com)

Financiamiento: Ninguno.

Conflicto de intereses: Ninguno que declarar.

Recibido: 15-6-2016

Aceptado: 17-10-2016

(IMC). Se excluyó a aquellos pacientes con causas sistémicas y/o renales de hematuria y proteinuria junto con el síndrome del cascanueces. Se definió hematuria como la presencia de al menos 5 glóbulos rojos por campo microscópico de gran aumento en una muestra de orina centrifugada. Se definió proteinuria como la presencia de 4 a 40 mg/m<sup>2</sup>/h de proteína en una muestra de orina de 24 horas. Se definió proteinuria ortostática como la presencia de mayores cantidades de proteína en la orina diurna que en la nocturna. En el momento del diagnóstico y en la última consulta, se calculó el IMC de cada paciente como peso/estatura al cuadrado (en kilogramos por metro cuadrado).

Se diagnosticó a los pacientes con ecografía Doppler. Después de un ayuno de 8 horas, se examinó a los pacientes con transductores convexos de 3 a 5 MHz y un escáner Aplio (Toshiba Medical System Co, Ltd, Tokio, Japón). Se registraron el ángulo aorto-mesentérico, el diámetro de la VRI y la velocidad máxima ( $V_{\text{máx}}$ ), tanto en decúbito supino como en posición erguida. Un experimentado radiólogo midió el diámetro anteroposterior (AP) y la  $V_{\text{máx}}$  en la porción proximal y la porción distal de la VRI. No se observaron signos clínicos o analíticos graves en ninguno de los pacientes; por lo tanto, no se hicieron las flebografías selectivas de la vena renal izquierda, TC, angiografías por TC, RM ni angiografías por RM convencionales.

Para los análisis estadísticos, se utilizó el software SPSS (versión 21.0). Los datos de las mediciones se expresaron como medias  $\pm$  desviación estándar. Para las comparaciones de las variables categóricas entre grupos independientes se utilizó la prueba estadística de  $\chi^2$ . Para las comparaciones entre dos grupos independientes, se utilizó la prueba U de Mann-Whitney, y para los grupos dependientes, la prueba de Wilcoxon para datos emparejados. Los valores de  $p < 0,05$  se consideraron estadísticamente significativos.

## RESULTADOS

En este estudio se evaluaron 63 pacientes (19 niños y 44 niñas). La media de la edad de los pacientes fue de  $12,21 \pm 3,21$  años (intervalo: 7-17). El diagnóstico del síndrome del cascanueces se hizo principalmente al examinar a los pacientes por presentar dolor crónico abdominal o en la fosa renal, o durante las consultas de rutina como pacientes ambulatorios.

La concentración media de proteinuria fue de  $9,1 \pm 5,5$  mg/dl. Ninguno de nuestros pacientes tenía hematuria macroscópica ni proteinuria en rango nefrótico.

Se diagnosticó a todos los pacientes con ecografía Doppler. Los pacientes con ángulo aorto-mesentérico agudo en decúbito supino tendían a presentar proteinuria no nefrótica ( $p = 0,02$ ), y los pacientes con ángulo aorto-

TABLA 1. Características demográficas, resultados analíticos y mediciones por ecografía Doppler (n: 63)

Parámetro	Valor
Media de la edad (años)	$12 \pm 3,21$
Sexo	Masculino n= 19 30,1% Femenino n= 44 69,9%
Media del IMC	$16,83 \text{ kg/m}^2$ (intervalo 13-22)
Características clínicas	Dolor abdominal n= 34 53,9% Dolor en la fosa renal n= 19 30,1% Asintomático n= 10 16%
Hematuria microscópica	n= 19 30,2%
Proteinuria	n= 44 69,8%
Proteinuria ortostática	n= 31 49,2%
Ángulo aorto-mesentérico	Decúbito supino $25,46 \pm 8,15$ Posición erguida $15,93 \pm 4,10$
AP ( $\bar{X} \pm \text{DE}$ )	Decúbito supino $2,61 \pm 1,16$ Posición erguida $3,09 \pm 1,34$
$V_{\text{máx}}$ ( $\bar{X} \pm \text{DE}$ )	Decúbito supino $3,19 \pm 1,67$ Posición erguida $3,51 \pm 2,02$

IMC: índice de masa corporal; AP: diámetro anteroposterior;  $\bar{X} \pm \text{DE}$ : media  $\pm$  desvío estándar;  $V_{\text{máx}}$ : velocidad máxima.

mesentérico agudo en posición erguida tendían a presentar proteinuria ortostática ( $p=0,02$ ).

En la *Tabla 1* se muestran las características demográficas, los resultados clínicos y analíticos, y las mediciones por ecografía Doppler.

Durante el seguimiento, la hematuria y la proteinuria desaparecieron en 9 de los 63 pacientes. En estos pacientes, se repitieron las mediciones por ecografía Doppler. Después de la resolución de los síntomas clínicos, las medidas del ángulo aorto-mesentérico en decúbito supino y en posición erguida fueron, respectivamente,  $26,25 \pm 8,56$  y  $18,62 \pm 2,61$  grados. En estos pacientes, no se encontró una diferencia estadísticamente significativa en la medida del ángulo aorto-mesentérico en posición supina ( $p=0,43$ ); sin embargo, sí hubo una diferencia estadísticamente importante en la medida del ángulo aorto-mesentérico en posición erguida ( $p=0,035$ ).

La relación entre los diámetros medios de la porción proximal y la porción distal de la VRI en decúbito supino y en posición vertical en estos pacientes fue de  $2,20 \pm 0,91$  mm y  $3,10 \pm 1,30$  mm, respectivamente. No se observó una diferencia significativa ( $p=0,71$ ). Tampoco hubo diferencias en la relación entre las  $V_{\text{máx}}$  ( $p=0,17$ ).

En el momento del diagnóstico, el IMC medio de los pacientes era de  $16,83$  kg/m<sup>2</sup> (intervalo: 13-22). En la última consulta, el IMC medio de estos nueve pacientes fue de  $17,6 \pm 2$ . No se observó una diferencia estadísticamente significativa ( $p=0,291$ ).

Se inició la administración de inhibidores de la ECA en tres pacientes con proteinuria no nefrótica grave, cuya excreción de proteína en la orina de 24 horas era de  $31$  mg/m<sup>2</sup>/h,  $19$  mg/m<sup>2</sup>/h y  $19,7$  mg/m<sup>2</sup>/h, respectivamente; todos los pacientes recibieron enalapril en dosis de  $5$  g/día. Al término de tres meses, la proteinuria había mejorado, con valores de  $18$  mg/m<sup>2</sup>/h,  $11$  mg/m<sup>2</sup>/h y  $10$  mg/m<sup>2</sup>/h, respectivamente. Dado el tamaño insuficiente de la muestra, esta diferencia no resultó estadísticamente significativa.

## DISCUSIÓN

Hay una enorme variedad de síntomas clínicos y datos analíticos en relación con el síndrome del cascanueces; además, su diagnóstico se dificulta debido a la falta de consenso sobre los criterios.<sup>8,9</sup> Se notificó hematuria aislada en el 33,3% de los niños con síndrome del cascanueces, y la hematuria microscópica es cuatro veces más frecuente que la macroscópica.<sup>8</sup> Son también síntomas frecuentes

del síndrome del cascanueces la proteinuria no nefrótica y la proteinuria ortostática. Aún no se ha terminado de comprender el mecanismo exacto de la proteinuria ortostática; sin embargo, se atribuye a cambios hemodinámicos renales y a altas concentraciones de norepinefrina y angiotensina II.<sup>10</sup>

Pueden utilizarse distintas modalidades de estudios por imágenes para el diagnóstico de síndrome del cascanueces, como flebografía selectiva de la vena renal izquierda, ecografía, tomografía computarizada (TC), angiografía por TC, resonancia magnética (RM), angiografía por RM y ecografía Doppler, aunque esta última es el principal método para los casos de sospecha de síndrome del cascanueces, con una sensibilidad del 78% y una especificidad del 100%.<sup>11</sup> Zhang et al. describen las mediciones diagnósticas del síndrome del cascanueces. Según este estudio, la velocidad de flujo de la estenosis de la VRI se acelera en decúbito supino, y esa aceleración es más obvia cuando el paciente ha estado de pie durante 15 minutos. La relación del diámetro interno entre el hilio renal y la estenosis de la VRI en decúbito supino y en posición erguida fue  $>3$  y  $>5$ , respectivamente.<sup>12</sup> La medición del ángulo aorto-mesentérico también es un criterio muy importante para el diagnóstico del síndrome del cascanueces. Fitoz et al., describieron los cambios del ángulo aorto-mesentérico en decúbito supino y en posición erguida en el síndrome del cascanueces. Según este estudio, las medidas del ángulo aorto-mesentérico en decúbito supino y en posición erguida fueron  $<41^\circ$  y  $<21^\circ$ , respectivamente.<sup>5</sup>

Varios estudios demostraron que, durante el período de desarrollo, el aumento del IMC podría provocar la resolución espontánea.<sup>4</sup> No obstante, en nueve pacientes, nuestra serie no mostró ninguna influencia del IMC en la resolución de la hematuria y la proteinuria. La única diferencia estadísticamente significativa en estos pacientes, cuya hematuria y proteinuria se resolvieron, radicó en las medidas del ángulo aorto-mesentérico en posición erguida.

No hay una cantidad suficiente de ensayos basados en los hechos acerca del uso de inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (ECA) para el tratamiento del síndrome del cascanueces. En un modelo experimental de obstrucción parcial en la vena renal, se observaron reducción de la velocidad del flujo plasmático glomerular, aumento de las diferencias en la presión hidrostática transcápilar y resistencia arteriolar eferente, además de un



marcado aumento en la excreción de proteína urinaria, y la infusión de antagonistas de la angiotensina II redujo la excreción de proteína.<sup>13</sup> Ha et al., informaron sobre el caso de una niña de 14 años con proteinuria ortostática causada por el síndrome del cascanueces, que se recuperó después de la inhibición de la ECA. Dicho tratamiento se empleó dada la moderada hiper celularidad mesangial que podría estar asociada con el síndrome del cascanueces.<sup>7</sup> En resumen: se sugiere el uso de la inhibición de la ECA en pacientes con proteinuria grave y prolongada que pudieran tener enfermedad renal. Sin embargo, el uso de inhibidores de la ECA en el tratamiento del síndrome del cascanueces requerirá un seguimiento más prolongado de los resultados clínicos a largo plazo y un ajuste de la dosis y la duración. En los pacientes a quienes administramos inhibidores de la ECA, la proteinuria se resolvió de manera parcial.

En conclusión, antes de hacer una biopsia renal, debería tenerse en cuenta el síndrome del cascanueces en el diagnóstico diferencial de hematuria, proteinuria y proteinuria ortostática. La evaluación mediante ecografía Doppler es un método no invasivo conveniente para el diagnóstico de esta enfermedad. Podría inferirse que en la correlación clínico-radiológica, la medición del ángulo aorto-mesentérico en posición erguida es más eficaz que en decúbito supino. ■

## REFERENCIAS

1. De Schepper A. Nutcracker phenomenon of the renal vein causing left renal vein pathology. *J Belg Radiol* 1972;55: 507-11.
2. Beinart C, Sniderman KW, Saddekni S, Weiner M, et al. Left renal vein hypertension: a cause of occult hematuria. *Radiology* 1982;145(3):647-50.
3. Ekim M, Özçakar ZB, Fitoz S, Soyğür T, et al. The "nutcracker phenomenon" with orthostatic proteinuria: case reports. *Clin Nephrol* 2006;65(4):280-3.
4. Shin JI, Park JM, Lee SM, Shin YH, et al. Factors affecting spontaneous resolution of hematuria in childhood nutcracker syndrome. *Pediatr Nephrol* 2005;20(5):609-13.
5. Fitoz S, Ekim M, Özçakar ZB, Elhan AH, et al. Nutcracker syndrome in children: The role of upright position examination and superior mesenteric artery angle measurement in the diagnosis. *J Ultrasound Med* 2007;26(5):573-80.
6. Kurklinsky AK, Rooke TW. Nutcracker phenomenon and nutcracker syndrome. *Mayo Clin Proc* 2010;85(6):552-9.
7. Ha TS, Lee EJ. ACE inhibition can improve orthostatic proteinuria associated with nutcracker syndrome. *Pediatr Nephrol* 2006;21(11):1765-8.
8. Shin JI, Park JM, Lee JS, Kim MJ. Effect of renal Doppler ultrasound on the detection of nutcracker syndrome in children with hematuria. *Eur J Pediatr* 2007;166(5):399-404.
9. Rogers A, Beech A, Braithwaite B. Transperitoneal laparoscopic left gonadal vein ligation can be the right treatment option for pelvic congestion symptoms secondary to nutcracker syndrome. *Vascular* 2007;15(4):238-40.
10. Park SJ, Lim JW, Cho BS, Yoon TY, et al. Nutcracker syndrome in children with orthostatic proteinuria: Diagnosis on the basis of Doppler sonography. *J Ultrasound Med* 2002;21(1):39-45.
11. Mazzoni MB, Kottanatu L, Simonetti GD, Ragazzi M, et al. Renal vein obstruction and orthostatic proteinuria: a review. *Nephrol Dial Transplant* 2011;26(2):562-5.
12. Zhang H, Li M, Jin W, San P, et al. The left renal entrapment syndrome: Diagnosis and treatment. *Ann Vasc Surg* 2007;21(2):198-203.
13. Yoshioka T, Mitarai T, Kon V, Deen WM, et al. Role of angiotensin II in an overt functional proteinuria. *Kidney Int* 1986;30(4):538-45.

## Aclaración

Los autores del artículo "Hemangiomas capilar pulmonar congénita en un recién nacido" publicado en *Arch Argent Pediatr* 2017;115(1):e17-e20, Dres. Sandra L. Sposito Cavallo y Luciano A. Macías Sobrino manifiestan que su lugar de pertenencia actual no es el Hospital de Pediatría "Prof. Dr. Juan P. Garrahan" como así figuró en el artículo por un error involuntario de los autores.

Actualmente se desempeñan en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales de la "Clínica de la Mujer", coordinadora del Área de Pediatría en la Universidad del Magdalena, Colombia y en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales de la "Policlínica Ciénaga", docente de Pediatría de la Universidad del Magdalena, Colombia, respectivamente.

# Risk factors associated with tobacco, alcohol and drug use among adolescents attending secondary school in three cities from Argentina

Paola Morello, M.D.<sup>a</sup>, Adriana Pérez, B.S.<sup>a</sup>, Lorena Peña, B.S.<sup>a</sup>, Sandra N. Braun, M.D.<sup>a</sup>,  
Christy Kollath-Cattano, Inv.<sup>b</sup>, James F. Thrasher, Inv.<sup>b</sup>, James Sargent, M.D.<sup>c</sup> and Raúl Mejía, M.D.<sup>a</sup>

## ABSTRACT

Tobacco, alcohol and drug use starts at an early age. It is important to identify risk factors associated with initiation. In 2014, a survey was conducted among students attending first year of secondary schools in Buenos Aires, Córdoba, and Tucumán. A total of 3172 students completed the survey (42% were girls); their mean age was 12.8 years old. Findings showed that 10% had smoked; 32% had consumed alcohol; 17% had a heavy drinking episode in the past month; and 8% had used at least one illegal drug once in their lifetime. A high sensation seeking index was associated with the use of tobacco (odds ratio [OR]: 4.25, 95% confidence interval [CI]: 2.2-8.1), alcohol (OR: 5.56, 95% CI: 3.73-8.31), and marijuana, coca paste or cocaine, (OR: 11.73, 95% CI: 5.81-23.69). Having friends who smoke or drink was associated with tobacco (OR: 12.6, 95% CI: 7.8-20.5) and alcohol use (OR: 5.17, 95% CI: 4.15-6.40). Having permissive parents in terms of media use was associated with tobacco use (OR: 3.7, 95% CI: 2.1-6.5), and perceiving a low parental support and control (OR: 3.02, 95% CI: 1.40-6.52) was associated with marijuana, coca paste and cocaine use.

**Key words:** tobacco, alcohol, illegal drugs, adolescent, Argentina.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2017.eng.155>

**To cite:** Morello P, Pérez A, Peña L, et al. Risk factors associated with tobacco, alcohol and drug use among adolescents attending secondary school in three cities from Argentina. *Arch Argent Pediatr* 2017;115(2):155-159.

- a. Center for State and Society Studies (Centro de Estudios de Estado y Sociedad, CEDES). Autonomous City of Buenos Aires, Argentina.
- b. Arnold School of Public Health, University of South Carolina, United States of America.
- c. Department of Pediatrics, Geisel School of Medicine of Dartmouth College, United States.

*E-mail address:* Paola Morello, M.D.: [paolamorello@hotmail.com](mailto:paolamorello@hotmail.com)

**Funding:** This study was funded by the "Tobacco and movies in Latin America" grant awarded by the Fogarty International Center at NIH (grant R01 TW009274-01).

**Conflict of interest:** None.

Received: 3-14-2016

Accepted: 8-22-2016

## INTRODUCTION

Tobacco, alcohol and drug use is highly prevalent among adolescents.<sup>1-4</sup> Having updated information on tobacco, alcohol and drug use during early adolescence and associated social and personal factors may help to develop public policies aimed at preventing their use in Argentina.

The purpose of this research was to determine factors associated with the initial use of tobacco, alcohol, marijuana, and coca paste or cocaine among young adolescents from three Argentine cities.

## POPULATION AND METHODS

A survey was administered among students attending the first year of secondary school as part of a study conducted in Mexico and Argentina to assess youth exposure to tobacco and alcohol in motion pictures and the relationship to tobacco, alcohol and drug use.<sup>5-7</sup> Between May and June 2014, students from 33 public and private schools from the city of Buenos Aires, city of Córdoba, and San Miguel de Tucumán completed a self-administered anonymous survey during class.

The survey included questions on sociodemographic and personal aspects, school performance, tobacco use among family members and friends, parenting styles, access to and restrictions on media (computer, TV, etc.), use of tobacco, alcohol, marijuana, and coca paste or cocaine. Predictive outcome measures included sex, age, maximum level of education attained by either parent ( $\leq 7$ , 8-12,  $> 12$  years of formal education), type of school (public or private), repeat student, household members who smoke, and tobacco and alcohol use among friends. In addition, a "sensation seeking" index was included, reflecting participants' desire to experience new things, and a "parenting style" index regarding both parents to assess the perceptions adolescents have about parental control and emotional support. A "media access" index was created based on whether participants had their own TV, DVD or Blu-ray player, tablet, computer, video game console, or mobile phone,

together with a “parental rules on media use” index. These indices were used for the first time in Argentina. Cronbach’s alpha was estimated to measure their reliability, which was 0.79, 0.74, 0.61, and 0.62, respectively. A detailed description of the methodology and part of results have already been published.<sup>5-7</sup>

A multilevel logistic regression was done for analysis, with an estimation of odds ratios (ORs) and the corresponding 95% confidence intervals (CIs) as adjusted for each substance use. Data were analyzed using the Stata V.13.0 software (Stata Corp, College Station, TX, USA).

## RESULTS

Out of the 3826 eligible students, 3172 (83%) completed the survey. *Table 1* shows the sociodemographic and personal characteristics of participants by city of residence. Participants’ mean age was 12.8 years old. In the 30 days prior to taking the survey, 10% of students had smoked, 32% had consumed alcohol, 17% had a

heavy drinking episode, and 8% had used both tobacco and alcohol. In addition, 8% referred having used at least one illegal drug once in their lifetime. *Table 2* describes tobacco, alcohol and drug use (marijuana, cocaine or coca paste) by sex and city of residence. Having friends who smoke (OR: 12.6, 95% CI: 7.8-20.5), a high sensation seeking index (OR: 4.25, 95% CI: 2.2-8.1), and having permissive parents in terms of media use (OR: 3.7, 95% CI: 2.1-6.5) were the most relevant outcomes related to tobacco use. A high sensation seeking index (OR: 5.56, 95% CI: 3.73-8.31), and having friends who smoke (OR: 5.17, 95% CI: 4.15-6.40) were the most relevant outcomes associated with alcohol use. A high sensation seeking index (OR: 11.73, 95% CI: 5.81-23.69), and a low parental control and support (OR: 3.02, 95% CI: 1.40-6.52) were the most relevant outcomes related to marijuana, and coca paste or cocaine use. *Figure 1* shows multivariate analysis results, with adjusted ORs ordered by size of their effect on the use of each substance.

TABLE 1. Characteristics of participants by city

	Buenos Aires n= 1664 n (%)	Córdoba n= 983 n (%)	Tucumán n= 525 n (%)	Total n= 3172 n (%)
<b>Sociodemographic characteristics</b>				
Girl	627 (37.9)	396 (40.6)	312 (59.9)	1335 (42.4)
Age (years old)				
≤ 12	123 (7.4)	739 (75.3)	479 (91.2)	1341 (42.3)
13-14	1353 (81.4)	229 (23.3)	44 (8.4)	1626 (51.3)
≥ 15	186 (11.2)	14 (1.4)	2 (0.4)	202 (6.4)
Maximum parental level of education				
Complete or incomplete primary school	135 (9.0)	64 (7.6)	15 (3.3)	214 (7.7)
Complete or incomplete secondary school	699 (46.6)	447 (53.3)	143 (31.2)	1289 (46.1)
Incomplete tertiary education or higher	665 (44.4)	327 (39.0)	300 (65.5)	1292 (46.2)
Employed	137 (8.3)	86 (8.9)	28 (5.4)	251 (8.0)
Attending a public school	1551 (93.2)	515 (52.4)	93 (17.7)	2159 (68.1)
<b>Social influences</b>				
Any friend who smokes	800 (48.3)	400 (41.0)	150 (28.6)	1350 (42.8)
Any household member who smokes	842 (51.0)	626 (64.3)	283 (54.1)	1751 (55.6)
Any friend who drinks	986 (59.7)	449 (46.0)	229 (43.7)	1664 (52.8)
<b>Personal characteristics</b>				
Repeat student	517 (31.3)	211 (21.6)	39 (7.5)	767 (24.4)
Sensation seeking index (0-1)*	0.56 (0.27)	0.54 (0.26)	0.55 (0.26)	0.55 (0.27)
Parenting style index (0-1)*	0.72 (0.19)	0.77 (0.19)	0.78 (0.18)	0.75 (0.19)
Parental rules on media use index (0-1)*	0.30 (0.31)	0.45 (0.32)	0.52 (0.32)	0.38 (0.33)
Media access index (0-1)*	0.71 (0.22)	0.61 (0.25)	0.67 (0.23)	0.67 (0.24)
Internet access in the bedroom	1442 (88.0)	691 (72.0)	431 (83.9)	2564 (82.4)
Mobile phone 1399	(85.1)	791 (81.5)	471 (90.6)	2661 (84.9)
TV in the bedroom	1439 (87.5)	810 (83.3)	456 (87.5)	2705 (86.2)
TV in the bedroom	952 (58.2)	458 (47.5)	262 (50.6)	1672 (53.6)
Computer (not shared)	1324 (80.9)	555 (57.5)	331 (63.9)	2210 (70.8)
Tablet	548 (33.5)	267 (27.8)	201 (38.7)	1016 (32.6)

\* Mean (standard deviation).

## DISCUSSION

In this population of young adolescents, the prevalence of tobacco, alcohol and drug use was lower than that reported in other recent national surveys, and was dissimilar across the different surveyed cities.<sup>2,3,4</sup> Risk factors that showed a stronger association with tobacco and alcohol use included having close friends who smoke or drink and a high sensation seeking index. Also, a high sensation seeking index and a low parental support and control index were the most important risk factors for illegal drug use.

The difference in the prevalence of use compared to national surveys may be explained by the younger age of the students included in this study, especially in Tucumán, where 90% of students were younger than 12 years old. However, 27% of survey respondents were susceptible to smoking in the following year, so tobacco use would likely increase as this population gets older.<sup>8</sup> In relation to alcohol use, 24% of participants considered they were susceptible to drinking in the following year. The difference observed in relation to drug use may be explained not only by participants' younger age, but also by the fact that the national survey had included energy drinks, solvents, psychotropic drugs, and other components included in the definition of "other drugs."<sup>4</sup> The difference in terms of prevalence among the three cities may be accounted for by the different sample structures, as observed in *Table 1*.

In many countries, youth whose friends smoke have a higher risk of taking up and continuing smoking than those whose friends do not smoke.<sup>9</sup> Our study also indicates that having friends who smoke is significantly associated with tobacco use. Additionally, having friends who drink was also significantly associated with alcohol use. Adolescents who tend to seek new sensations, either because of their personality or because they are exposed to motion pictures or video games that encourage such sensations, have a higher risk for substance use.<sup>10,11</sup> The perception adolescents have about the balance between parental control (rules) and emotional support is also relevant. The presence of rules is a protective factor against both smoking initiation and heavy episodic drinking.<sup>12,13</sup> In Anglo-Saxon countries, restrictions imposed by parents in relation to access to motion pictures and video games that are prohibited for minors reduce substance use among their children.<sup>14</sup> The importance of parental control in terms of media access in this population has been published already.<sup>5</sup>

This study has certain limitations: the sample was not selected in a probabilistic fashion and included only adolescents who attended school. The survey included indices originally developed in English-speaking countries, and did not ask about alcohol and drug use among family members and friends. However, as per the National Population, Households and Housing Census, conducted in 2010 and published by

TABLE 2. Prevalence of tobacco, alcohol and illegal drug use by city

	Buenos Aires		Córdoba		Tucumán		Total							
	Girls	Boys	Girls	Boys	Girls	Boys	n	%						
	n	%	n	%	n	%	n	%						
<b>Tobacco</b>														
Never smoked	431	(68.7)	792	(77.0)	329	(83.3)	475	(82.0)	271	(86.9)	188	(90.0)	2486	(78.9)
Susceptible to smoking*	138	(32.2)	211	(26.8)	97	(29.5)	121	(25.5)	59	(21.8)	30	(16.0)	656	(26.5)
Present smoker	99	(15.8)	113	(11.0)	34	(8.6)	48	(8.3)	10	(3.2)	10	(4.8)	314	(10.0)
<b>Alcohol</b>														
Never drank	208	(33.2)	334	(32.5)	171	(43.2)	211	(36.4)	128	(41)	80	(38.3)	1132	(35.9)
Susceptible to drinking*	46	(22.2)	99	(29.8)	44	(25.7)	35	(16.6)	25	(19.7)	16	(20)	265	(23.5)
Present alcohol user	239	(38.1)	345	(33.5)	106	(26.8)	189	(32.6)	75	(24)	63	(30.1)	1017	(32.3)
Heavy episodic drinking	170	(27.2)	222	(21.7)	49	(12.4)	61	(10.6)	25	(8.1)	13	(6.2)	540	(17.2)
<b>Illegal drugs</b>														
Has tried marijuana	63	(10.1)	130	(12.7)	12	(3.0)	34	(5.9)	2	(0.6)	0	(0)	241	(7.7)
Has tried cocaine or coca paste	12	(1.9)	28	(2.7)	5	(1.3)	12	(2.1)	1	(0.3)	2	(1.0)	60	(1.9)
Has tried marijuana, cocaine, or coca paste	64	(10.2)	136	(13.2)	13	(3.3)	40	(6.9)	3	(1.0)	2	(1.0)	258	(8.2)

\* Estimated among non-smokers and non-drinkers, respectively.

the National Statistics and Censuses Institute of Argentina (*Instituto Nacional de Estadística y Censos*, INDEC) in 2012, the three provinces included in the study account for 37% of the national population; and both public and private schools were selected to account for different socioeconomic levels.

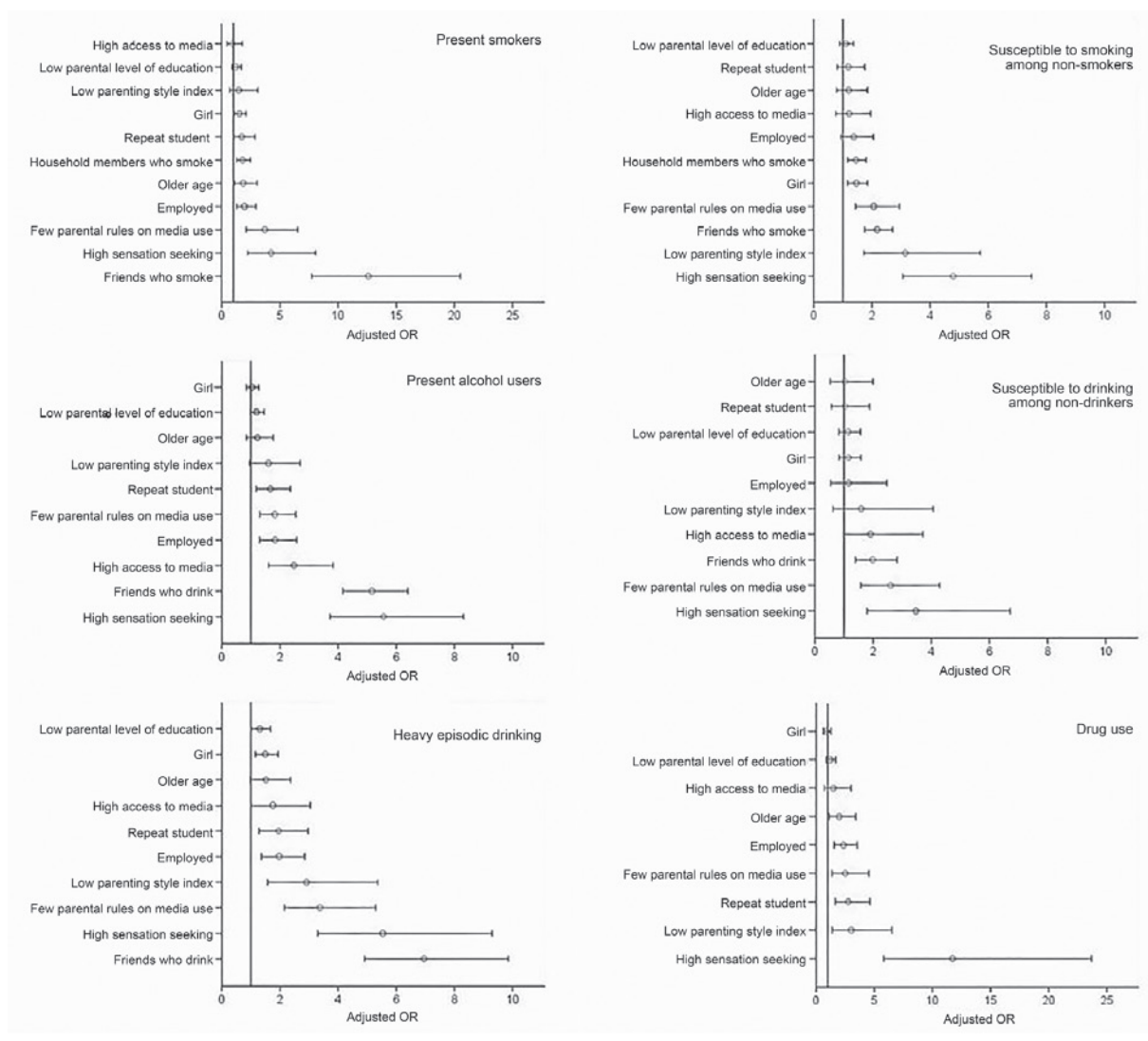
In spite of limitations, the results of this survey provide information on socioeconomic, cultural, and personal outcome measures that may serve as predictors of substance use among young adolescents in Argentina. In addition, risk factors included in the study are innovative in our setting, such as “sensation seeking,” “parenting styles,” “media access,” which have not been

included in any published study in Argentina.

The results of this study show associations that should be analyzed in further studies in order to explain the temporal relationship between the identified predictive factors and substance use initiation and continuation among young adolescents. Given the differences observed in terms of use among the three cities, further studies to analyze the reasons for such differences are deemed necessary.

Having these results in mind, pediatricians should take advantage of office visits to screen for adolescents with a high sensation seeking index or who have friends who smoke. In addition, pediatricians may help parents with prevention

FIGURE 1: ORs as adjusted for tobacco, alcohol and drug use. Each graph shows the adjusted ORs and 95% confidence intervals, ordered by size, so that risk factors can be compared





by giving them advice on effective strategies to monitor media use by their children.

## CONCLUSION

Sensation seeking, tobacco and alcohol use by close friends, and a low parental control were associated with the initiation of tobacco, alcohol and marijuana or coca paste use in this population of young adolescents. ■

## Acknowledgments

We would like to thank the investigators of the National Institute of Public Health of Mexico: Edna Arrillo Santillán, M.D., Inti Barrientos, M.D., and Rosaura Pérez Hernández, B.S., for their help designing the survey and their comments regarding the manuscript. We would also like to thank Silvia Hernández, B.S., from the Ministry of Education of the City of Buenos Aires, Carlos Dalmiro Paz, M.D., and Liliana Avaca, from the Ministry of Education of Córdoba, and Cristina Orellana, M.D., from the Provincial Tobacco Control Program of Tucumán, for their help administering the surveys.

## REFERENCES

- Johnston LD, O'Malley PM, Bachman JG, Schulenberg JE. Monitoring the Future national survey results on drug use, 1975–2012: Secondary school students. Ann Arbor: Institute for Social Research, The University of Michigan, 2013. [Accessed on: July 10<sup>th</sup>, 2015]. Available at: [http://www.monitoringthefuture.org/pubs/monographs/mtf-vol1\\_2012.pdf](http://www.monitoringthefuture.org/pubs/monographs/mtf-vol1_2012.pdf).
- Argentina. Ministerio de Salud de la Nación. Encuesta Mundial de Tabaquismo en jóvenes (EMTJ). Argentina 2012. [Accessed on: July 10<sup>th</sup>, 2015]. Available at: [http://www.msal.gov.ar/ent/images/stories/vigilancia/pdf/2014-03\\_informe-gyts-jovenes.pdf](http://www.msal.gov.ar/ent/images/stories/vigilancia/pdf/2014-03_informe-gyts-jovenes.pdf).
- Argentina. Ministerio de Salud de la Nación. Segunda Encuesta Mundial de Salud Escolar (EMSE). Argentina: 2012. [Accessed on: July 10<sup>th</sup>, 2015]. Available at: [http://www.msal.gov.ar/ent/images/stories/vigilancia/pdf/2014-09\\_informe-EMSE-2012.pdf](http://www.msal.gov.ar/ent/images/stories/vigilancia/pdf/2014-09_informe-EMSE-2012.pdf).
- SEDRONAR. Sexto Estudio Nacional sobre consumo de sustancia psicoactivas en Estudiantes de Enseñanza Media 2014. Boletín N.º1 Patrones y magnitud del consumo: diagnóstico a nivel país. Buenos Aires: Secretaría de Programación para la Prevención de la Drogadicción y la Lucha contra el Narcotráfico, 2014. [Accessed on: 24 de agosto de 2016]. Available at: <http://scripts.minplan.gov.ar/octopus/archivos.php?file=4121>.
- Mejía R, Pérez A, Peña L, Morillo P, et al. Parental Restriction of Mature-rated Media and Its Association With Substance Use Among Argentinean Adolescents. *Acad Pediatr* 2016;16(3):282-9.
- Mejía R, Pérez A, Abad-Vivero E, Kollath-Cattano C, et al. Exposure to Alcohol Use in Motion Pictures and Teen Drinking in Latin America. *Alcohol Clin Exp Res* 2016;40(3):631-7.
- Braun S, Kollath-Cattano C, Barrientos I, Mejía R, et al. Assessing tobacco marketing receptivity among youth: integrating point of sale marketing, cigarette package branding and branded merchandise. *Tob Control* 2015 [Epub ahead of print].
- Pierce JP, Choi WS, Gilpin EA, Farkas AJ, et al. Validation of susceptibility as a predictor of which adolescents take up smoking in the United States. *Health Psychol* 1996;15(5):355-61.
- U.S. Department of Health and Human Services. Preventing Tobacco Use Among Youth and Young Adults: A Report of the Surgeon General. Atlanta, GA: Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, Office on Smoking and Health, 2012. [Accessed on: August 24<sup>th</sup>, 2016]. Available at: <http://www.surgeongeneral.gov/library/reports/preventing-youth-tobacco-use/full-report.pdf>.
- Sargent JD, Tanski S, Stoolmiller M, Hanewinkel R. Using sensation seeking to target adolescents for substance use interventions. *Addiction* 2010;105(3):506-14.
- Comeau N, Stewart SH, Loba P. The relations of trait anxiety, anxiety sensitivity, and sensation seeking to adolescents' motivations for alcohol, cigarette, and marijuana use. *Addict Behav* 2001;26(6):803-25.
- Stephenson MT, Helme DW. Authoritative parenting and sensation seeking as predictors of adolescent cigarette and marijuana use. *J Drug Educ* 2006;36(3):247-70.
- Jackson C, Henriksen L, Dickinson D. Alcohol-specific socialization, parenting behaviors and alcohol use by children. *J Stud Alcohol* 1999;60(3):362-7.
- Dalton MA, Adachi-Mejia AM, Longacre MR, Titus-Ernstoff LT, et al. Parental rules and monitoring of children's movie viewing associated with children's risk for smoking and drinking. *Pediatrics* 2006;118(5):1932-42.

# Pneumococcal meningitis in Cantabria (Spain) in the pneumococcal conjugate vaccine era (2001-2015)

Esther González-Escartín, B.S.<sup>a</sup>, Itziar Angulo López, B.S.<sup>b</sup>, Elsa Ots Ruiz, B.S.<sup>c</sup>, Luis Martínez-Martínez, M.D.<sup>b,d</sup> and María J. Cabero Pérez, M.D.<sup>a,e</sup>

## ABSTRACT

**Objective.** To analyze the characteristics of pneumococcal meningitis in children  $\leq 14$  years old following the market introduction of pneumococcal conjugate vaccines in our community.

**Methods.** Retrospective study of pneumococcal meningitis cases with a two-period analysis: pre-13-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV13) (2001-2010) and post-PCV13 (2010-2015). Patient demographic and clinical data, and microbiological data were collected.

**Results.** Eighteen cases were diagnosed. The mean incidence in the pre-PCV13 period was 2.3/100 000, which reduced to 0.5/100 000 after the PCV13 introduction. The most commonly identified serotypes were 6A and 10A (pre-PCV13); 6B and 15B (post-PCV13, only 2 cases). Out of 18 patients, 13 were admitted to the intensive care unit. All cases were treated with cefotaxime, and 14/18 received dexamethasone. Six patients survived with sequelae, and 1 died.

**Conclusion.** A major reduction has been observed in the incidence of pneumococcal meningitis since the introduction of the PCV13 to the market, so an even greater reduction is expected following its systematic introduction.

**Keywords:** meningitis, *Streptococcus pneumoniae*, immunization, pediatrics.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2017.eng.160>

**To cite:** González-Escartín E, Angulo López I, Ots Ruiz E, et al. Pneumococcal meningitis in Cantabria (Spain) in the pneumococcal conjugate vaccine era (2001-2015). *Arch Argent Pediatr* 2017;115(2): 160-164.

- a. Department of Pediatrics, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander (Cantabria), Spain.
- b. Department of Microbiology, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander (Cantabria), Spain.
- c. Department of Intensive Care Medicine. Pediatric Intensive Care Unit, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander (Cantabria), Spain.
- d. Department of Molecular Biology, School of Medicine, Universidad de Cantabria, Santander (Cantabria), Spain.
- e. Department of Medical and Surgical Sciences, School of Medicine, Universidad de Cantabria, Santander (Cantabria), Spain.

*E-mail address:*

Itziar Angulo López, B.S.: itzupitzu@gmail.com

*Funding:* None.

*Conflict of interest:* None.

Received: 6-15-2016

Accepted: 9-7-2016

## INTRODUCTION

*Streptococcus pneumoniae* is one of the main causative agents of bacterial meningitis among children in Spain due to the lower number of *Haemophilus influenzae* type b and *Neisseria meningitidis* serogroup C infections following the systematic immunization against such microorganisms.<sup>1</sup> Pneumococcus may cause two different forms of disease: non-invasive and invasive pneumococcal disease (IPD) (meningitis, bacteremia, sepsis, bacteremic pneumonia, etc.).<sup>2</sup>

The introduction of pneumococcal conjugate vaccines (PCV) has modified the epidemiology of pneumococcal meningitis (PM). Since the approval of the 7-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV7) in Spain in January 2001, serotypes have been displaced and the prevalence of those serotypes not included in the vaccine, e.g. 1, 19A and 6, increased.<sup>3</sup> However, since the introduction of the PCV13 to the market in June 2010, the overall incidence of PM and the above-mentioned serotypes has declined.<sup>4</sup>

The Hospital Universitario Marqués de Valdecilla is a tertiary care facility and referral center for pediatric health care in Cantabria, an autonomous community in northern Spain with 582 571 inhabitants.<sup>5</sup> In this community, the pneumococcal vaccine was optional until June 2015, when the PCV13 was introduced into the pediatric immunization schedule. Immunization coverage in the period after its introduction reached 91% of all children who could potentially receive the vaccine. There are no reliable records on immunization coverage for the period before the introduction because such coverage is estimated based on vaccine doses administered at the official immunization centers and do not include those given in a pharmacy or in the private sector.

In Cantabria, where the current pediatric population ( $\leq 14$  years old) is approximately 80 000 inhabitants,<sup>5</sup> the mean incidence of PM in children  $< 5$  years old was 2.3/100 000 in the 1977-1990 period and 5.2/100 000 in the 1995-2001 period.<sup>6</sup> However, since the market introduction of the PCVs, no study has been conducted to

establish the incidence of PM in the pediatric population of our community. For this reason, the objective of this study was to describe the epidemiological, clinical, and microbiological characteristics of pediatric patients diagnosed with PM in the period following PCV market introduction.

## POPULATION AND METHODS

Retrospective and descriptive study of *S. pneumoniae* bacterial meningitis cases in Cantabria between January 2001 and December 2015. Patients  $\leq 14$  years old who met the clinical criteria of meningitis with isolation of *S. pneumoniae* in cerebrospinal fluid (CSF) and/or blood were included.

The study was approved by the hospital's Ethics Committee prior to its conduct. Cases were searched for by selecting the PM code included in the main diagnosis of the Specialized Care Activity Log - Basic Minimum Dataset of Hospital Discharge. In addition, pneumococcal strains that had been isolated and sent to the National Microbiology Center (Instituto de Salud Carlos III, Majadahonda) were retrieved from the records of the Department of Microbiology.

Demographic, clinical, and analytical data were collected from medical records. *S. pneumoniae* strains were serotyped at the National Microbiology Center by means of the Quellung reaction and/or the dot-blot technique. In addition, the agar dilution method was used to establish antibiotic sensitivity to penicillin, cefotaxime, and vancomycin. The clinical category was construed based on the cut-off values for meningitis established in the EUCAST 2016 document.<sup>7</sup>

Data were compared between two periods: pre-PCV13 (2001-2010) and post-PCV13 (2011-2015); PM incidence was estimated based on demographic data provided for Cantabria by the National Statistics Institute.<sup>5</sup> The impact of immunization on the serotypes that caused meningitis in the studied periods was also assessed.

The statistical analysis was performed with the SPSS 18.0 software.

## RESULTS

Eighteen cases of PM were diagnosed between 2001 and 2015. Demographic and clinical data of studied patients are described in *Table 1*, and lab test outcome measures at the time of diagnosis are shown in *Table 2*.

The annual and mean incidence values in the studied periods are reflected in *Figure 1*. The causative serotype distribution is shown in *Figure 2*. Eight different serotypes were identified in the PCV7 period, and only 2 of these were included in this vaccine (4 and 19F). In the post-PCV13 period, 2 serotypes were isolated. One of those –6B– was included in the PCV13. Out of all identified serotypes, 4 were not included in any of the PCVs.

Only 3/18 patients had received the PCV. In the pre-PCV13 era, one patient received one dose of the PCV7 but the causative strain was nontypeable; another patient received 4 doses of the PCV7, and the serotype isolated in this case was 7F (not included in the vaccine). In the post-PCV13 era, 2 PM cases were identified. One of these was a patient who received the PCV13; in this case, serotype 15B was identified, which is not included in the vaccine. The second patient had not been immunized, and the isolated serotype was 6B, included in both vaccines.

*S. pneumoniae* was isolated in the CSF in 16/18 cases; in the blood in 13/18; and in both in 11/18. The antibiotic sensitivity analysis indicated that 7 strains were resistant to penicillin, 3 showed intermediate sensitivity to cefotaxime, and all were sensitive to vancomycin. No differences were observed in terms of antibiotic sensitivity between both periods or in the type of serotype.

## DISCUSSION

In Cantabria, following the introduction of the PCVs, an overall reduction has been recorded in the incidence of PM in children, especially since the introduction of the PCV13 to the market.

The introduction of the PCV7 to the market not only drastically reduced IPD caused by vaccine serotypes, it has also been accompanied by an increase in the invasive forms caused by serotypes not included in the PCV7, such as 1, 19A, 7F, 3, and 6A.<sup>8</sup>

In our case, the incidence of meningitis peaked in the 2008-2009 period due to the non-vaccine serotypes 1, 7F, and 10A. In most series, the most striking change was the increase in serotype 19A, which is associated with almost all high-level resistance to cefotaxime in the meningitis causative strains.<sup>2</sup> In Madrid, it caused 20-25% of all PM cases.<sup>9</sup> However, in our series, we did not identify any case caused by this serotype. PM is caused by a wide range of serotypes; and many of these are not included in any of the new PCVs.<sup>2</sup>

TABLE 1. Demographic and clinical data of patients with *S. pneumoniae meningitis* (n= 18)

		N
Sex	Female:	9
Age	Younger than 6 months old:	7
	6-12 months old:	4
	1-2 years old:	3
	Older than 2 years old:	4
Background disease n: 6	Preterm newborn infants:	3
	Neoplasm:	1
	ENT/respiratory pathology:	2
Underlying disease n: 11	Upper respiratory tract infection:	8
	Bronchiolitis:	2
	Ventriculoperitoneal shunt valve:	1
Length of stay (mean and range)		16.4 days (10-33 days)
Admission to the ICU		13
Orotracheal intubation and mechanical ventilation		6
Inotropic support		1
IV antibiotic therapy	Cefotaxime:	18
	Mean duration:	14 days
	Dose:	200 mg/kg/day every 8 h
	Vancomycin:	15
	Mean duration:	4 days <sup>a</sup>
	Dose:	60 mg/kg/day every 6 h
	Ampicillin:	5
	Dose:	200 mg/kg/day every 6 h (Children younger than 1 year old)
Corticotherapy	Dexamethasone:	14
	Mean duration:	2.8 days
Long-term sequelae n: 6 <sup>b</sup>	Motor:	3
	Auditory:	2
	Both:	1
Mortality		1 <sup>c</sup>

UICU: intensive care unit.

<sup>a</sup> Empiric antibiotic therapy with vancomycin was started, and was then discontinued after obtaining antibiogram results.

<sup>b</sup> Causative serotypes were 6A (3 cases), 4 (1), 6B (1), and 19F (1), all included in the PCV13. The serotypes included in the PCV13 caused a higher number of neurological sequelae (p= 0.01) than those not included, which resulted in no type of sequelae.

<sup>c</sup> This was a 9-month-old patient without predisposing factors and affected by serotype 15C, which is not included in the PCV13, in the setting of severe sepsis and diffuse cerebral ischemia.

TABLE 2. Lab test values of patients (n= 18) with *S. pneumoniae meningitis*

	Range		Average value ± SD*
	Minimum value	Maximum value	
WBC/mm <sup>3</sup>	2500	45 100	17 439 ± 12 497
Neutrophils (%)	9	84	63.5 ± 20.1
Band cells (%)	0	40	11.5 ± 10.7
CRP <sup>a</sup> (mg/dl)	4.5	51.6	23.6 ± 11.4
Procalcitonin <sup>b</sup> (ng/dl)	< 0.5	96.7	41.4 ± 29.8
CSF protein level <sup>c</sup> (mg/dl)	63	407	177.6 ± 88.1
CSF glucose level (mg/dl)-blood glucose level (mg/dL)ratio <sup>c</sup>	0	0.47	0.14 ± 0.16
WBC in CSF <sup>c</sup> /mm <sup>3</sup>	0	3180	1000 ± 1108
Neutrophils in CSF <sup>c</sup> (%)	0	99	81.8 ± 23.3

\* SD = standard deviation.

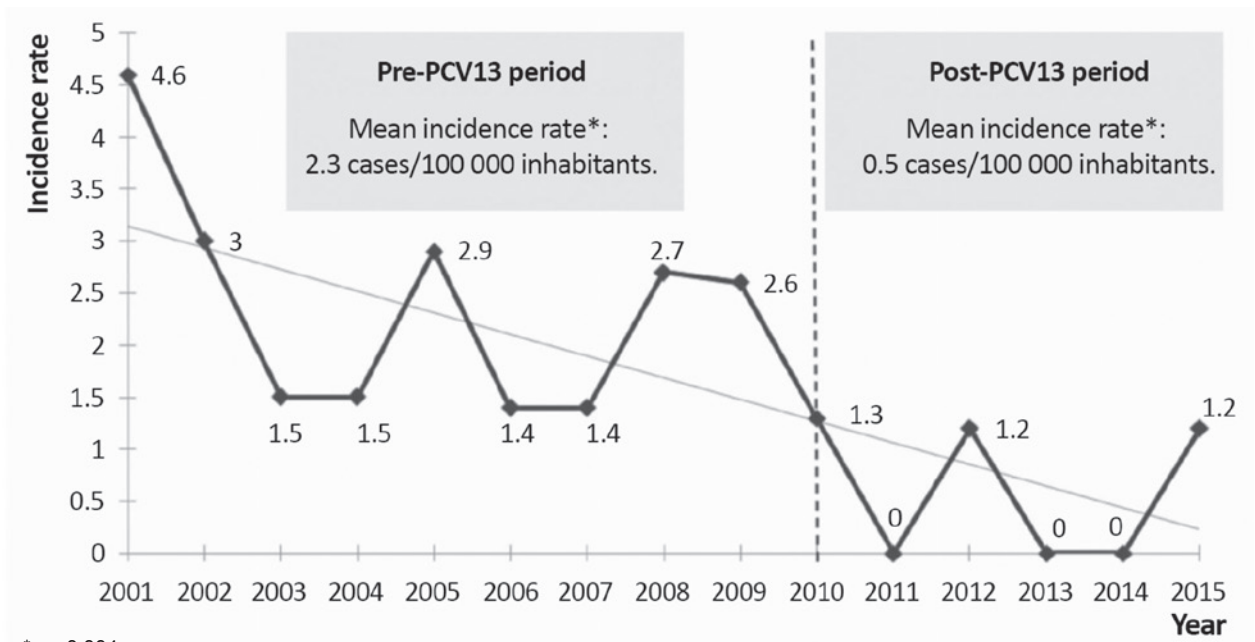
CSF: cerebrospinal fluid.

<sup>a</sup> C-reactive protein.

<sup>b</sup> Established only in 8 patients.

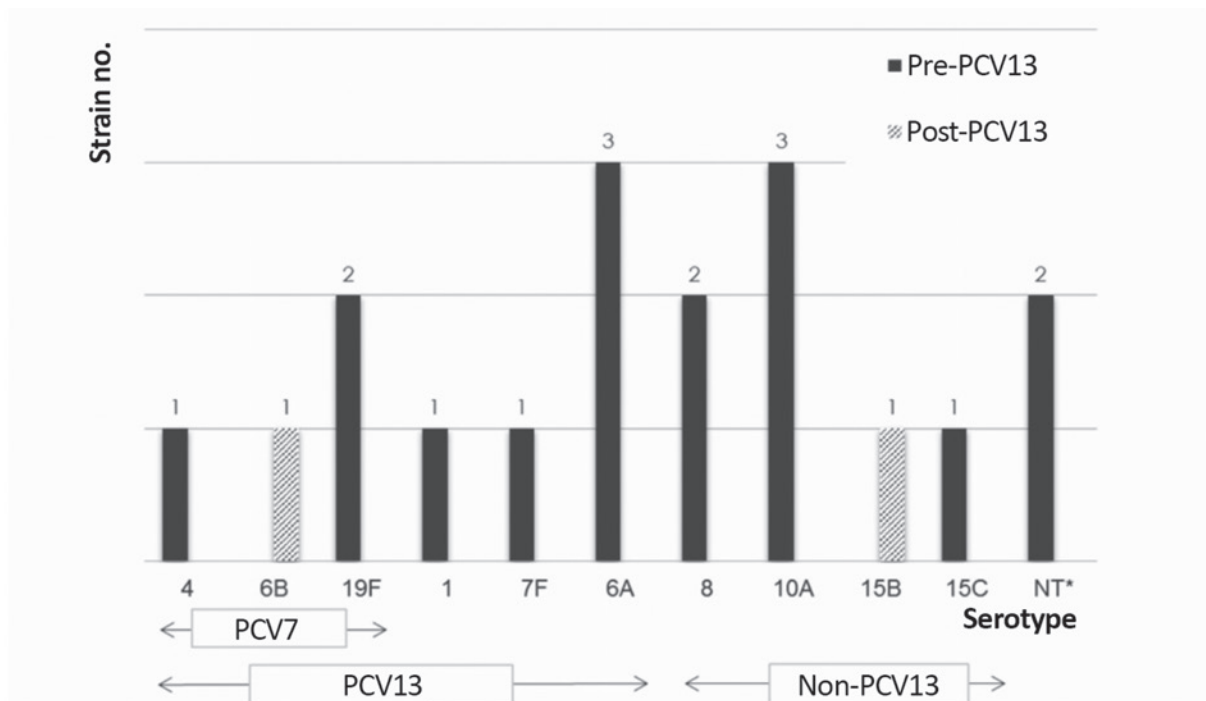
<sup>c</sup> CSF obtained from 16 patients. It was not possible to perform lumbar puncture in 2 patients due to their poor clinical condition at the time of diagnosis.

FIGURE 1. Annual incidence rate (no. of cases/100 000 inhabitants/year) for pneumococcal meningitis in Cantabria between January 2001 and December 2015



\* p= 0.004  
 PCV13: 13-valent pneumococcal conjugate vaccine.

FIGURE 2. Serotype distribution in the pre- and post-13-valent pneumococcal conjugate vaccine periods



\* NT: nontypeable strains.

PCV7: 7-valent pneumococcal conjugate vaccine; PCV13: 13-valent pneumococcal conjugate vaccine.



Data on serotype replacement for the PCV13 obtained to date are not conclusive. Recent population studies conducted in places that have introduced the PCV13 into the pediatric immunization schedule have demonstrated a decline in IPD incidence for all serotypes and across all age groups.<sup>10</sup>

In our series, we only detected 2 cases in the post-PCV13 period, which may be related to the immunization "herd effect" even if this immunization has not been established systematically. Such indirect effect has also been observed in Navarra, where IPD incidence had significantly reduced in individuals aged 5 to 64 and  $\geq 65$  years old between 2010 and 2013.<sup>11</sup>

Mortality was lower compared to other studies that showed an 8% mortality rate in the USA and Europe.<sup>12</sup> The only fatal case in our series had developed leukopenia, which is associated with a higher mortality.<sup>13</sup> The rate and type of long-term sequelae are consistent with those observed in other series that found neurological sequelae in 20-40% of PM patients.<sup>12</sup>

The main sequela was hearing impairment, as described by Mencía Bartolomé et al.<sup>14</sup> Given the small sample size, the higher number of sequelae observed in the cases caused by the serotypes included in the PCV13 should not be considered significant. No publications describing a higher incidence of sequelae associated with a certain causative serotype have been found.

The results of our study should be interpreted in the context of its limitations. Although the study included all PM cases seen at the referral hospital of Cantabria, a tertiary care facility, the sample size was small.

Therefore, data regarding serotype distribution should be deemed preliminary, and a longer study period is required. The recent introduction of the PCV13 into the immunization schedule gives rise to a new era in IPD prevention. It will be necessary to assess the long-term impact of the PCV13, in both the adult and the pediatric populations, because an overall reduction in PM incidence is expected.<sup>10</sup>

As a final conclusion, in spite of the advances made in PM prevention through immunization, it is still a serious pediatric health problem. Early symptom recognition, an improvement in the initial treatment provided at the emergency department, and an immediate transfer of patients to a facility with a pediatric ICU are key strategies to reduce morbidity and mortality.

#### Acknowledgments

We would like to thank the Department of Public Health and the Health Board of Cantabria for providing the data on immunization coverage and the pneumococcal vaccine status in our community. ■

#### REFERENCES

- Casado Flores J, Fenoll A, Aristegui Fernández J, Rodrigo De Liria C, et al. Meningitis neumocócica en niños españoles: incidencia, serotipos y resistencia antibiótica. Estudio prospectivo multicéntrico. *An Esp Pediatr* 2002;57(4):295-300.
- Asociación Española de Pediatría. Neumococo. En Manual de vacunas en línea de la Asociación Española de Pediatría. Capítulo 31: Actualización Febrero 2016. [Accessed on: May 23<sup>rd</sup>, 2016]. Available at: <http://vacunasaep.org/documentos/manual/cap-31>.
- Fenoll A, Granizo JJ, Aguilar L, Giménez MJ, et al. Temporal trends of invasive *Streptococcus pneumoniae* serotypes and antimicrobial resistance patterns in Spain from 1979 to 2007. *J Clin Microbiol* 2009;47(4):1012-20.
- Ciancotti Oliver LR, Huertas Zarco I, Pérez Pérez E, Carmona Martí E, et al. Enfermedad neumocócica invasiva en la Comunitat Valenciana. Seis años de vigilancia (2007-2012). *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2015;33(3):149-55.
- Instituto Nacional de Estadística. Datos del censo de Cantabria. Población residente por fecha, sexo y edad. [Accessed on: May 23<sup>rd</sup>, 2016]. Available at: <http://www.ine.es/jaxiT3/Tabla.htm?t=9681&L=0>.
- González A, Vilorio LJ, Sanz JA, Ansorena L. Incidencia de enfermedad neumocócica invasiva en Cantabria (1995-2001) e implicaciones para el calendario vacunal. *Gac Sanit* 2003;17(6):453-7.
- EUCAST. Breakpoint tables for interpretation MICs and zone diameters, Versión 6.0. [Accessed on: May 23<sup>rd</sup>, 2016]. Available at: [http://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST\\_files/Breakpoint\\_tables/v\\_6.0\\_Breakpoint\\_table.pdf](http://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST_files/Breakpoint_tables/v_6.0_Breakpoint_table.pdf).
- Grupo de trabajo de la Ponencia de Registro y Programa de Vacunas. Enfermedad invasora por *Streptococcus pneumoniae*. Implicaciones de la vacunación con la vacuna conjugada heptavalente. España: Ministerio de Sanidad y Consumo, Abril 2006. [Accessed on: May 23<sup>rd</sup>, 2016]. Available at: [https://www.murciasalud.es/recursos/ficheros/84893-neumococo\\_mayo2006.pdf](https://www.murciasalud.es/recursos/ficheros/84893-neumococo_mayo2006.pdf).
- Grupo de Trabajo de Neumococo 2009. Nuevas vacunas antineumocócicas conjugadas. Ministerio de Sanidad y Política Social. España: Ministerio de Sanidad y Política Social, 2010. [Accessed on: May 23<sup>rd</sup>, 2016]. Available at: [http://www.msssi.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/docs/Vacunadas\\_Antineumococicas\\_conjugadas2010.pdf](http://www.msssi.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/docs/Vacunadas_Antineumococicas_conjugadas2010.pdf).
- Grupo de Trabajo Vacunación frente a neumococo en GR 2015, de la Ponencia de Programas y Registro de Vacunaciones. Vacunación frente a neumococo en grupos de riesgo. Madrid: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad, mayo 2015. [Accessed on: May 23<sup>rd</sup>, 2016]. Available at: [http://www.msssi.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/docs/Neumococo\\_Gruposriesgo.pdf](http://www.msssi.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/docs/Neumococo_Gruposriesgo.pdf).
- Guevara M, Ezpeleta C, Gil-Setas A, Tarroba L, et al. Reduced incidence of invasive pneumococcal disease after introduction of the 13-valent conjugate vaccine in Navarre, Spain, 2001-2013. *Vaccine* 2014;32(22):2553-62.
- Stockmann C, Ampofo K, Byington CL, Filloux F, et al. Pneumococcal Meningitis in Children: Epidemiology, Serotypes, and Outcomes From 1997-2010 in Utah. *Pediatrics* 2013;132(3):421-8.
- Östergaard C, Konradsen HB, Samuelsson S. Clinical presentation and prognostic factors of *Streptococcus pneumoniae* meningitis according to the focus of infection. *BMC Infect Dis* 2005;5:93.
- Mencía Bartolomé S, Casado Flores J, Marín Barba C, González-Vicent M, et al. Meningitis neumocócica en la infancia. Revisión de 28 casos. *An Pediatr* 2000;53(2):9.

# Clinico-radiological correlation of nutcracker syndrome: a single centre experience

Aysel Taktak, M.D.<sup>a</sup>, Tulin Hakan Demirkan, M.D.<sup>b</sup>, Banu Acar, Assoc. Prof.<sup>a</sup>, Gökçe Gür, M.D.<sup>a</sup>, Adem Köksoy, M.D.<sup>a</sup>, Nermin Uncu, M.D.<sup>a</sup>, Fatma Ş. Çaycı, Assoc. Prof.<sup>a</sup> and Nilgün Çakar Assoc. Prof.<sup>a</sup>

## ABSTRACT

The term nutcracker syndrome (NS) refers to the compression of left renal vein between the aorta and the superior mesenteric artery (SMA) causing renal venous hypertension. The symptoms vary from asymptomatic hematuria to severe pelvic congestion. The purpose of this study is to evaluate the clinical characteristics of patients with NS and the correlation between clinical and laboratory findings with Doppler sonographic measurements. Sixty-three patients were evaluated (19 boys and 44 girls) since January 2004 to January 2014. The mean age of the patients was  $12.21 \pm 3.21$  years (range 7-17). Hematuria and proteinuria disappeared during the follow up of 9/63 patients. These nine patients showed statistically significant difference in upright SMA angles ( $p=0.035$ ).

Doppler sonographic evaluation is a non-invasive method for diagnosis NS. Upright SMA angle measurement is more efficient than supine SMA angle measurement on clinico-radiological correlation.

**Key words:** Renal Nutcracker syndrome, hematuria, proteinuria, child.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2017.eng.165>

**To cite:** Taktak A, Hakan Demirkan T, Acar B, et al. Clinico-radiological correlation of nutcracker syndrome: a single centre experience. *Arch Argent Pediatr* 2017;115(2):165-168.

## INTRODUCTION

Nutcracker syndrome (NS) is characterized by compression of the left renal vein (LRV) between the aorta and superior mesenteric artery (SMA) which results in elevation of pressure in the LRV and development of collateral veins/varices.<sup>1</sup> Hematuria which varies from microhematuria to gross hematuria is the most frequent symptom attributed to rupture of thin-walled varices into the collecting system.<sup>2</sup> Orthostatic proteinuria is also reported at NS although the exact mechanism is not known; increased hemodynamic response and subclinical immune injury are the suspected mechanisms.<sup>3</sup> Imaging modalities such as ultrasound, computed tomography (CT), CT angiography, magnetic resonance (MR), MR angiography, Doppler sonography is required to diagnose NS although selective left renal venography is the most accurate method for diagnosing this condition.<sup>4,5</sup> Conservative treatment is adequate for mild symptoms; surgical intervention is indicated for severe cases.<sup>6</sup> Treatment with angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitor is controversial however it is recommended for cases of severe and prolonged orthostatic proteinuria.<sup>7</sup> The purpose of this study is to describe the clinical characteristics of patients with NS and the correlation between clinical and laboratory findings with Doppler sonographic measurements.

## Patients and methods

Retrospective review of medical records of 63 patients followed by Pediatric Nephrology Department between January 2004 and January 2014. The following parameters were recorded; age, sex, initial symptoms, the presence of hematuria, proteinuria, renal function tests and body mass index (BMI). Patients who had systemic and/or renal causes of hematuria and proteinuria along with NS were excluded. Hematuria was defined as the presence of at least 5 red blood cells per high-power microscopic field in a centrifuged urine sample. Proteinuria was defined as 4-40 mg/m<sup>2</sup>/h in a 24-hours urine collection sample. Orthostatic proteinuria was

a. Department of Pediatric Nephrology and Rheumatology, Ankara Child Health, Hematology, Oncology Training and Research Hospital, Ankara, Turkey

b. Department of Radiology, Ankara Child Health, Hematology, Oncology Training and Research Hospital, Ankara, Turkey.

E-mail address: Aysel Taktak, M.D.: [aysel.taktak@gmail.com](mailto:aysel.taktak@gmail.com)

Funding: None.

Conflict of interest: None.

Received: 6-15-2016

Accepted: 10-17-2016

defined as presence of greater amounts of protein in diurnal urine than nocturnal urine. At the time of diagnosis and at last visit all patients BMIs' were calculated as weight/ stature squared (in kilograms per square meter).

Patients were diagnosed with Doppler sonography. After having fasted for 8 hours the patients were examined with 3-5 MHz convex transducers and an aplio scanner (Toshiba Medical System Co, Ltd, Tokyo, Japan). The mesenteric angle, LRV diameter and peak velocity (PV) were recorded both supine and upright positions. The antero-posterior (AP) diameter and PV were measured at both proximal and distal portion of LRV by the same experienced radiologist. None of the patients showed severe clinical or laboratory findings. Therefore conventional selective left renal venography, CT, CT angiography, MR and MR angiography were not performed.

Statistical analyses were performed using the SPSS software 21.0. Measurement data were reported as means  $\pm$  standard deviation. Chi-square statistics were used for the comparisons of categorical variables between independent groups. Mann-Whitney U test was used for the comparisons between two independent groups, and Wilcoxon signed-rank test was used for the dependent groups. P-values  $< 0.05$  were considered to indicate high statistical significance.

## RESULTS

Sixty-three patients were evaluated in this study (19 boys and 44 girls). The mean age of the patients was  $12.21 \pm 3.21$  years (range 7-17). The patients were mainly diagnosed with NS while being investigated for chronic flank/ abdominal pain or during the routine out-patient visits.

The mean proteinuria level was  $9.1 \pm 5.5$  mg/dl. None of our patients had macroscopic hematuria or nephrotic range proteinuria.

All patients were diagnosed with Doppler sonography. Patients with narrow SMA angle in the supine position tent to have non-nephrotic proteinuria ( $p=0.02$ ) and with narrow SMA angle in the upright position tent to have orthostatic proteinuria ( $p=0.02$ ).

The demographic features, clinical and laboratory results and Doppler sonographic measurements were shown at *Table 1*.

Hematuria and proteinuria disappeared 9 of 63 patients during the follow up. Doppler sonographic measurements were repeated in these patients. The SMA angles in the supine and upright positions after resolution of clinical symptoms were  $26.25 \pm 8.56$  and  $18.62 \pm 2.61$  degrees respectively. Statistically significant difference was not determined in these patients in supine SMA angles ( $p=0.43$ ), however there was statistical difference in upright SMA angles ( $p=0.035$ ).

TABLE 1. The demographic features, laboratory results and Doppler sonographic measurements (n= 63)

Parameter	Value
Mean age (year)	$12 \pm 3.21$
Sex	Male n= 19 30.1%
	Female n= 44 69.9%
Mean BMI	$16.83 \text{ kg/m}^2$ (range 13-22)
Clinical features	Abdominal pain n= 34 53.9%
	Flank pain n= 19 30.1%
	Asymptomatic n= 10 16%
Microscopic hematuria	n= 19 30.2%
Proteinuria	n= 44 69.8%
Orthostatic proteinuria	n= 31 49.2%
SMA angle	Supine $25.46 \pm 8.15$
	Upright $15.93 \pm 4.10$
AP diameter ( $\bar{x} \pm \text{SD}$ )	Supine $2.61 \pm 1.16$
	Upright $3.09 \pm 1.34$
Peak velocity ( $\bar{x} \pm \text{SD}$ )	Supine $3.19 \pm 1.67$
	Upright $3.51 \pm 2.02$

The mean diameter ratios of the proximal and distal portions of the LRV in the supine and upright positions in these patients were  $2.20 \pm 0.91$  and  $3.10 \pm 1.30$  mm respectively. There was no significant difference ( $p= 0.71$ ). Likewise PV ratios did not show any difference ( $p= 0.17$ ).

The mean BMI of the patients was  $16.83 \text{ kg/m}^2$  (range 13-22) at the time of diagnosis. These nine patients' mean BMI was  $17.6 \pm 2$  at last visit. There was not statistically significant difference ( $p= 0.291$ ).

ACE inhibitor was initiated in three patients in with severe non-nephrotic proteinuria, patients' 24-hour urine protein excretion were  $31 \text{ mg/m}^2/\text{h}$ ,  $19 \text{ mg/m}^2/\text{h}$  and  $19.7 \text{ mg/m}^2/\text{h}$  respectively and all patients were treated with enalapril at the dose of  $5 \text{ mg/day}$ , at the end of three months proteinuria improved to  $18 \text{ mg/m}^2/\text{h}$ ,  $11 \text{ mg/m}^2/\text{h}$  and  $10 \text{ mg/m}^2/\text{h}$  respectively. This difference was not found statistically significant, due to the insufficient sample number.

## DISCUSSION

Clinical symptoms and laboratory findings of NS are highly variable, and also the absence of consensus on diagnostic criteria makes the diagnosis difficult.<sup>8,9</sup> Isolated hematuria was reported 33.3% in children with NS and microscopic hematuria is four times more common than macroscopic hematuria.<sup>8</sup> Non nephrotic proteinuria and orthostatic proteinuria are also common symptoms of NS. The exact mechanism of orthostatic proteinuria is not well understood yet however it is attributed to renal hemodynamic changes and elevated levels of norepinephrine and angiotensin II.<sup>10</sup>

Imaging modalities such as selective left renal venography, ultrasound, computed tomography (CT), CT angiography, magnetic resonance (MR), MR angiography, and Doppler sonography can be used for diagnostic purposes although Doppler sonography is the first imaging modality with suspected NS which has a sensitivity of 78% and specificity of 100%.<sup>11</sup> The diagnostic measurements of NS are described by Zhang et al. According to this study, the flow velocity of stenosis of the LRV in the supine position accelerates and this acceleration became more obvious when patient has stood for 15 min, the inner diameter ratio between the renal hilum and stenosis of LRV in the supine and upright position was  $>3$  and  $>5$  respectively.<sup>12</sup> Measurement of SMA angle is a very important criterion for the diagnosis of NS as well. Fitoz et al. described

the changes of SMA angle in supine and upright positions at NS, according to this study the SMA angle in supine and upright positions were  $<41^\circ$  and  $<21^\circ$  respectively.<sup>5</sup>

Several studies have demonstrated that during the developmental period especially BMI increasing might cause spontaneous resolution.<sup>4</sup> However, in our series we did not show any influence of BMI on the resolution of hematuria and proteinuria in nine patients. The only statistical significant difference in these patients, whose hematuria and proteinuria resolved, was in upright SMA angles.

There is not enough evidence based trials about using angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitors in NS. In an experimental model of partial renal vein obstruction, the glomerular plasma flow rate reduction increased trans-capillary hydraulic pressure differences and efferent arteriolar resistance marked increase in urinary protein excretion have been shown; the infusion of angiotensin II antagonist reduced the protein excretion.<sup>13</sup> Ha and Lee have reported a 14-year old girl with orthostatic proteinuria due to NS, which recovered after ACE inhibition, in this case ACE inhibition, is used because of moderate mesangial hypercellularity that might be related to NS.<sup>7</sup> ACE inhibition is suggested for cases with severe and prolonged proteinuria which may have abnormal renal pathology. However further follow up of long term clinical results; dose and duration adjustment is needed about using ACE inhibitors in NS. Our patients using ACE inhibitors showed partial resolution of proteinuria.

In conclusion NS should be considered in differential diagnosis of hematuria, proteinuria along with orthostatic proteinuria before performing renal biopsy. Doppler sonographic evaluation is a favorable non-invasive method for diagnosis of this condition. It might be concluded that upright SMA angle measurement is more efficient than supine SMA angle measurement on clinico-radiological correlation. ■

## REFERENCES

1. De Schepper A. Nutcracker phenomenon of the renal vein causing left renal vein pathology. *J Belg Radiol* 1972;55: 507-11.
2. Beinart C, Sniderman KW, Saddekni S, Weiner M, et al. Left renal vein hypertension: a cause of occult hematuria. *Radiology* 1982;145(3):647-50.
3. Ekim M, Ozçakar ZB, Fitoz S, Soygür T, et al. The "nutcracker phenomenon" with orthostatic proteinuria: case reports. *Clin Nephrol* 2006;65(4):280-3.
4. Shin JI, Park JM, Lee SM, Shin YH, et al. Factors affecting

- spontaneous resolution of hematuria in childhood nutcracker syndrome. *Pediatr Nephrol* 2005;20(5):609-13.
5. Fitoz S, Ekim M, Özçakar ZB, Elhan AH, et al. Nutcracker syndrome in children: The role of upright position examination and superior mesenteric artery angle measurement in the diagnosis. *J Ultrasound Med* 2007;26(5):573-80.
  6. Kurklinsky AK, Rooke TW. Nutcracker phenomenon and nutcracker syndrome. *Mayo Clin Proc* 2010;85(6):552-9.
  7. Ha TS, Lee EJ. ACE inhibition can improve orthostatic proteinuria associated with nutcracker syndrome. *Pediatr Nephrol* 2006;21(11):1765-8.
  8. Shin JI, Park JM, Lee JS, Kim MJ. Effect of renal Doppler ultrasound on the detection of nutcracker syndrome in children with hematuria. *Eur J Pediatr* 2007;166(5):399-404.
  9. Rogers A, Beech A, Braithwaite B. Transperitoneal laparoscopic left gonadal vein ligation can be the right treatment option for pelvic congestion symptoms secondary to nutcracker syndrome. *Vascular* 2007;15(4):238-40.
  10. Park SJ, Lim JW, Cho BS, Yoon TY, et al. Nutcracker syndrome in children with orthostatic proteinuria: Diagnosis on the basis of Doppler sonography. *J Ultrasound Med* 2002;21(1):39-45.
  11. Mazzoni MB, Kottanatu L, Simonetti GD, Ragazzi M, et al. Renal vein obstruction and orthostatic proteinuria: a review. *Nephrol Dial Transplant* 2011;26(2):562-5.
  12. Zhang H, Li M, Jin W, San P, et al. The left renal entrapment syndrome: Diagnosis and treatment. *Ann Vasc Surg* 2007;21(2):198-203.
  13. Yoshioka T, Mitarai T, Kon V, Deen WM, et al. Role of angiotensin II in an overt functional proteinuria. *Kidney Int* 1986;30(4):538-45.



# Prevención de la obesidad infantil: aportes desde las ciencias sociales para la intervención

## *Preventing childhood obesity: contributions from the social sciences to intervention*

Lic. Muriel Lamarque<sup>a</sup> y Dra. Alicia B. Orden<sup>a,b</sup>

### RESUMEN

La programación e implementación de políticas de salud para la prevención del sobrepeso y la obesidad se han centrado, clásicamente, en la difusión de mensajes concretos, que identifican los alimentos saludables y resaltan la importancia de la actividad física. A pesar de los esfuerzos recurrentes, las prevalencias en la población adulta e infantil continúan en ascenso. La configuración de las propuestas preventivas parece dejar de lado la perspectiva más compleja del fenómeno alimentario, cuya naturaleza va más allá de su base biológica. Detrás de la presencia de sobrepeso u obesidad, existen factores que exceden las conductas individuales, que se constituyen como elementos de orden social. Esta premisa se sustenta en los aportes realizados desde diversos campos, como la antropología, la sociología y la epidemiología social, sobre todo, durante los últimos treinta años.

Este trabajo propone analizar los modelos tradicionales de intervención institucional y visibilizar la importancia de una perspectiva orientada a lo social, que tenga en cuenta el análisis del contexto y de la red de vínculos para el abordaje de la problemática del sobrepeso y la obesidad infantil, con eje en el componente alimentario.

**Palabras clave:** conducta alimentaria, redes sociales, obesidad infantil.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2017.169>

Texto completo en inglés:

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2017.eng.169>

- a. Instituto de Desarrollo e Investigaciones Pediátricas "Prof. Dr. Fernando E. Viteri" (IDIP-MS/CICPBA), Hospital de Niños Sor María Ludovica. La Plata, Argentina.
- b. Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET).

**Cómo citar:** Lamarque M, Orden AB. Prevención de la obesidad infantil: aportes desde las ciencias sociales para la intervención. *Arch Argent Pediatr* 2017;115(2):169-174.

### Prevención de la obesidad en Argentina y en otros países

En Argentina, a lo largo de los últimos años, se han llevado a cabo numerosos planes, campañas y programas orientados a la promoción de la salud y el control de enfermedades no transmisibles, como la obesidad. El Ministerio de Salud de la Nación,<sup>1</sup> junto con dependencias provinciales, municipales y entidades

privadas, ha desarrollado estrategias de intervención a lo largo de todo el territorio. Entre ellas, el Plan Nacional Argentina Saludable y programas nacionales, como Cuidarse en Salud, Argentina Camina y Salud Escolar, entre otros. Dichos programas impulsaron campañas principalmente orientadas a la población adulta, que fomentaron la realización diaria de actividad física, la disminución del tabaquismo y la ingesta de sodio, e introdujeron nociones acerca de una alimentación equilibrada mediante la comunicación social, el armado de talleres informativos y las actividades recreativas en diversos espacios. Asimismo, se han realizado acuerdos con la industria alimentaria para la reducción de los contenidos de sodio, azúcares y eliminación de las grasas trans en los productos de venta masiva. Entre los componentes de intervención más representativos, figuran las campañas gráficas de comunicación emplazadas en ámbitos públicos, como servicios de salud o escuelas. En el caso de los programas mencionados, la información comunicacional se ha centrado en recomendaciones acerca del modo en que se puede incorporar el ejercicio físico en la vida cotidiana, así como también indicaciones respecto del valor nutricional de distintos alimentos para incluirlos en las comidas diarias según la distribución porcentual de macronutrientes. Un análisis ilustrativo de los mensajes contenidos en estas campañas señala textos del tipo "sumá 30' de actividad física por día", "comer saludable no es un sacrificio", "pequeños cambios, grandes beneficios", "niño activo, adulto saludable" y "preveni

**Correspondencia:**  
Lic. Muriel Lamarque,  
[muriel.lamarque@gmail.com](mailto:muriel.lamarque@gmail.com)

**Financiamiento:**  
Ninguno.

**Conflicto de intereses:**  
Ninguno que declarar.

Recibido: 22-6-2016  
Aceptado: 13-9-2016

el sobrepeso y la obesidad con alimentación saludable y una vida activa”.

Las intervenciones específicamente dirigidas a la población infantil repiten estos modelos de divulgación del ejercicio y la nutrición, y agregan mensajes, como “comer sano es divertido” o “preferí agua”. En la campaña Armando Salud, correspondiente a la estrategia de prevención de la obesidad infantil de la provincia de Buenos Aires,<sup>2</sup> se pueden encontrar otras propuestas, como “comer en familia”, “jugar con amigos” o “valorar nuestras costumbres”. Sin embargo, su presencia en las gráficas se muestra aislada, como eslogans no articulados entre sí y como contratapa de las indicaciones nutricionales individuales previamente explicitadas.

En otros países, las intervenciones institucionales han tenido un desarrollo similar. Esto es acciones informativas mediante estrategias de divulgación y educación nutricional en ámbitos públicos y privados en favor de la adopción de hábitos alimentarios saludables y un estilo de vida activo.<sup>3</sup> Dinamarca fue el primer país en desarrollar un plan específicamente dirigido a prevenir la obesidad. El *National Action Plan Against Obesity* fue lanzado en 2003, con propuestas diversificadas y con acción a nivel privado, comunitario y público.<sup>4</sup> En 2005, el Gobierno español divulgó la Estrategia para la Nutrición, Actividad Física y Prevención de la Obesidad, con difusión a nivel nacional y réplicas regionales subsidiarias, como el Programa Piloto Escolar de Referencia para la Salud y el Ejercicio contra la Obesidad (PERSEO) dirigido a escolares de educación primaria.<sup>5-7</sup> Como otros ejemplos, en 2006, Francia elaboró el *Programme National Nutrition Santé*, y, en 2007, México lanzó el Programa Nacional de Salud. Estas iniciativas fueron respaldadas por actuaciones a niveles geográficos y políticos mayores, como es el caso de la Plataforma Europea de Acción sobre Alimentación, Actividad Física y Salud<sup>8</sup> o la Estrategia sobre Problemas de Salud relacionados con la Alimentación, el Sobrepeso y la Obesidad,<sup>9</sup> ambos desarrollados por la Unión Europea.

Muchas de estas acciones se elaboraron siguiendo los lineamientos planteados por la Organización Mundial de la Salud (OMS), que, en 2004, comunicó la Estrategia Mundial sobre Régimen Alimentario, Actividad Física y Salud.<sup>10</sup> Esta propuesta fue la primera de alcance internacional en plantear tareas concretas para enfrentar la epidemia de obesidad y el aumento de las enfermedades no transmisibles. Los ejes

planteaban mejorar lo que se percibió como un fenómeno generalizado de mala alimentación y falta de ejercicio físico. El documento precisó, asimismo, la necesidad de adecuar las decisiones a la diversidad cultural existente. Se esperó, en consecuencia, que las distintas acciones nacionales se ajustaran en su consideración. Sin embargo, como señaló Gracia Arnaiz,<sup>3</sup> los primeros programas fueron asombrosamente homogéneos y, a pesar de las sugerencias de la OMS, apenas se tuvo en cuenta la pluralidad de los sujetos bajo intervención. Ahora bien, debemos preguntarnos acerca de la posible relación entre dicha uniformidad en las propuestas y su posterior eficacia, ya que, pese a los esfuerzos, las tasas de obesidad continuaron aumentando. Quizás por esto, actualmente, países como Francia se encuentran revisando sus estrategias y publicando actualizaciones que incluyen un mayor foco en las particularidades culturales y contextuales, con mensajes adaptados.<sup>11</sup> Quedará para un futuro evaluar si estas modificaciones y consideraciones benefician la implementación de los programas y sus resultados.

En los últimos años, se ha priorizado el abordaje del problema en edades tempranas, por lo que los organismos mundiales han elaborado nuevas publicaciones, como el Plan de Acción para la Prevención de la Obesidad en la Niñez y la Adolescencia de la Organización Panamericana de la Salud<sup>12</sup> o el informe de la Comisión para acabar con la obesidad infantil de la OMS.<sup>13</sup>

### Los modelos tradicionales de intervención

Un análisis de las críticas realizadas a los modelos de intervención permite identificar tres cuestionamientos principales. El primero se basa en el enfoque, casi exclusivo, que la prevención ha puesto en la educación nutricional.<sup>3</sup> Esto supone, de manera subyacente, que las personas se alimentan mal por desinterés, desconocimiento y falta de información. Sin embargo, diversos estudios demuestran que las nociones respecto de lo considerado como alimentación saludable –desde el punto de vista médico– se encuentran ampliamente instaladas en la población.<sup>5,14,15</sup> El problema parece ubicarse, entonces, en la traslación del conocimiento impartido en conductas esperables. No se evidencia una correspondencia entre las recomendaciones alimentarias y las prácticas de consumo. El acceso a la información no parece haberlas transformado.<sup>5,14</sup> Esto podría deberse a factores económicos (costo elevado de los alimentos

saludables) y sociolaborales (gestión del tiempo de aprovisionamiento y cocina, en relación con las jornadas de trabajo y otras actividades). Asimismo, pueden considerarse otros elementos, como los ideales de cuerpo, preferencias, conveniencias, elementos de naturaleza simbólica e ideológica.<sup>16</sup> Esto remarca la idea de que las significaciones que revisten el consumo alimentario son de naturaleza múltiple y no siempre están ligadas a la idea biomédica de salud.

En segundo lugar, el análisis de las acciones institucionales evidencia una homogeneización en la construcción del mensaje normativo. El público al que se dirigen las campañas es tratado uniformemente, dejando de lado posibles singularidades socioculturales. En este sentido, Díaz-Méndez señaló que “la uniformidad de las intervenciones socioeducativas e informativas, que no diferencia entre grupos de mayor o menor riesgo y homogeneiza las propuestas, puede ser un problema para alcanzar buenos resultados”.<sup>7</sup> La referencia al entorno social suele quedar limitada a una mención esporádica y abstracta, sin una real aprehensión del mismo.<sup>17</sup>

Por último, la homogeneización de las acciones va, al mismo tiempo, acompañada de un enfoque individualista. Según esta perspectiva, la existencia de patologías, conductas arriesgadas o poco saludables depende exclusivamente de los sujetos y, por lo tanto, las acciones informativas deben estar dirigidas de manera individual.<sup>7</sup> Diez Roux<sup>18</sup> relacionó este fenómeno con una concepción de la salud esencialmente biomédica, según la cual las verdaderas causas de la enfermedad son factores biológicos que caracterizan a cada sujeto y no a un grupo social. Esto respondería, además, al proceso conocido como medicalización de la vida cotidiana, que enfoca la causa de los problemas en lo individual y no en el ambiente social, y, por consiguiente, aplica las intervenciones médicas de igual manera.<sup>19</sup> La culpabilización de los individuos sobre su estado de salud/enfermedad se sustenta, entonces, en la noción de que la racionalidad científica es suficiente para convencer a los ciudadanos de responsabilizarse y actuar por el bien de su salud. Sin embargo, las decisiones alimentarias no son ni individuales ni racionalmente simples.<sup>5</sup> Desde la antropología, Mary Douglas<sup>20</sup> señaló que la reducción de las conductas riesgosas a una decisión individual limitada por los propios intereses desvinculaba el fenómeno de los condicionantes económicos, políticos, morales, étnicos, etarios o de género que actuaban en su configuración.

### La propuesta desde lo relacional

Las críticas mencionadas sugieren una perspectiva simplificada de la obesidad, que es percibida como consecuencia de estilos de vida inadecuados, por lo que se apunta a cambiarlos acondicionando las conductas individuales. En este esquema, el problema suele limitarse a dos componentes principales: ingesta y gasto energéticos. Se es gordo porque se come en exceso y no se realiza suficiente actividad física. La persistencia de modelos tradicionales de investigación e intervención biomédica se explica, entonces, por la hegemonía de una lógica matemática, una ecuación de ingreso y quema de calorías. Se opta por afrontar cuestiones de orden cualitativo con proposiciones esencialmente cuantitativas.<sup>5,6</sup> Sin embargo, se manifiesta una contradicción en los mensajes de organismos internacionales y muchas investigaciones biomédicas, que mencionan la creciente importancia de los enfoques integrales y la perspectiva sociocultural para la comprensión y el abordaje del tema.<sup>10,21,22</sup> Este desfase entre discurso y acción pondría en evidencia cierta superficialidad de su tratamiento, tanto a nivel de las instituciones como de los profesionales vinculados. La perspectiva holística funciona, en este caso, para satisfacer discursos integradores, que no ocurren en la realidad práctica.

La crítica al enfoque médico centrado en el individuo busca dar lugar a una propuesta que considere aquellos aspectos contextuales en que se producen los fenómenos, así como su aprehensión dentro de una trama de relaciones (en vez de acciones de sujetos aislados). Estas nuevas vías de comprensión de la obesidad pueden hallarse en los trabajos de Christakis y Fowler,<sup>23</sup> Cohen-Cole y Fletcher,<sup>24</sup> Madan et al.,<sup>25</sup> De la Haye et al.,<sup>26</sup> Fletcher et al.<sup>27</sup> o Macdonald-Wallis et al.,<sup>28</sup> entre otros. Estos estudios señalan el modo en que los contextos de socialización y la trama de vínculos próximos influyen de manera potencial en la configuración de comportamientos asociados a la salud/enfermedad, particularmente en lo referente a la conducta alimentaria, la imagen corporal, el sedentarismo y la actividad física. En estos ámbitos de interacción social, funcionarían mecanismos tanto directos (imitación) como indirectos (internalización de normas grupales) de influencia interpersonal, por lo que resulta destacable atender al aspecto relacional del problema.

### El enfoque en el caso de los niños

El análisis de los programas y/o campañas dirigidas a la población infantil sugiere que el niño no es considerado como sujeto de enfermedad crónica. En efecto, la mayoría de estos proyectos buscan prevenir o informar sobre enfermedades infectocontagiosas y dejan a los adultos como receptores de la prevención de enfermedades no transmisibles. No obstante, la obesidad representa un serio problema de salud en los niños más allá de sus consecuencias psicosociales (baja autoestima, poca aceptación de los pares y baja sociabilidad). En primer lugar, el sobrepeso u obesidad en la infancia y la niñez constituyen un factor predictor de la obesidad adulta.<sup>29,30</sup> En segundo lugar, además de sus efectos a largo plazo, la obesidad constituye un riesgo para la salud de niños y adolescentes, debido a las distintas comorbilidades asociadas.<sup>31,32</sup> Estas razones validan el inicio de intervenciones preventivas con foco en población de menor edad.<sup>33</sup>

La obesidad infantil es un fenómeno global, especialmente en los países occidentales. En 2014, la OMS informó que el sobrepeso y la obesidad en preescolares superaba el 30% en los países en desarrollo.<sup>12</sup> En Argentina, el Programa Nacional de Salud Escolar (PROSANE)<sup>34</sup> halló que 21,4% de los niños de 5 a 13 años tenía sobrepeso y 15,6% eran obesos, cifras similares a las publicadas como mapa de la obesidad, que identificó 19,0% de sobrepeso y 17,7% de obesidad en niños de 6 a 12 años de edad.<sup>35</sup>

¿Cuál es la tendencia de estas cifras? En Estados Unidos, la obesidad infantil aumentó más del doble en niños y se cuadruplicó en adolescentes en los últimos 30 años.<sup>36,37</sup> Los países transicionales reflejan la misma tendencia. Así, por ejemplo, en Brasil, la prevalencia de sobrepeso y obesidad se triplicó entre 1975 y 1997.<sup>38</sup> En Argentina, se ha informado, para niños y adolescentes, una prevalencia media de 25% en 2007, en contraste a la observada en 1990 de 14,5%. Este aumento fue de 40% en el sobrepeso, mientras que la obesidad se cuadruplicó, especialmente en niños de menor edad.<sup>39</sup>

Estas prevalencias señalan la necesidad de encarar políticas más complejas dirigidas al problema, con un abordaje plural tendiente a modificar los enfoques tradicionales para incorporar mecanismos causales no biológicos. Las propuestas deben también abandonar la perspectiva individualista, para resaltar el

valor del contexto y de la red vincular cercana. Considerando la niñez como etapa de formación y demarcación individual, es en el espacio conformado por los lazos más próximos donde se aprende y se configura la identidad, la pertenencia a un grupo y los códigos compartidos. El contexto social es donde se produce la internalización de significados, usos y experiencias.<sup>40</sup> La alimentación y las costumbres asociadas a ella son parte de un sistema de disposiciones socialmente condicionadas, perdurables y transmisibles que funcionan como cimiento estructurante de los actos, las valoraciones y las percepciones de las personas. Se ha sugerido que los gustos compartidos en estos espacios de vinculación social representan unidades de participación y exclusión, y, consecuentemente, definen tipos de alimentos, combinaciones de sabores y texturas que concretan diferentes formas de comer.<sup>16,41</sup> La esfera doméstica, las relaciones con los pares y los ámbitos en los que se desenvuelven los niños funcionan, entonces, como agentes en este proceso de socialización alimentaria.<sup>42</sup> Junto con ellos, se modela la identidad y la identificación social, y se enmarca el contexto que establece y mantiene el comportamiento respecto de la salud. Esta experiencia no debe desconocer el rol activo de los medios de comunicación y las nuevas tecnologías para la transmisión de modelos corporales en la configuración de pautas de consumo.<sup>43</sup>

El modo en que un niño va conformando las actitudes hacia la alimentación y la salud, es decir, sus preferencias o aversiones, se relaciona directamente con la gestión subjetiva que él mismo haga de su entorno y de sí.<sup>41</sup> No se trata de un cántaro donde se deposita de manera pasiva el conocimiento, sino que, cada vez con mayor autonomía, el niño participa activamente del proceso de aprendizaje y construcción del espacio cultural.<sup>44</sup> Esto se pone en juego tanto en la toma de decisiones como en la conformación de opiniones y valoraciones.<sup>27,28</sup> Por lo tanto, resulta importante conocer los mecanismos de transmisión y adquisición de conocimientos, así como también las negociaciones en las prácticas y valores acerca de la alimentación que pudieran estar influyendo en la aparición de trastornos durante la infancia.<sup>42,45</sup>

### Consideraciones finales

La escasa eficacia de las intervenciones institucionales tradicionales obliga a insistir en una visión ampliada y complementaria del problema que incluya los determinantes sociales



de la salud para su tratamiento.<sup>7</sup> Entre ellos, se encuentran las significaciones construidas respecto de la salud y de la enfermedad, los aspectos simbólicos de la cultura alimentaria y de consumo, y el rol activo de los medios de comunicación. Teniendo en cuenta las particularidades a nivel territorial, y considerando reflexivamente su historicidad, deben incluirse también aquellos elementos micro- y macroestructurales, como la exclusión social, las relaciones de género, las políticas de educación, de empleo y sus características.<sup>5</sup>

En el abordaje del sobrepeso y la obesidad tanto infantil como adulta, resulta de agregado valor indagar en los contextos vinculares inmediatos que constituyen el universo de identificación y socialización creadores de hábito y sentido. Además de contribuir en el análisis multicausal del problema, puede resultar enriquecedor en la programación y planificación de futuras intervenciones en salud pública. De este modo, se abre la posibilidad a una propuesta que plantee el desarrollo de actividades analizando el contexto social existente, reforzando los lazos de cooperación y transformando el mensaje desde una "responsabilidad individual" a un proyecto de cuidado colectivo. Por ejemplo, el uso de dispositivos informáticos, como computadoras y teléfonos celulares inteligentes, se ha ido generalizando y extendiendo en la población. En vez de encarar estrategias (hasta ahora, infructíferas) que busquen reducir su utilización, las nuevas tecnologías pueden, paradójicamente, ser consideradas en el desarrollo de intervenciones. La lógica social de red de lazos que subyace a muchas aplicaciones y medios electrónicos puede ser aprovechada para orientar el compromiso en torno a lo grupal y comunitario. Esto puede servir tanto para organizar actividades cooperativas como para socializar cambios, monitorear su progreso, compartir información o simplemente motivar. Así como las redes pueden favorecer el surgimiento de conductas de riesgo, pueden ser igualmente valoradas para la transmisión y dispersión de mensajes y acciones beneficiosas a mediano y largo plazo. ■

## REFERENCIAS

1. Argentina. Ministerio de Salud de la Nación. Banco de Recursos y campañas. [Acceso: 15 de septiembre de 2016]. Disponible en: [http://www.msal.gov.ar/index.php?option=com\\_ryc\\_contenidos](http://www.msal.gov.ar/index.php?option=com_ryc_contenidos).
2. Argentina. Ministerio de Salud de la Provincia de Buenos Aires. Armando Salud. Programa de promoción de entornos saludables en el crecimiento. [Acceso: 15 de septiembre de 2016]. Disponible en: <http://www.ms.gba.gov.ar/sitios/armandosalud/>.
3. Gracia Arnaiz M. Qué y cuánto comer: tomando medidas frente a las sociedades obesogénicas. *Salud Colect* 2009;5(3):363-76.
4. National Board of Health, Center for Health Promotion and Prevention. National Action Plan Against Obesity. Recommendations and perspectives. Short Version. Copenhagen: 2003. [Acceso: 15 de septiembre de 2016]. Disponible en: <http://www.sst.dk/~media/681E3288F0A14C2EAA71ED9C4866D01F.ashx>.
5. Gracia Arnaiz M. La emergencia de las sociedades obesogénicas o de la obesidad como problema social. *Rev Nutr* 2009;22(1):5-18.
6. González Rodríguez A. Concepciones y práctica reflexionada de docentes y enfermeras-os sobre la promoción de la alimentación saludable en la escuela. *Investigación en la escuela* 2009;69:87-98.
7. Díaz-Méndez C. El tratamiento institucional de la alimentación: un análisis sobre la intervención contra la obesidad. *Papers* 2012;97(2):371-84.
8. Comisión Europea. Departamento de Salud y Seguridad Alimentaria. Plataforma europea de acciones sobre alimentación, Actividad Física y Salud. [Acceso: 15 de septiembre de 2016]. Disponible en: [http://ec.europa.eu/health/nutrition\\_physical\\_activity/platform/index\\_es.htm](http://ec.europa.eu/health/nutrition_physical_activity/platform/index_es.htm).
9. Comisión de las comunidades europeas. Estrategia europea sobre problemas de salud relacionados con la alimentación, el sobrepeso y la obesidad. Bruselas: 2007. [Consulta: 15 de septiembre de 2016]. Disponible en: <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=COM:2007:0279:FIN:ES:PDF>.
10. Organización Mundial de la Salud. Estrategia mundial sobre régimen alimentario, actividad física y salud. Ginebra: OMS; 2004. [Acceso: 15 de septiembre de 2016]. Disponible en: [http://www.who.int/dietphysicalactivity/strategy/eb11344/strategy\\_spanish\\_web.pdf?ua=1](http://www.who.int/dietphysicalactivity/strategy/eb11344/strategy_spanish_web.pdf?ua=1).
11. Gracia Arnaiz M. La obesidad como problema social: la ideación sobre su carácter crónico, plurifactorial y epidémico. En Piaggio L, Solans A. *Enfoques socioculturales de la alimentación. Lecturas para el equipo de salud*. Buenos Aires: Akadia, 2014. Págs.391-403.
12. Organización Panamericana de la Salud. Plan de acción para la prevención de la obesidad en la niñez y la adolescencia. Washington: 2014. [Acceso: 15 de septiembre de 2016]. Disponible en: [http://www.paho.org/hq/index.php?option=com\\_docman&task=doc\\_view&Itemid=270&gid=28899&lang=es](http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_docman&task=doc_view&Itemid=270&gid=28899&lang=es).
13. Organización Mundial de la Salud. Informe de la Comisión para acabar con la obesidad infantil. Gineva: 2016. [Acceso: 15 de septiembre de 2016]. Disponible en: <http://www.who.int/end-childhood-obesity/publications/echo-report/es/>.
14. Contreras J, Gracia Arnaiz M. Comemos como vivimos. Alimentación, salud y estilos de vida. Barcelona: Alimentaria Exhibitions, 2006.
15. Salinas J, González CG, Fretes G, Montenegro E, et al. Bases teóricas y metodológicas para un programa de educación en alimentación saludable en escuelas. *Rev Chil Nutr* 2014;41(4):343-50.
16. Aguirre P. Ricos flacos y gordos pobres. La alimentación en crisis. Buenos Aires: Capital Intelectual, 2010.
17. Gracia Arnaiz M. Comer bien, comer mal: la medicalización del comportamiento alimentario. *Salud Pública Méx* 2007;49(3):236-42.
18. Diez Roux A. La necesidad de un enfoque multinivel en epidemiología. *Región y Sociedad* 2008;20:77-91.
19. Conrad P. The medicalization of society. On the transformation of Human Conditions into treatable



- desorders. Maryland: John Hopkins University Press, 2007.
20. Douglas M. Risk and Blame: Essays in cultural theory. Londres: Routledge, 1994.
  21. Araya H, Atalah E, Benavides X, Boj T, et al. Prioridades de intervención en alimentación y nutrición en Chile. *Rev Chil Nutr* 2006;33(3):458-63.
  22. Gómez S, Marcos A. Intervención integral de la obesidad del adolescente. *Rev Med Univ Navarra* 2006;50(4):23-5.
  23. Christakis N, Fowler J. The spread of obesity in a large social network over 32 years. *N Engl J Med* 2007;357(4):370-9.
  24. Cohen-Cole E, Fletcher J. Is obesity contagious? Social network vs. Environmental factors in the obesity epidemic. *J Health Econ* 2008;27(5):1382-7.
  25. Madan A, Moturu ST, Lazer D, Pentland A. Social sensing: Obesity, unhealthy eating and exercise in face-to-face networks. Paper presented at: Conference WH '10 Wireless Health 2010, San Diego, CA, USA - Oct 05-07, 2010:104-10.
  26. De la Haye K, Robins G, Mohr P, Wilson C. Obesity related behaviors in adolescent friendship networks. *Social Networks* 2010;32(3):161-7.
  27. Fletcher A, Bonell C, Sorhaindo A. You are what your friends eat: systematic review of social network analyses of young people's eating behaviors and bodyweight. *J Epidemiol Community Health* 2011;65(6):548-55.
  28. Macdonald-Wallis K, Jago R, Sterne JA. Social Network Analysis of childhood and youth physical activity. *Am J Prev Med* 2012;43(6):636-42.
  29. Whitaker RC, Wright JA, Pepe MS, Seidel KD, et al. Predicting obesity in young adulthood from childhood and parental obesity. *New Engl J Med* 1997;337(13):869-73.
  30. Dietz W. Health consequences of obesity in youth: childhood predictors of adult disease. *Pediatrics* 1998;101(3Pt2):518-25.
  31. Daniels S. The consequences of childhood overweight and obesity. *Future Child* 2006;16(1):47-67.
  32. Weiss R, Caprio S. Development of type 2 diabetes in children and adolescents. *Minerva Med* 2006;97(3):263-9.
  33. Pandita A, Sharma D, Pandita D, Pawar S et al. Childhood obesity: prevention is better than cure. *Diabetes Metab Syndr Obes* 2016;9:83-9.
  34. Lucconi Grisolia V, Lev D, Dematteis S. Situación de salud de niños, niñas y adolescentes de escuelas de nivel primario de la República Argentina. Programa Nacional de Salud Escolar (PROSANE). Buenos Aires: MSAL, 2015. [Acceso: 16 de septiembre de 2016]. Disponible en: [http://www.msal.gob.ar/images/stories/bes/graficos/000000734cnt-anuario\\_prosane\\_2015.pdf](http://www.msal.gob.ar/images/stories/bes/graficos/000000734cnt-anuario_prosane_2015.pdf).
  35. Hacia un mapa de la obesidad en Argentina. Buenos Aires: CESNI-SAOTA, 2012. [Acceso: 16 de septiembre de 2016]. Disponible en: <http://www.fundacionpepsico.com.ar/files/mapa-obesidad-cesni-saota.pdf>.
  36. National Center for Health Statistics. Health, United States, 2011: With Special Features on Socioeconomic Status and Health. Hyattsville; U.S. Department of Health and Human Services; 2012. [Acceso: 16 de septiembre de 2016]. Disponible en: <http://www.cdc.gov/nchs/data/health/us11.pdf>.
  37. Ogden CL, Carroll MD, Kit BK, Flegal KM. Prevalence of childhood and adult obesity in the United States, 2011-2012. *JAMA* 2014;311(8):806-14.
  38. Wang Y, Monteiro C, Popkin BM. Trends of obesity and underweight in older children and adolescents in the United States, Brazil, China, and Russia. *Am J Clin Nutr* 2002;75(6):971-7.
  39. Orden AB, Bucci PJ, Petrone S. Trends in weight, height, BMI and obesity in schoolchildren from Santa Rosa (Argentina), 1990-2005/07. *Ann Hum Biol* 2013;40(4):348-54.
  40. Berger P, Luckmann T. La construcción social de la realidad. Buenos Aires: Amorrortu, 1986.
  41. Ochs E, Shohet M. La estructuración cultural de la socialización durante las comidas. En Piaggio L, Solans A. *Enfoques socioculturales de la alimentación. Lecturas para el equipo de salud*. Buenos Aires: Akadia, 2014: 259-76.
  42. Sánchez Hernández M. Los trastornos del comportamiento alimentario y los procesos de transmisión-adquisición de la cultura alimentaria. *Gazeta de Antropología* 2004;20: artículo 4. [Acceso: 16 de septiembre de 2016]. Disponible en: [http://www.ugr.es/~pwlac/G20\\_04MariaJesus\\_Sanchez\\_Hernandez.html](http://www.ugr.es/~pwlac/G20_04MariaJesus_Sanchez_Hernandez.html).
  43. Zafra-Aparici E. Aprender a comer: procesos de socialización y "trastornos del comportamiento alimentario". [Tesis doctoral]. Barcelona: Universitat de Barcelona; 2007. [Acceso: 16 de septiembre de 2016]. Disponible en: [http://www.tdx.cat/bitstream/handle/10803/53633/EZAFRA\\_TESIS.pdf;jsessionid=CDC7A6F52187DCEF475CD38974124E84?sequence=1](http://www.tdx.cat/bitstream/handle/10803/53633/EZAFRA_TESIS.pdf;jsessionid=CDC7A6F52187DCEF475CD38974124E84?sequence=1).
  44. Colangelo MA. La crianza como proceso sociocultural. Posibles aportes de la antropología al abordaje médico de la niñez. Primeras Jornadas de Diversidad en la niñez. Ensenada: Hospital El Dique, 2014. [Acceso: 16 de septiembre de 2016]. Disponible en: <http://www.aacademica.org/000-098/6.pdf>.
  45. Busdiecker S, Castillo C, Salas I. Cambios en los hábitos de alimentación durante la infancia: una visión antropológica. *Rev Chil Pediatr* 2000;71(1):5-11.

## Preventing childhood obesity: Contributions from the social sciences to intervention

Muriel Lamarque, B.S.<sup>a</sup> and Alicia Bibiana Orden, M.D.<sup>a,b</sup>

### ABSTRACT

Programming and implementation of health policies for the prevention of overweight and obesity have traditionally focused on the dissemination of specific messages identifying healthy foods and pointing out the importance of physical activity. Despite recurrent efforts, the prevalence of obesity in both adult and children populations continues to rise. The configuration of preventive proposals seems to neglect the more complex reality of the eating phenomenon, whose nature goes beyond its biological basis. Behind the presence of overweight or obesity, there are factors that exceed individual behaviors, which are constituted as elements of social order. This premise is based on the contributions made from several fields such as anthropology, sociology, and social epidemiology, especially over the past thirty years.

This study aims to analyze the traditional models of institutional intervention while making visible the importance of a socially-oriented perspective that takes into account context and network analysis to address the problem of childhood overweight and obesity, centered on the food component.

**Key words:** eating behavior, social networks, childhood obesity.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2017.eng.169>

**To cite:** Lamarque M, Orden AB. Preventing childhood obesity: Contributions from the social sciences to intervention. *Arch Argent Pediatr* 2017;115(2):169-174.

- a. Pediatric Research and Development Institute (*Instituto de Desarrollo e Investigaciones Pediátricas*, IDIP)  
Prof. Dr. Fernando E. Viteri (IDIP MS/CICPBA), Hospital de Niños Sor María Ludovica. La Plata, Argentina.
- b. National Scientific and Technical Research Council (*Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Tecnológicas*, CONICET).

*E-mail address:*  
Muriel Lamarque, B.S.:  
muriel.lamarque@gmail.com

*Funding:*  
None.

*Conflict of interest:*  
None.

Received: 06-22-2016  
Accepted: 9-13-2016

### Prevention of obesity in Argentina and other countries

In Argentina, over the past years, numerous plans, campaigns, and programs have been implemented to promote health and manage noncommunicable diseases, e.g. obesity. The National Ministry of Health,<sup>1</sup> together with provincial, municipal, and private organizations, has developed intervention strategies across the country, including the National Healthy Argentina Plan (*Plan Nacional Argentina Saludable*) and other national programs, such as Taking Care in Health Care (*Cuidarse en Salud*), Argentina Walks (Argentina

Camina), and School Health (*Salud Escolar*). These programs encouraged campaigns that mainly targeted the adult population and promoted daily physical activity, reduced smoking and salt intake, and introduced the idea of a balanced diet through social communication, informational workshops, and recreational activities in different locations. In addition, agreements have been made with the food industry to reduce salt and sugar contents and remove trans fat from mass-market products. The most representative intervention components include advertising campaigns placed in public places, such as schools or health facilities. The information conveyed through the above-mentioned programs has focused on recommendations on how to incorporate physical activity into daily life and also indications regarding the nutritional value of different food products that may be included in everyday meals depending on their macronutrient percent distribution. A pictorial analysis of messages included in these campaigns described phrases such as “add 30’ of physical activity every day,” “eating healthy means no sacrifice,” “small changes, big benefits,” “active child, healthy adult,” and “prevent overweight and obesity with a healthy diet and an active lifestyle.”

Interventions that are specifically targeted at the pediatric population repeat these exercise and nutrition dissemination models and include messages like “eating healthy is fun” or “choose water.” The Building Health (*Armando Salud*) campaign, which is part of the childhood obesity prevention strategy of the province of Buenos Aires,<sup>2</sup> also proposes the

following: “eating as a family,” “playing with friends” or “value our traditions.” However, these phrases scarcely appear in advertisements and are used as disconnected slogans or on the back of previously specified individual nutritional indications.

Institutional interventions have been developed in a similar manner in other countries. For example, informational activities by means of dissemination strategies and nutritional education in public and private settings aimed at promoting healthy eating habits and an active lifestyle.<sup>3</sup> Denmark was the first country to develop a plan that was specifically targeted at obesity prevention. The National Action Plan Against Obesity was launched in 2003 and included diverse proposals at a private, public, and community level.<sup>4</sup> In 2005, the Spanish government promoted the Strategy for Nutrition, Physical Activity and Obesity Prevention (*Estrategia para la Nutrición, Actividad Física y Prevención de la Obesidad*), which was promoted at a national level and replicated regionally, e.g., in the form of the Reference School Pilot Program for Health and Exercise against Obesity (*Programa Piloto Escolar de Referencia para la Salud y el Ejercicio contra la Obesidad, PERSEO*), targeted at primary school students.<sup>5-7</sup> Also, for example, France developed in 2006 the National Health and Nutrition Program (*Programme National Nutrition Santé*) and Mexico launched, in 2007, the National Health Program (*Programa Nacional de Salud*). These initiatives were supported by geographic and political actions at a larger scale, such as the EU Platform for Action on Diet, Physical Activity and Health,<sup>8</sup> or the Strategy for Europe on Nutrition, Overweight and Obesity related health issues,<sup>9</sup> both developed by the European Union.

Many of these actions are developed in accordance with the guidelines proposed by the World Health Organization (WHO), which published the Global Strategy on Diet, Physical Activity and Health in 2004.<sup>10</sup> This was the first international proposal that suggested specific tasks to fight against obesity and the increase in noncommunicable diseases. The core concept brought up the improvement of what was perceived as a generalized poor nutrition and lack of exercise phenomenon. The document also specified the need to adapt decisions to the existing cultural diversity. Therefore, it was expected that the different national actions would be adapted accordingly. However, as pointed

out by Gracia Arnaiz,<sup>3</sup> the first programs were amazingly homogeneous and, despite the WHO’s recommendations, they barely took into account the plurality of subjects at which they were targeted. So now we should ask ourselves about the possible relationship between such uniformity in proposals and their subsequent effectiveness because, in spite of the efforts made, obesity rates continue to rise. Probably for this reason, at present, countries like France are reviewing their strategies and publishing updates to include a broader approach to cultural and contextual characteristics and adapted messages.<sup>11</sup> In the future, such modifications and considerations should be assessed to establish if they benefit program implementation and results.

Over the past years, priority has been given to approaching this problem at an early age; therefore, worldwide organizations have developed new publications, such as the Pan American Health Organization’s Plan of Action for the Prevention of Obesity in Children and Adolescents<sup>12</sup> or the report of the WHO’s Commission on Ending Childhood Obesity.<sup>13</sup>

### Traditional intervention models

Based on an analysis of reviews made of intervention models, it is possible to identify three major criticisms. The first is based on the almost exclusive approach that prevention has established on nutritional education.<sup>3</sup> In an underlying manner, this approach assumes that people have a poor diet based on indifference, ignorance, and lack of information. However, different studies have demonstrated that the definition of a healthy diet—from the physician’s perspective—is deeply rooted in the population.<sup>5,14,15</sup> Therefore, the problem seems to lie in the translation of the acquired knowledge into an expected behavior. There is no correlation between nutrition recommendations and consumption practices. Access to information does not seem to have transformed them.<sup>5,14</sup> This may be due to financial factors (high cost of healthy food products) and social-employment factors (management of time spent on shopping and cooking in relation to working hours and other activities). Other elements may also be considered, such as an ideal body image, preferences, convenience, symbolic and ideological elements.<sup>16</sup> This underscores the idea that the significance assigned to eating is of multifactorial origin and not always related to the biomedical concept of health.

Secondly, the analysis of institutional actions evidences that the regulatory message is built

homogeneously. The target population of these campaigns is treated in a uniform manner, leaving sociocultural peculiarities aside. In this regard, Díaz-Méndez indicated that the uniformity of socioeducational and informational interventions does not differentiate between groups at a greater or smaller risk and standardizes proposals; this may hinder the possibility of attaining adequate results.<sup>7</sup> The reference to the social environment is usually limited to an occasional and abstract notion, with no actual understanding.<sup>17</sup>

Lastly, the homogenization of actions is accompanied by an individualistic approach. According to this perspective, the existence of diseases and risky or unhealthy behaviors depends exclusively on subjects and, therefore, informational actions should be targeted individually.<sup>7</sup> Diez Roux<sup>18</sup> related this phenomenon to an essentially biomedical concept of health and, according to this, the actual causes of disease lie in biological factors typical of each subject, not of a social group. This may also be the result of the process known as medicalization of everyday life, which attributes the cause of problems to individuals instead of the social environment and, as a consequence, implements medical interventions in the same manner.<sup>19</sup> Blaming individuals for their health/disease status is therefore supported on the concept that scientific logic is enough to convince people to take up responsibility and act for the good of their own health. However, nutrition decisions are not individual or rationally simple.<sup>5</sup> From the perspective of anthropology, Mary Douglas<sup>20</sup> pointed out that reducing risky behaviors to an individual decision limited by an individual's own interests extricated the phenomenon from financial, political, moral, ethnic, age, or gender determinants that take place in its configuration.

### **A proposal made from a relational perspective**

The criticisms mentioned above suggest a simplified perspective of obesity, which is perceived as a result of inadequate lifestyles; therefore, an attempt is made to modify such lifestyles by conditioning individual behaviors. In this scheme, the problem is usually restricted to two main components: energy intake and expenditure. People are obese because they eat in excess and do not do enough physical activity. The persistence of traditional research and biomedical intervention models is therefore explained by the hegemony of a mathematical logic, a caloric input and output equation. A matter of qualitative order is confronted with essentially quantitative

proposals.<sup>5,6</sup> However, there is a contradiction in the messages communicated by international organizations and many biomedical investigations, which describe the growing importance of a comprehensive approach and the sociocultural perspective to understand and address this problem.<sup>10,21,22</sup> Such discrepancy between messages and actions may evidence certain superficiality in its management, at the institutional level and on part of the professionals involved. In this case, the holistic perspective works to provide a successful integration message that is not translated into real practice.

The criticism of the individual-centered medical approach looks to give place to a proposal that considers the context in which a phenomenon occurs and its understanding within a relational scheme (instead of isolated individual actions). These new ways of understanding obesity may be identified in the studies by Christakis and Fowler,<sup>23</sup> Cohen-Cole and Fletcher,<sup>24</sup> Madan et al.,<sup>25</sup> De la Haye et al.,<sup>26</sup> Fletcher et al.,<sup>27</sup> or Macdonald-Wallis et al.,<sup>28</sup> among others. These studies delineate how socialization contexts and connections with close bonds have a potential influence on the configuration of health-disease-associated behaviors, especially in relation to eating behaviors, body image, sedentary habits, and physical activity. In these settings of social interaction, there are mechanisms of interpersonal influence, both direct (mimicking) and indirect (internalization of group rules); therefore, it is worth noting the relational aspect of this problem.

### **The approach to children**

An analysis of programs and/or campaigns targeted at the child population suggests that children are not considered the subjects of chronic disease. Actually, most of these projects seek to prevent or report on contagious diseases and leave adults as the only recipients of noncommunicable disease prevention. However, obesity is a serious health problem in children, and goes beyond its psychosocial consequences (low self-esteem, low peer acceptance, and low sociability). First of all, overweight or obesity during infancy and childhood are predictors of adult obesity.<sup>29,30</sup> Secondly, in addition to its long-term sequelae, obesity is a health risk for children and adolescents because of its associated comorbidities.<sup>31,32</sup> All these reasons validate the implementation of preventive interventions focused on the underage population.<sup>33</sup>

Childhood obesity is a global phenomenon,



especially in Western countries. In 2014, the WHO reported that overweight and obesity among preschoolers exceeded 30% in developing countries.<sup>12</sup> In Argentina, the National School Health Program (*Programa Nacional de Salud Escolar*, PROSANE)<sup>34</sup> found that 21.4% of children aged 5-13 were overweight, and 15.6% were obese; these numbers are similar to those published in the obesity map, which identified that 19.0% of children aged 6-12 were overweight, and 17.7%, obese.<sup>35</sup>

What is the trend these numbers reflect? In the United States, childhood obesity more than doubled among children and quadrupled among adolescents in the past 30 years.<sup>36,37</sup> The same trend is reflected in transitional countries. For example, in Brazil, the prevalence of overweight and obesity tripled between 1975 and 1997.<sup>38</sup> In Argentina, a mean prevalence of 25% was reported in 2007 for children and adolescents, in contrast with a 14.5% prevalence reported in 1990. This means a 40% increase in overweight whereas obesity quadrupled, especially among younger children.<sup>39</sup>

Such prevalence values point out the need to have more complex policies targeted at the problem, with a plural approach that seeks to modify traditional perspectives and include non-biological causative mechanisms. Also, proposals should set the individualistic perspective aside and emphasize on the context and close connection network. Considering childhood as a period of individual shaping and boundary setting, it is through the connections made with our closest bonds that we learn and shape our identity, group belonging, and shared codes. The social context is where meaning, use, and experience internalization occurs.<sup>40</sup> Eating and eating-associated habits are part of a set of rules that are socially conditioned, ever-lasting and transmissible, and that work as the structural foundation of an individual's actions, assessments, and perceptions. It has been suggested that tastes shared in these social bonding spaces account for participation and exclusion units and, as a result, define the type of food, taste and texture combinations that make up different eating habits.<sup>16,41</sup> The domestic sphere, peer relations, and the environment where children live work as agents in this eating socialization process.<sup>42</sup> Together with them, identity and social identification take shape, and the frame is set for a health-related behavior that will be maintained over time. This experience should not disregard the active role played by

media and new technologies in the transmission of body shape models to the configuration of consumption.<sup>43</sup>

The way children define their attitude towards nutrition and health, i.e., their likes and dislikes, is directly related to the subjective management they make of themselves and their environment.<sup>41</sup> Children are not just a recipient where knowledge is passively deposited; instead, they have now become more autonomous and are actively involved in the learning process and the development of their cultural setting.<sup>44</sup> This takes place both during the decision-making process and the development of opinions and assessments.<sup>27,28</sup> Therefore, it is important to recognize knowledge transmission and acquisition mechanisms, the negotiations made in practice, and the values regarding nutrition that may influence the development of eating disorders during childhood.<sup>42,45</sup>

### Final considerations

The little effectiveness of traditional institutional interventions calls for insistence on an extended and supplementary view of the overweight and obesity problem that includes social determinants of health in its management,<sup>7</sup> such as the significance given to health and disease, the symbolic aspects of the food and consumption culture, and the active role of media. Taking into account regional features and also thoughtfully considering their historicity, micro- and macrostructural elements should also be included, e.g., social exclusion, gender relations, education and employment policies, and their characteristics.<sup>5</sup>

When approaching childhood and adult overweight and obesity, it would also be valuable to look into immediate bonding contexts that make up the universe of identification and socialization that create habits and meanings. In addition to helping with the analysis of the multiple causes of this problem, it may be useful for programming and planning future public health interventions. This way, a possibility opens up for a proposal that suggests activities considering the existing social context, reinforcing cooperation bonds, and translating the message from "individual responsibility" into a collective care project. For example, the use of computing devices, such as computers and smartphones, has become widespread among the population. Instead of coping with –so far, unsuccessful– strategies



looking to reduce their use, new technologies may, paradoxically, be taken into account when developing interventions. The social networking logic underlying many electronic devices and applications may be harnessed to guide group and community involvement. This may work to organize cooperative activities and socialize changes, monitor progress, share information, or simply be inspirational. Just like social networks may be used to favor risky behaviors, they may be equally valuable to convey and disseminate messages and actions that may be beneficial in the mid- and long-run. ■

## REFERENCES

1. Argentina. Ministerio de Salud de la Nación. Banco de Recursos y campañas. [Accessed on: September 15<sup>th</sup>, 2016]. Available at: [http://www.msal.gov.ar/index.php?option=com\\_ryc\\_contenidos](http://www.msal.gov.ar/index.php?option=com_ryc_contenidos).
2. Argentina. Ministerio de Salud de la Provincia de Buenos Aires. Armando Salud. Programa de promoción de entornos saludables en el crecimiento. [Accessed on: September 15<sup>th</sup>, 2016]. Available at: <http://www.ms.gba.gov.ar/sitios/armandosalud/>.
3. Gracia Arnaiz M. Qué y cuánto comer: tomando medidas frente a las sociedades obesogénicas. *Salud Colect* 2009;5(3):363-76.
4. National Board of Health, Center for Health Promotion and Prevention. National Action Plan Against Obesity. Recommendations and perspectives. Short Version. Copenhagen: 2003. [Accessed on: September 15<sup>th</sup>, 2016]. Available at: <http://www.sst.dk/~media/681E3288F0A14C2EAA71ED9C4866D01F.ashx>.
5. Gracia Arnaiz M. La emergencia de las sociedades obesogénicas o de la obesidad como problema social. *Rev Nutr* 2009;22(1):5-18.
6. González Rodríguez A. Concepciones y práctica reflexionada de docentes y enfermeras-os sobre la promoción de la alimentación saludable en la escuela. *Investigación en la escuela* 2009;69:87-98.
7. Díaz-Méndez C. El tratamiento institucional de la alimentación: un análisis sobre la intervención contra la obesidad. *Papers* 2012;97(2):371-84.
8. Comisión Europea. Departamento de Salud y Seguridad Alimentaria. Plataforma europea de acción sobre alimentación, Actividad Física y Salud. [Accessed on: September 15<sup>th</sup>, 2016]. Available at: [http://ec.europa.eu/health/nutrition\\_physical\\_activity/platform/index\\_es.htm](http://ec.europa.eu/health/nutrition_physical_activity/platform/index_es.htm).
9. Comisión de las comunidades europeas. Estrategia europea sobre problemas de salud relacionados con la alimentación, el sobrepeso y la obesidad. Bruselas: 2007. [Accessed on: September 15<sup>th</sup>, 2016]. Available at: <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=COM:2007:0279:FIN:ES:PDF>.
10. Organización Mundial de la Salud. Estrategia mundial sobre régimen alimentario, actividad física y salud. Ginebra: OMS; 2004. [Accessed on: September 15<sup>th</sup>, 2016]. Available at: [http://www.who.int/dietphysicalactivity/strategy/eb11344/strategy\\_spanish\\_web.pdf?ua=1](http://www.who.int/dietphysicalactivity/strategy/eb11344/strategy_spanish_web.pdf?ua=1).
11. Gracia Arnaiz M. La obesidad como problema social: la ideación sobre su carácter crónico, plurifactorial y epidémico. En Piaggio L, Solans A. *Enfoques socioculturales de la alimentación. Lecturas para el equipo de salud*. Buenos Aires: Akadia, 2014. Págs.391-403.
12. Organización Panamericana de la Salud. Plan de acción para la prevención de la obesidad en la niñez y la adolescencia. Washington: 2014. [Accessed on: September 15<sup>th</sup>, 2016]. Available at: [http://www.paho.org/hq/index.php?option=com\\_docman&task=doc\\_view&Itemid=270&gid=28899&lang=es](http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_docman&task=doc_view&Itemid=270&gid=28899&lang=es).
13. Organización Mundial de la Salud. Informe de la Comisión para acabar con la obesidad infantil. Ginebra: 2016. [Accessed on: September 15<sup>th</sup>, 2016]. Available at: <http://www.who.int/end-childhood-obesity/publications/echo-report/es/>.
14. Contreras J, Gracia Arnaiz M. Comemos como vivimos. Alimentación, salud y estilos de vida. Barcelona: Alimentaria Exhibitions, 2006.
15. Salinas J, González CG, Fretes G, Montenegro E, et al. Bases teóricas y metodológicas para un programa de educación en alimentación saludable en escuelas. *Rev Chil Nutr* 2014;41(4):343-50.
16. Aguirre P. Ricos flacos y gordos pobres. La alimentación en crisis. Buenos Aires: Capital Intelectual, 2010.
17. Gracia Arnaiz M. Comer bien, comer mal: la medicalización del comportamiento alimentario. *Salud Pública Méx* 2007;49(3):236-42.
18. Diez Roux A. La necesidad de un enfoque multinivel en epidemiología. *Región y Sociedad* 2008;20:77-91.
19. Conrad P. The medicalization of society. On the transformation of Human Conditions into treatable disorders. Maryland: John Hopkins University Press, 2007.
20. Douglas M. Risk and Blame: Essays in cultural theory. Londres: Routledge, 1994.
21. Araya H, Atalah E, Benavides X, Boj T, et al. Prioridades de intervención en alimentación y nutrición en Chile. *Rev Chil Nutr* 2006;33(3):458-63.
22. Gómez S, Marcos A. Intervención integral de la obesidad del adolescente. *Rev Med Univ Navarra* 2006;50(4):23-5.
23. Christakis N, Fowler J. The spread of obesity in a large social network over 32 years. *N Engl J Med* 2007;357(4):370-9.
24. Cohen-Cole E, Fletcher J. Is obesity contagious? Social network vs. Environmental factors in the obesity epidemic. *J Health Econ* 2008;27(5):1382-7.
25. Madan A, Moturu ST, Lazer D, Pentland A. Social sensing: Obesity, unhealthy eating and exercise in face-to-face networks. Paper presented at: Conference WH'10 Wireless Health 2010, San Diego, CA, USA - Oct 05-07, 2010:104-10.
26. De la Haye K, Robins G, Mohr P, Wilson C. Obesity related behaviors in adolescent friendship networks. *Social Networks* 2010;32(3):161-7.
27. Fletcher A, Bonell C, Sorhaindo A. You are what your friends eat: systematic review of social network analyses of young people's eating behaviors and bodyweight. *J Epidemiol Community Health* 2011;65(6):548-55.
28. Macdonald-Wallis K, Jago R, Sterne JA. Social Network Analysis of childhood and youth physical activity. *Am J Prev Med* 2012;43(6):636-42.
29. Whitaker RC, Wright JA, Pepe MS, Seidel KD, et al. Predicting obesity in young adulthood from childhood and parental obesity. *New Engl J Med* 1997;337(13):869-73.
30. Dietz W. Health consequences of obesity in youth: childhood predictors of adult disease. *Pediatrics* 1998;101(3 Pt 2): 518-25.
31. Daniels S. The consequences of childhood overweight and obesity. *Future Child* 2006;16(1):47-67.
32. Weiss R, Caprio S. Development of type 2 diabetes in children and adolescents. *Minerva Med* 2006;97(3):263-9.
33. Pandita A, Sharma D, Pandita D, Pawar S et al. Childhood obesity: prevention is better than cure. *Diabetes Metab Syndr Obes* 2016;9:83-9.

34. Lucconi Grisolia V, Lev D, Dematteis S. Situación de salud de niños, niñas y adolescentes de escuelas de nivel primario de la República Argentina. Programa Nacional de Salud Escolar (PROSANE). Buenos Aires: MSAL, 2015. [Accessed on: September 16<sup>th</sup>, 2016]. Available at: [http://www.msal.gob.ar/images/stories/bes/graficos/0000000734cnt-anuario\\_prosane\\_2015.pdf](http://www.msal.gob.ar/images/stories/bes/graficos/0000000734cnt-anuario_prosane_2015.pdf).
35. Hacia un mapa de la obesidad en Argentina. Buenos Aires: CESNI-SAOTA, 2012. [Accessed on: September 16<sup>th</sup>, 2016]. Available at: <http://www.fundacionpepsico.com.ar/files/mapa-obesidad-cesni-saota.pdf>.
36. National Center for Health Statistics. Health, United States, 2011: With Special Features on Socioeconomic Status and Health. Hyattsville; U.S. Department of Health and Human Services; 2012. [Accessed on: September 16<sup>th</sup>, 2016]. Available at: <http://www.cdc.gov/nchs/data/abus/abus11.pdf>.
37. Ogden CL, Carroll MD, Kit BK, Flegal KM. Prevalence of childhood and adult obesity in the United States, 2011-2012. *JAMA* 2014;311(8):806-14.
38. Wang Y, Monteiro C, Popkin BM. Trends of obesity and underweight in older children and adolescents in the United States, Brazil, China, and Russia. *Am J Clin Nutr* 2002;75(6):971-7.
39. Orden AB, Bucci PJ, Petrone S. Trends in weight, height, BMI and obesity in schoolchildren from Santa Rosa (Argentina), 1990-2005/07. *Ann Hum Biol* 2013;40(4):348-54.
40. Berger P, Luckmann T. La construcción social de la realidad. Buenos Aires: Amorrortu, 1986.
41. Ochs E, Shohet M. La estructuración cultural de la socialización durante las comidas. En Piaggio L, Solans A. *Enfoques socioculturales de la alimentación. Lecturas para el equipo de salud*. Buenos Aires: Akadia, 2014: 259-76.
42. Sánchez Hernández M. Los trastornos del comportamiento alimentario y los procesos de transmisión-adquisición de la cultura alimentaria. *Gazeta de Antropología* 2004;20: artículo 4. [Accessed on: September 16<sup>th</sup>, 2016]. Available at: [http://www.ugr.es/~pwlac/G20\\_04\\_MariaJesus\\_Sanchez\\_Hernandez.html](http://www.ugr.es/~pwlac/G20_04_MariaJesus_Sanchez_Hernandez.html).
43. Zafra-Aparici E. Aprender a comer: procesos de socialización y trastornos del comportamiento alimentario. [Tesis doctoral]. Barcelona: Universitat de Barcelona; 2007. [Accessed on: September 16<sup>th</sup>, 2016]. Available at: [http://www.tdx.cat/bitstream/handle/10803/53633/EZAFRA\\_TESIS.pdf;jsessionid=CDC7A6F52187DCEF475CD38974124E84?sequence=1](http://www.tdx.cat/bitstream/handle/10803/53633/EZAFRA_TESIS.pdf;jsessionid=CDC7A6F52187DCEF475CD38974124E84?sequence=1).
44. Colangelo MA. La crianza como proceso sociocultural. Posibles aportes de la antropología al abordaje médico de la niñez. Primeras Jornadas de Diversidad en la niñez. Ensenada: Hospital El Dique, 2014. [Accessed on: September 16<sup>th</sup>, 2016]. Available at: <http://www.academica.org/000-098/6.pdf>.
45. Busdiecker S, Castillo C, Salas I. Cambios en los hábitos de alimentación durante la infancia: una visión antropológica. *Rev Chil Pediatr* 2000;71(1):5-11.

# Insuficiencia hepática aguda neonatal: un desafío diagnóstico

## *Neonatal acute liver failure: a diagnosis challenge*

Dra. Mirta Ciocca<sup>a</sup> y Dr. Fernando Álvarez<sup>b</sup>

### RESUMEN

La insuficiencia hepática aguda durante el período neonatal es una enfermedad rara, muy grave, con elevada mortalidad. Se diferencia clínica y etiológicamente de la insuficiencia hepática aguda del niño mayor y del adulto. La coagulopatía, con un Rango Internacional Normalizado  $\geq 3$ , es el parámetro fundamental para definirla. Las causas más frecuentes son la hepatitis fetal aloinmune, previamente denominada hemocromatosis neonatal, las infecciones virales, las enfermedades metabólicas y la linfocitosis hemofagocítica. Existe un grupo de enfermedades tratables que es necesario diagnosticar con mucha rapidez para brindarles el tratamiento correspondiente. El paciente debe ser derivado precozmente a un centro especializado con disponibilidad de trasplante hepático pediátrico para poder darle esta alternativa terapéutica cuando esté indicada.

**Palabras clave:** falla hepática neonatal, hepatitis aloinmune congénita, enfermedades metabólicas, trasplante hepático.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2017.175>

Texto completo en inglés:

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2017.eng.175>

**Cómo citar:** Ciocca M, Álvarez F. Insuficiencia hepática aguda neonatal: un desafío diagnóstico. *Arch Argent Pediatr* 2017;115(2):175-180.

- a. Hepatología y Trasplante Hepático Pediátrico. Hospital Alemán. Buenos Aires.
- b. Departamento de Pediatría. Centre hospitalier universitaire Sainte-Justine. Universidad de Montreal. Canadá.

**Correspondencia:**  
Dra. Mirta Ciocca,  
mciocca@intramed.net.

**Financiamiento:**  
Ninguno.

**Conflicto de intereses:**  
Ninguno que declarar.

Recibido: 30-7-2016  
Aceptado: 10-9-2016

### INTRODUCCIÓN

La insuficiencia hepática aguda durante el período neonatal (IHAN) (primeros 30 días de vida) es una enfermedad rara, muy grave, con elevada mortalidad, etiológica y clínicamente diferente de la insuficiencia hepática aguda (IHA) del niño mayor y del adulto.

Las causas más frecuentes son la hepatitis fetal aloinmune (HFA), previamente denominada hemocromatosis neonatal (HN), las infecciones virales, las enfermedades metabólicas y la linfocitosis hemofagocítica (LHH).

La presentación de una IHAN es variable e incluye rechazo del alimento, detención del crecimiento, hipoglucemia, coagulopatía sin respuesta a la administración de vitamina K e ictericia colestática. Es imprescindible identificar rápidamente las causas tratables, tales como galactosemia, defectos de la oxidación de ácidos grasos, intolerancia hereditaria a la fructosa, infección por virus del herpes, etc.<sup>1-3</sup>

### Definición

En los pacientes adultos, la IHA se caracteriza por la presencia de encefalopatía dentro de las 8 semanas del comienzo de la ictericia clínica, en ausencia de enfermedad hepática previamente diagnosticada. En los niños pequeños, la encefalopatía hepática es difícil de detectar y casi imposible en el neonato. Por esta razón, el Grupo de Estudio del Fallo Hepático Agudo Pediátrico incluyó la coagulopatía (tiempo de protrombina  $\geq 20$  segundos o rango internacional normalizado –RIN–  $\geq 2$  luego de la administración de vitamina K parenteral) como hallazgo fundamental para definir IHA en niños pequeños. En relación con la IHAN, debemos considerar que el recién nacido normal puede tener un RIN de hasta 2 y, en el prematuro, puede ser  $\geq 2$ . Por esta razón, en la definición de IHAN, es conveniente considerar un RIN  $\geq 3$ .<sup>2,3</sup>

### ETIOLOGÍAS

#### Hepatitis Fetal Aloinmune

La HFA es la causa más frecuente de IHAN. Es una enfermedad hepática asociada a siderosis de varios tejidos extrahepáticos, que respeta

el sistema retículo-endotelial. La HFA no es considerada una enfermedad, sino el fenotipo de una afectación hepática fetal grave de varias causas. La lesión hepática sería la consecuencia del pasaje transplacentario de anticuerpos de la madre contra antígenos del hepatocito fetal. En la HFA, se encuentra alterado el pasaje de hierro transplacentario debido a la disminución de la hepcidina producida por el hígado fetal. Esta hormona controla la función de la ferroportina a nivel del sincitiotrofoblasto y disminuye el pasaje del hierro ferroso hacia el feto. Los tejidos más comúnmente afectados con siderosis son las células acinares pancreáticas, el miocardio, el epitelio folicular tiroideo, la corteza adrenal y las glándulas mucosas de la orofaringe y del tracto respiratorio.<sup>1,2</sup>

La enfermedad puede tener como antecedentes una historia obstétrica significativa, que incluye oligohidramnios, movimientos fetales disminuidos, placenta edematizada, retardo del crecimiento intrauterino y antecedentes de abortos espontáneos o recién nacidos muertos. La HFA es el prototipo de enfermedad hepática fetal, que se manifiesta durante el período neonatal como una IHAN. Los pacientes tienen un compromiso necroinflamatorio grave del parénquima hepático, que se presenta durante los primeros días de vida con insuficiencia hepática. Se ha reportado una tasa elevada de recurrencia en embarazos posteriores al caso índice, cercana al 80%. El desarrollo de la enfermedad se observa en madres con diferentes parejas, pero no a la inversa. La inexistencia de casos detectados entre descendientes de hermanos de niños afectados y la ausencia de una mutación conocida terminaron de descartar el origen genético de esta enfermedad. La HFA se presenta con ictericia, coagulopatía, transaminasas poco elevadas (de dos a tres veces el valor normal), ferritina sanguínea elevada (niveles de alrededor de 800 ng/ml se encuentran en el 95% de los pacientes) y niveles de saturación de hierro elevados. La ferritina es una proteína de fase aguda, que aumenta, además, en otras causas de IHAN, principalmente, en las hepatitis virales. El diagnóstico se confirma con la demostración de depósitos de hierro extrahepáticos, mediante resonancia magnética y/o biopsia de las glándulas salivares de la mucosa oral.<sup>2-4</sup>

El tratamiento de la HFA está dirigido a la etiología aloinmune y consiste en la combinación de exanguinotransfusión de doble volumen con dosis elevadas de inmunoglobulina intravenosa

para remover los anticuerpos ofensivos y bloquear su acción. Este tratamiento debe ser implementado rápidamente frente a la sospecha de esta patología. Es muy importante la confirmación diagnóstica en estos pacientes, ya que se asocia a una elevada tasa de recurrencia materna en futuros embarazos, que puede prevenirse administrando dosis elevadas de inmunoglobulina intravenosa a la madre durante la gestación.<sup>4-6</sup>

### Infecciones virales

La infección perinatal con virus de la familia herpes, enterovirus, adenovirus y parvovirus puede ocasionar IHAN con relativa frecuencia (20%-30%). El diagnóstico se confirma con la realización de la reacción en cadena de la polimerasa (*polymerase chain reaction*; PCR, por sus siglas en inglés) en sangre, secreción nasal o heces. La infección viral perinatal conduce a la IHAN al ocasionar necrosis hepática aguda. En estos casos, el nivel de transaminasas es muy elevado; los estudios histopatológicos hepáticos post mortem demostraron necrosis generalizada, ocasionalmente, con colapso del parénquima.<sup>1,3</sup>

El virus más frecuente es el del herpes simple (VHS), el cual produce un amplio espectro de manifestaciones clínicas, que van desde la localización mucocutánea (piel, ojos y mucosas), pasando por la neurológica (afectación del sistema nervioso central), hasta la enfermedad diseminada. La IHAN puede ocurrir en el contexto de una infección diseminada o aislada del hígado. En ambas situaciones, los hallazgos cutáneos característicos no suelen observarse, razón por la cual, en espera de los resultados virológicos, se propone tratar a todos los pacientes con aciclovir por vía intravenosa.

La tasa de transmisión de la infección neonatal por VHS durante el embarazo es mayor en el caso de una infección primaria (33%-50%) y el contagio se produce, habitualmente, en el momento del parto por el contacto con secreciones genitales. La mayoría de los casos de herpes neonatal no tienen historia materna de herpes genital en el parto, en el embarazo ni antecedentes en el compañero sexual. Los neonatos suelen presentar fiebre, letargo, rechazo del alimento y distensión abdominal, con o sin erupción vesicular, hacia el final de la primera semana. La presencia de convulsiones nos alerta acerca del compromiso neurológico. El pronóstico depende de la localización, con una mortalidad del 0% para las formas mucocutáneas y del 80% para las formas



diseminadas a pesar del tratamiento. Además, como las formas localizadas pueden evolucionar sin tratamiento a otras de mayor gravedad, no se debe demorar su inicio en espera de los resultados de las pruebas diagnósticas. Últimamente, en respuesta al uso rutinario de aciclovir sistémico, ha disminuido la proporción de neonatos con enfermedad diseminada grave. La IHAN por VHS tiene un pronóstico desfavorable, razón por la cual el aciclovir debe indicarse precozmente. La evolución postrasplante puede ser favorable, aun en niños con viremia activa, y requiere tratamiento prolongado con aciclovir.<sup>7,8</sup>

Los enterovirus son virus de ácido ribonucleico (ARN) de la familia *Picornaviridae* y, aunque originan una enfermedad leve en el adulto, pueden ser causa de IHAN. El antecedente materno de una enfermedad diarreica o respiratoria reciente nos debe hacer sospechar esta etiología. Aunque la mayoría de las infecciones por enterovirus adquiridas perinatalmente son leves, algunas pueden producir IHAN. La evolución de estos pacientes suele ser desfavorable. La eficacia de los tratamientos está en discusión. Se recomienda la administración de inmunoglobulina sérica en dosis altas en los neonatos con infecciones graves, y un agente experimental, el pleconaril, podría emplearse en forma compasiva.<sup>1,2</sup>

La infección con el citomegalovirus puede ser adquirida prenatalmente o perinatalmente y es la infección viral congénita más frecuente. La transmisión perinatal resulta de la exposición a secreciones cervicales infectadas, leche materna o productos sanguíneos. Ocurre entre el 0,2% y el 2,2% de los nacimientos en el mundo, a partir de la infección materna primaria o recurrente. Es mucho más probable que la enfermedad neonatal clínicamente aparente se produzca luego de la exposición materna primaria, en particular, si esta se origina durante la primera mitad del embarazo. Los anticuerpos maternos anticitomegalovirus son considerados protectores, ya que evitan la infección o los síntomas en los niños nacidos a término, pero no en los nacidos pretérmino, debido a su ausencia. A pesar de la presencia de hepatitis, la evolución hacia la IHAN es un hecho infrecuente en esta enfermedad, y existen reportes aislados de esta complicación.<sup>1,2</sup>

## ENFERMEDADES METABÓLICAS

Las enfermedades metabólicas constituyen un grupo de afecciones hereditarias ocasionadas por un defecto o deficiencia de una o más enzimas

necesarias para el metabolismo de un sustrato, que produce un intermediario tóxico para el hepatocito o ausencia de un metabolito esencial para su función. Son raras causas de IHAN.<sup>1-3</sup>

La galactosemia, la tirosinemia tipo I y la intolerancia hereditaria a la fructosa, enfermedades hereditarias autosómicas recesivas, pueden manifestarse durante el período neonatal con ictericia, hipoglucemia y pueden evolucionar, ocasionalmente, a la IHAN. De las tres enfermedades, la galactosemia puede presentarse con más frecuencia durante el primer mes de vida, luego de la introducción de la alimentación láctea. Es una enfermedad ocasionada por mutaciones en el gen GALT (9p13), que codifica para la enzima galactosa-1-fosfato uridiltransferasa, y se produce la acumulación de galactosa, galactosa-1-fosfato y galactitol en los tejidos de los pacientes afectados. La fuente primaria de galactosa es la lactosa, componente de la leche materna y de la mayoría de las fórmulas infantiles. Al ingerir alguno de estos alimentos, el neonato suele desarrollar rechazo del alimento, detención del crecimiento, signos clínicos de daño hepático (ictericia, hepatomegalia, coagulopatía, hipoglucemia) y cataratas, que suelen estar presentes al nacer. En ausencia de un tratamiento apropiado (restricción de galactosa), además del cuadro de IHAN, los pacientes pueden presentar sepsis por bacterias Gram-negativas y muerte neonatal. A pesar del tratamiento, pueden observarse complicaciones en el largo plazo, como trastornos cognitivos, déficits motores, disfunción ovárica con disminución de la fertilidad en las mujeres y disminución de la densidad ósea, debido a la producción de galactosa endógena a partir de glucosa. En muchos países, los neonatos son sometidos a un cribado con el objeto de identificar a los pacientes asintomáticos, antes del grave daño ocasionado por esta enfermedad devastadora. Sin embargo, conociendo la existencia de falsos negativos en pacientes transfundidos, debido a que la actividad enzimática se determina en los glóbulos rojos, es necesario descartar esta eventualidad. Por este motivo, es fundamental excluir la galactosa de la dieta, en todo neonato con enfermedad hepática grave y progresiva, hasta que se confirme el diagnóstico.<sup>1,2,9-13</sup>

La intolerancia hereditaria a la fructosa se manifiesta clínicamente luego de la introducción de fructosa o sacarosa en la dieta, hecho que ocurre con la incorporación de alimentos sólidos en el lactante. Sin embargo, la administración de jugos o jarabes puede conducir a una presentación temprana.<sup>9-12</sup>



Es recomendable, frente a un paciente con IHAN, confirmar la pesquisa neonatal para descartar galactosemia, realizar la historia alimentaria para descartar intolerancia hereditaria a la fructosa y determinar succinilacetona en orina para descartar tirosinemia tipo I. Si bien es excepcional que sean responsables del cuadro de IHAN, el costo es mínimo y es necesario considerar que son enfermedades tratables.<sup>1,2,9-12</sup>

Los defectos de la cadena respiratoria (CR) representan un grupo de afecciones de las mitocondrias. Estas organelas cumplen la función de generar energía en forma de adenosin trifosfato (ATP), elemento fundamental para que se efectivicen la mayoría de las funciones celulares. La CR mitocondrial comprende cinco complejos compuestos de, por lo menos, 89 subunidades diferentes, 13 de las cuales son codificadas por el genoma mitocondrial. Tanto la depleción del ácido desoxirribonucleico (ADN) como las mutaciones de los genes de los ARN mitocondriales pueden producir defectos de los complejos de la CR.

Las consecuencias de la enfermedad mitocondrial son variadas, debido a que el ADN mitocondrial defectuoso puede tener una distribución heterogénea en el organismo y cada mutación es modulada por otras variantes genómicas. La mutación que en un niño puede causar enfermedad hepática, en otro, puede producir afectación cerebral. Una citopatía mitocondrial puede afectar cualquier órgano o tejido; los más afectados son aquellos con mayor demanda energética, tales como cerebro, músculo e hígado. La IHAN es un hallazgo frecuente en los defectos de la CR. La enfermedad, por lo general, se manifiesta con colestasis, cirrosis y/o citólisis rápidamente luego del nacimiento o durante las primeras semanas de vida.

Los hallazgos bioquímicos incluyen una concentración de lactato plasmático muy elevada, una relación lactato a piruvato plasmático también elevada (> 20 y, frecuentemente, > 30) y aumentada relación de beta-hidroxibutirato a acetoacetato arterial (> 2,0). El análisis de los complejos de la CR hepático o muscular, por lo general, muestra actividad reducida. El tratamiento es básicamente paliativo e incluye el uso de vitaminas, cofactores, sustratos respiratorios o compuestos antioxidantes. Ninguna de estas terapias ha probado ser universalmente efectiva. El tratamiento de sostén puede también incluir la infusión de bicarbonato

de sodio durante los episodios de acidosis metabólica aguda, transfusiones en los casos de anemia y trombocitopenia, y el aporte exógeno de enzimas para aquellos pacientes que presenten insuficiencia pancreática.<sup>1,2,12-14</sup>

La mutación en el gen TRMU (proteína involucrada en las modificaciones del ARN transferente –ARNt– mitocondrial) se asoció con IHAN, en algunos casos, transitoria. Los pacientes que sobreviven al episodio inicial pueden recuperarse y mostrar un desarrollo normal.<sup>15</sup>

Los defectos del ciclo de la urea, mutaciones del gen de la ornitina transcarbamilasa, pueden, en los casos más graves, acompañarse de signos de insuficiencia hepática, que se corrigen cuando se disminuyen los niveles de amonio acumulados. El tratamiento médico del episodio agudo debe ser implementado muy rápidamente. Consiste en la reducción de los niveles de amonio sanguíneo, discontinuando la ingestión de proteínas y administrando glucosa intravenosa para disminuir el catabolismo. Además, la administración de benzoato de sodio o fenilacetato oral e intravenoso son alternativas bioquímicas para lograr la excreción de nitrógeno. Finalmente, puede ser necesaria la directa remoción del amonio, con hemodiálisis de flujo elevado.<sup>16</sup>

La indicación de trasplante hepático (TH) en los casos de defectos de la CR debe considerarse solo si la enfermedad está confinada únicamente al hígado. Es necesario considerar que, aun en pacientes con aparente afectación hepática aislada, el compromiso de otros órganos o sistemas puede exteriorizarse meses o años más tarde.<sup>1,2,17,18</sup>

## OTRAS ETIOLOGÍAS

La hipoxia o asfixia perinatal suele alterar la función hepática, con una evolución hacia la IHAN grave en los casos de asfixia. Esta situación forma parte del compromiso multiorgánico ocasionado por el desvío de sangre desde la piel y el área esplácnica hacia el corazón, glándulas adrenales y cerebro, destinado a la protección de dichos órganos vitales de la lesión resultante de la hipoxia isquémica.<sup>1,3</sup>

La LHH es un síndrome clínico de hiperinflamación que produce una respuesta inmune inefectiva. Ocurre como consecuencia de la activación inapropiada de linfocitos T y macrófagos, que produce apoptosis defectuosa y actividad citotóxica reducida. Existe una forma

primaria, familiar, con herencia autosómica recesiva y una secundaria, adquirida, asociada a infección sistémica, enfermedades malignas, metabólicas o inmunodeficiencia. La forma familiar se asocia con la mutación de genes que codifican las proteínas perforina, Munc 13-4 y Syntaxin 11 (30%-40% de los casos). Los pacientes se presentan agudamente, lo que semeja un cuadro de sepsis, con fiebre, actividad inflamatoria humoral, coagulopatía y citopenias. Debe sospecharse LHH en el niño que empeora a pesar de recibir máximo tratamiento antimicrobiano y de sostén.<sup>1-3</sup>

La sepsis neonatal, predominantemente por gérmenes Gram-negativos, es responsable del 25% de la mortalidad en países en vías de desarrollo. La insuficiencia hepática es parte de una disfunción multiorgánica.<sup>1-3</sup>

En las *Tablas 1 y 2*, pueden observarse las características de las principales causas y una propuesta diagnóstica de la IHAN.

### TRATAMIENTO DE LA INSUFICIENCIA HEPÁTICA AGUDA DURANTE EL PERÍODO NEONATAL

Los tratamientos específicos de algunas afecciones particulares han sido descritos en los tópicos respectivos, pero, frente al caso de una enfermedad sin tratamiento o en otras situaciones en las cuales el tratamiento es ineficaz a causa de un diagnóstico tardío, se planteará la posibilidad

de realizar un TH.

La indicación de TH es particularmente difícil en esta etapa de la vida, a causa de la ausencia de parámetros clínicos y bioquímicos que permitan establecer un pronóstico de la enfermedad. Además, el tamaño del hígado por trasplantar, aun reducido, debe ser muy pequeño para adaptarse al abdomen del recién nacido. Esta particularidad limita el número de donantes disponibles.

En esta etapa de la vida, deberíamos aplicar el mismo principio universalmente aceptado de que «un paciente con IHA» debe ser transferido a un hospital en el cual el TH sea una terapéutica disponible.<sup>1-3,17,18</sup> ■

### REFERENCIAS

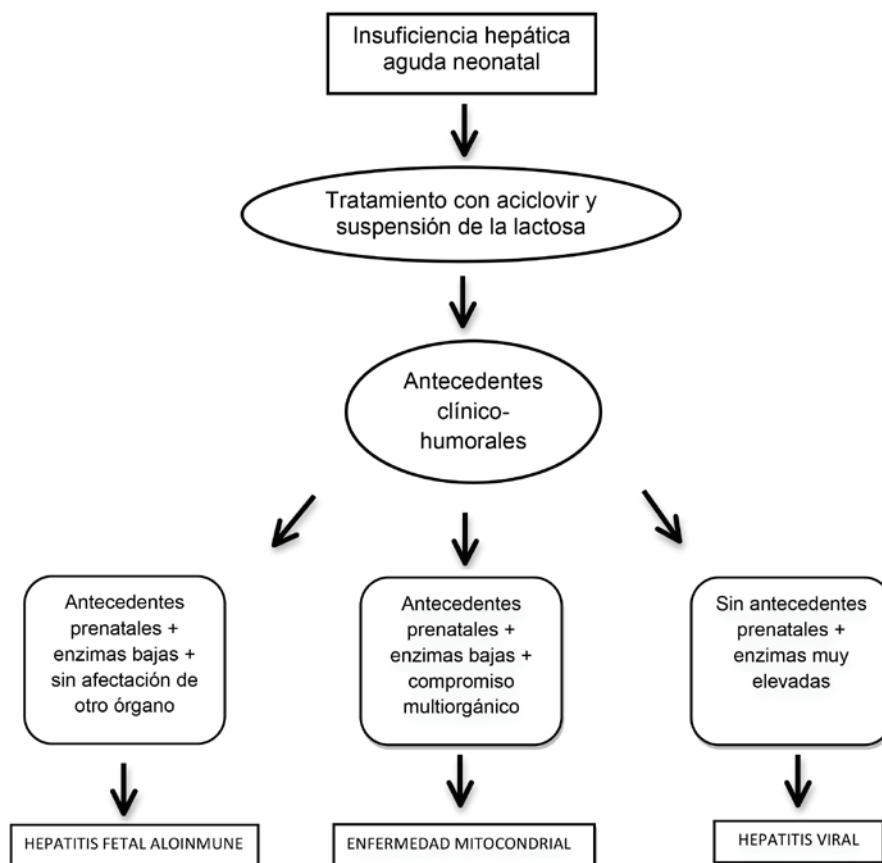
1. Shanmugam NP, Bansal S, Greenough A, Verma A et al. Neonatal liver failure: aetiologies and management-state of the art. *Eur J Pediatr* 2011;170(5):573-81.
2. Taylor SA, Whittington PF. Neonatal acute liver failure. *Liver Transpl* 2016;22(5):677-85.
3. Sundaram SS, Alonso EM, Narkewicz MR, Zhang S, et al. Characterization and Outcomes of Young Infants with Acute Liver Failure. *J Pediatr* 2011;159(5):813-8.
4. Costaguta A, Álvarez F. El nuevo paradigma de la hemocromatosis neonatal: hepatitis fetal aloinmunitaria. *Arch Argent Pediatr* 2012;110(3):237-43.
5. Rand EB, Karpen SJ, Kelly S, Mack CL, et al. Treatment of neonatal hemochromatosis with exchange transfusion and intravenous immunoglobulin. *J Pediatr* 2009;155(4):566-71.
6. Molera Busoms C, Quintero Bernabeu J, Martín del Carpi J. Hemocromatosis neonatal: otra entidad que deja de ser huérfana. Avances en el diagnóstico y manejo de la principal

TABLA 1. Características de la insuficiencia hepática aguda neonatal al momento de la presentación

	Hepatitis fetal aloinmune	Hepatitis viral	Enf. metabólicas
<b>Antecedentes</b>			
Prematuridad	++++	No	No
Oligohidramnios	++++	No	No
Retraso del crecimiento fetal	++++	No	++
<b>Clínica</b>			
Ductus arterioso persistente	++++	No	No
Hígado	+ a ++	++++	++ a +++
Bazo	+ o -	++	+ a +++
Otros	-	Meningo-encefalitis	Depende de la enfermedad
<b>Laboratorio</b>			
Bi t (mg/dl)	8-17,6	60-170	120-320
Bi c (mg/dl)	2,3-6,4	20-80	40-140
ALT/AST (UI/L)	1-2 x N	20-30 x N	4-5 x N
GGT (UI/L)	N	2-3 x N	1-2 x N
RIN	≅ 3,0	≅ 4,0	≅ 2,5
Ácido láctico elevado	No	No	Sí (sospechar enfermedad mitocondrial)

Bi t: bilirrubina total; Bi c: bilirrubina conjugada; ALT: alanina aminotransferasa; AST: aspartato aminotransferasa; GGT: gamma-glutamil transferasa; RIN: rango internacional normalizado.

TABLA 2. Propuesta diagnóstica de la insuficiencia hepática aguda neonatal



- causa de fallo hepático agudo neonatal. *An Pediatr (Barc)* 2015;83(3):218.e1-3.
7. Verma A, Dhawan A, Zuckerman M, Hadzic N, et al. Neonatal herpes simplex virus infection presenting as acute liver failure: prevalent role of herpes simplex virus type I. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2006;42(3):282-6.
  8. McGoogan KE, Haafiz AB, González Peralta RP. Herpes Simplex Virus Hepatitis in Infants: Clinical Outcomes and Correlates of Disease Severity. *J Pediatr* 2011;159(4):608-11.
  9. Saenz MS, Van Hove J, Scharer G. Neonatal liver failure: a genetic and metabolic perspective. *Curr Opin Pediatr* 2010;22(2):241-5.
  10. Mackay RJ, Bratkovic D, Couper R, Davidson GP, et al. Detection of treatable neonatal liver disease by expanded newborn screening. *J Inherit Metab Dis* 2008;31(Suppl 2):S271-3.
  11. Croffie JM, Gupta SK, Chong SK, Fitzgerald JF. Tyrosinemia type 1 should be suspected in infants with severe coagulopathy even in the absence of other signs of liver failure. *Pediatrics* 1999;103(3):675-8.
  12. Molleston JP, Sokol RJ, Karnsakul W, Miethke A, et al. Evaluation of the child with suspected mitochondrial liver disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2013;57(3):269-76.
  13. Champion MP. An approach to the diagnosis of inherited metabolic disease. *Arch Dis Child Educ Pract Ed* 2010;95(2):40-6.
  14. Lee WS, Sokol RJ. Mitochondrial Hepatopathies: Advances in Genetics and Pathogenesis. *Hepatology* 2007;45(6):1555-65.
  15. Zeharia A, Shaag A, Pappo O, Mager-Heckel AM, et al. Acute Infantile Liver Failure Due to Mutations in the TRMU Gene. *Am J Hum Genet* 2009;85(3):401-7.
  16. Gallagher RC, Lam C, Wong D, Cederbaum S, et al. Significant hepatic involvement in patients with ornithine transcarbamylase deficiency. *J Pediatr* 2014;164(4):720-25.e6.
  17. Sundaram SS, Alonso EM, Whittington PF. Liver transplantation in neonates. *Liver Transpl* 2003;9(8):783-8.
  18. Sheflin-Findling S, Annunziato RA, Chu J, Arvelakis A, et al. Liver transplantation for neonatal hemochromatosis: analysis of the UNOS database. *Pediatr Transplant* 2015;19(2):164-9.

# Neonatal acute liver failure: a diagnosis challenge

Mirta Ciocca, M.D.<sup>a</sup> and Fernando Álvarez, M.D.<sup>b</sup>

## ABSTRACT

Neonatal acute liver failure is a rare, very severe disease with a high rate of mortality. It is clinically and etiologically different from acute liver failure seen in older children and adults. Coagulopathy with an international normalized ratio  $\geq 3$  is the critical parameter that defines it. The most common causes are fetal alloimmune hepatitis, previously called neonatal hemochromatosis, viral infections, metabolic disorders, and hemophagocytic lymphohistiocytosis. There is a group of treatable diseases that require a very early diagnosis for the prescription of an adequate treatment. Patients should be immediately referred to a specialized facility where pediatric liver transplantation is available to implement such therapeutic alternative, if indicated.

**Key words:** neonatal liver failure, congenital allo-immune hepatitis, metabolic disorders, liver transplantation.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2017.eng.175>

**To cite:** Ciocca M, Álvarez F. Neonatal acute liver failure: a diagnosis challenge. *Arch Argent Pediatr* 2017; 115(2):175-180.

## INTRODUCTION

Neonatal acute liver failure (NALF) in the first 30 days of life is a rare, very severe disease with a high mortality rate, which is clinically and etiologically different from acute liver failure (ALF) seen in older children and adults.

The most common causes of NALF are fetal alloimmune hepatitis (FAH), previously referred to as neonatal hemochromatosis (NH), viral infections, metabolic disorders, and hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH).

The clinical presentation of NALF varies and includes food rejection, growth failure, hypoglycemia, coagulopathy unresponsive to vitamin K, and cholestatic jaundice. It is critical to quickly identify the treatable causes of these conditions, such as galactosemia, fatty acid oxidation disorders, hereditary fructose intolerance, herpes virus infection, etc.<sup>1-3</sup>

## Definition

In adult patients, ALF is characterized by the presence of encephalopathy in the 8 weeks following the onset of clinical jaundice and in the absence of a previously diagnosed liver disease. Detecting hepatic encephalopathy in young children is hard, and it is even practically impossible in newborn infants. For this reason, the Pediatric Acute Liver Failure Study Group included coagulopathy (prothrombin time  $\geq 20$  seconds or an international normalized ratio [INR]  $\geq 2$  following the administration of parenteral vitamin K) as the fundamental finding to define ALF in young children. It should be considered that, in relation to NALF, an INR of up to 2 may be observed in a normal newborn infant, and an INR  $\geq 2$  in preterm infants. For this reason, an INR  $\geq 3$  should be considered for the definition of NALF.<sup>2,3</sup>

## ETIOLOGIES

### Fetal alloimmune hepatitis

FAH is the most common cause of NALF. It is a liver condition associated with extrahepatic siderosis in different tissues, sparing the reticuloendothelial system. FAH is not considered a disease in itself but the phenotype of a severe fetal liver condition of multiple causes. Liver damage may be the consequence of transplacental passage of maternal antibodies against fetal hepatocyte antigens. In FAH, iron transplacental passage is altered due to a reduction in hepcidin produced by the fetal liver. This hormone controls ferroportin function at the syncytiotrophoblast level and reduces ferrous iron passage to the fetus. The tissues most commonly affected by siderosis are the pancreatic acinar cells, the myocardium, the thyroid follicular epithelium, the adrenal

- a. Division of Hepatology and Pediatric Liver Transplant Hospital Alemán. Buenos Aires.
- b. Department of Pediatrics. Centre hospitalier universitaire Sainte-Justine. University of Montreal. Canada.

*E-mail address:*  
Mirta Ciocca, M.D.:  
mciocca@intramed.net

*Funding:* None.

*Conflict of interest:* None.

Received: 7-30-2016.  
Accepted: 9-10-2016

cortex, and oropharyngeal and upper respiratory tract mucous glands.<sup>1,2</sup>

FAH may include a significant obstetric history, e.g., oligohydramnios, reduced fetal movement, placental edema, intrauterine growth restriction, and a history of miscarriage or stillbirth. FAH is the prototype of fetal liver disease, which takes place in the neonatal period in the form of NALF. Patients develop severe necroinflammatory activity of the hepatic parenchyma in the first days of life with liver failure. A high rate of recurrence, near 80%, has been reported in subsequent pregnancies after the index case. The disease has been observed in mothers with different partners, but not otherwise. The fact that no cases have been detected among descendants of siblings of the affected child and the lack of a known mutation have finally ruled out the genetic etiology of this disease. FAH occurs together with jaundice, coagulopathy, slightly high transaminase levels (twice or thrice the normal value), high blood ferritin (95% of patients have a ferritin level of approximately 800 ng/ml), and high iron saturations values. Ferritin is an acute phase protein which is also increased in other causes of NALF, mainly viral hepatitis. Diagnosis is confirmed once extrahepatic iron deposits are observed through magnetic resonance imaging and/or oral cavity salivary gland biopsy.<sup>2,4</sup>

FAH treatment is aimed at the alloimmune etiology and consists in the combination of double volume exchange transfusion and high-dose intravenous immunoglobulin to remove aggressive antibodies and block their action. This treatment should be implemented immediately if FAH is suspected. Diagnostic confirmation is very important in these patients because FAH is associated with a high rate of recurrence in future pregnancies and may be prevented by administering high-dose intravenous immunoglobulin to the pregnant mother.<sup>4,6</sup>

### Viral infections

A perinatal herpes, enterovirus, adenovirus, or parvovirus infection may cause NALF relatively often (20-30%). Diagnosis is confirmed with the polymerase chain reaction (PCR) test in blood, nasal secretions, or feces. Perinatal viral infection leads to NALF once it causes acute hepatic necrosis. In these cases, the transaminase level is very high; postmortem histopathological liver findings showed generalized necrosis, sometimes with parenchymal collapse.<sup>1,3</sup>

The most common virus is herpes simplex virus (HSV), which causes a broad range of clinical manifestations, from mucocutaneous involvement (skin, eyes, and mucous membranes) to neurological involvement (central nervous system), and even to disseminated disease. NALF may occur in the context of a disseminated or an isolated liver infection. In either case, the typical skin findings are not usually observed; for this reason, while viral results are pending, all patients should be treated with intravenous acyclovir.

The rate of neonatal HSV infection transmission during pregnancy is higher in the case of a primary infection (33-50%), and transmission usually occurs at the time of delivery due to contact with genital secretions. Most neonatal herpes patients have no maternal history of genital herpes at the time of delivery or during pregnancy, or a sexual partner with a history of herpes. Newborn infants usually have fever, lethargy, food rejection, and bloating, with or without blisters, towards the end of the first week. The presence of seizures is a warning sign for neurological involvement. Prognosis depends on localization, and mortality ranges from 0% for the mucocutaneous presentation to 80% for the disseminated form in spite of treatment. In addition, the localized forms may progress to more severe forms if not treated, so therapy should not be delayed while diagnostic test results are pending. Recently, in response to systemic acyclovir routine use, the proportion of newborn infants with severe disseminated disease has decreased. The prognosis of NALF caused by HSV is unfavorable, and for this reason acyclovir should be indicated early. Post-transplant course may be favorable, even in children with active viral load, and requires long-term treatment with acyclovir.<sup>7,8</sup>

Enteroviruses are ribonucleic acid (RNA) viruses of the *Picornaviridae* family and, even though they cause a mild disease in adults, they may be the cause of NALF. A maternal history of recent respiratory disease or diarrhea must give rise to the suspicion of this etiology. Although most perinatal enterovirus infections are mild, some may result in NALF. The course of this disease in newborn infants is usually unfavorable. Treatment effectiveness is under discussion. High-dose immunoglobulin is recommended for newborn infants with severe infections; pleconaril, an investigational drug, may be used on a compassionate basis.<sup>1,2</sup>



A cytomegalovirus infection may be acquired in the prenatal or perinatal period, and is the most common congenital viral infection. Perinatal transmission is the result of exposure to infected cervical mucus secretions, breast milk, or blood products. It occurs in 0.2-2.2% of births worldwide and is caused by a maternal primary or recurrent infection. The clinically apparent neonatal disease is more likely to develop after primary maternal exposure, especially if it occurs during the first half of pregnancy. Maternal anti-cytomegalovirus antibodies are considered protective because they prevent infection or symptoms in term infants, but not in preterm infants, who lack them. In spite of the presence of hepatitis, progress to NALF is uncommon in this disease; only isolated reports have been made on this complication.<sup>1,2</sup>

### **METABOLIC DISORDERS**

Metabolic disorders are a group of hereditary diseases caused by a defect or deficiency in one or more enzymes necessary for substrate metabolism, which triggers a toxic intermediate within the hepatocytes or the absence of a metabolite that is essential for their functioning. Metabolic disorders are rarely the cause of NALF.<sup>1-3</sup>

Galactosemia, type 1 tyrosinemia, and hereditary fructose intolerance –all inherited autosomal recessive disorders– may occur in the neonatal period together with jaundice or hypoglycemia, and may occasionally progress to NALF. Out of these three conditions, galactosemia may be more common in the first month of life, once milk feeding is introduced. Galactosemia is a disease caused by mutations in the *GALT* gene (9p13), which codes an enzyme called galactose-1-phosphate uridylyltransferase, and these cause galactose, galactose-1-phosphate, and galactitol accumulation in the tissue of affected patients. The primary source of galactose is lactose, a component of breast milk and most infant formulas. When a newborn infant receives this food, they usually develop food rejection, growth failure, clinical signs of liver damage (jaundice, liver enlargement, coagulopathy, hypoglycemia), and cataracts, which are usually present at birth. In the absence of an adequate treatment (galactose restriction), in addition to NALF, patients may develop Gram-negative sepsis, and even die. In spite of treatment, long-term complications may occur, including cognitive impairment, motor deficits, ovarian impairment, e.g. impaired fertility, and reduced bone density

caused by endogenous galactose production from glucose. In many countries, infants undergo a newborn screening for the purpose of identifying asymptomatic patients before severe damage occurs as a result of this devastating disease. However, knowing that transfused patients may have false negative results given that enzymatic activity is determined in red blood cells, it is necessary to rule out this condition. For this reason, it is essential to exclude galactose from the diet of any newborn infant with severe and progressive liver disease until diagnosis is confirmed.<sup>1,2,9-13</sup>

The clinical manifestations of hereditary fructose intolerance appear following the introduction of fructose or sucrose, which takes place once solid food is introduced in the newborn infant's diet. However, the administration of juices or syrups may lead to an early onset.<sup>9-12</sup>

In the case of a patient with NALF, it is recommended to confirm neonatal screening results to rule out galactosemia, register the infant's feeding history to exclude hereditary fructose intolerance, and determine the presence of succinylacetone in urine to rule out type 1 tyrosinemia. Although these conditions may exceptionally be the cause of NALF, test costs are minimal, considering that they are treatable diseases.<sup>1,2,9-12</sup>

Respiratory chain (RC) defects account for a group of mitochondrial diseases. These organelles are in charge of generating energy in the form of adenosine triphosphate (ATP), an element that is essential for effective cell functioning. The mitochondrial respiratory chain includes five complexes made up of, at least, 89 different subunits; of these, 13 are coded by the mitochondrial genome. Both deoxyribonucleic acid (DNA) depletion and mitochondrial RNA gene mutations may cause defects in the RC complexes.

The consequences of mitochondrial disease vary because defective mitochondrial DNA may have a heterogeneous body distribution, and each mutation is modulated by other genome variations. The mutation may cause hepatic disease in a child or brain involvement in another. A mitochondrial cytopathy may affect any organ or tissue; the most commonly affected ones are those that require more energy, such as the brain, a muscle, and the liver. NALF is a common finding in RC defects. In general, it occurs together with cholestasis, cirrhosis, and/or cytolysis quickly after birth or in the first weeks of life.

Biochemical findings include a very high plasma lactate level, a high plasma lactate:pyruvate ratio (> 20, and frequently > 30), and increased beta-hydroxybutyrate: acetoacetate ratio in arterial blood (> 2.0). The analysis of liver or muscle RC complexes generally shows decreased activity. Treatment is basically palliative, and includes vitamins, cofactors, respiratory substrates, or antioxidant compounds. None of these therapies has proven to be universally effective. Supportive treatment may also include sodium bicarbonate infusion during acute metabolic acidosis events, transfusions in the case of anemia and thrombocytopenia, and exogenous enzymes for patients with pancreatic insufficiency.<sup>1,2,12-14</sup>

A mutation in the *TRMU* gene (a protein involved in mitochondrial transfer RNA [tRNA] modifications) has been associated with NALF, which is sometimes transient. Patients who survive the initial episode may recover and grow normally.<sup>15</sup>

Defects in the urea cycle, mutations in the ornithine transcarbamylase gene, may be, in more severe cases, accompanied by signs of liver failure, which are corrected once accumulated ammonium levels are reduced. Acute events should be managed very quickly. Treatment consists in decreasing blood ammonium levels by discontinuing protein intake and administering

intravenous glucose to reduce catabolism. In addition, the administration of oral or intravenous phenyl acetate or sodium benzoate is a biochemical alternative to achieve nitrogen excretion. Finally, direct ammonium removal may be required using high-flow hemodialysis.<sup>16</sup>

Liver transplantation (LT) should be indicated for RC defects only if the disease is exclusively restricted to the liver. It is necessary to consider that, even in patients with apparently isolated liver involvement, any other organ or system may be affected months or years later.<sup>1,2,17,18</sup>

### OTHER ETIOLOGIES

Perinatal asphyxia or hypoxia usually alter liver function and progress to severe NALF in cases of asphyxia. This is part of multiorgan involvement caused by the deviation of blood flow from the skin and the splanchnic area to the heart, the adrenal glands, and the brain, intended to protect such vital organs against the lesion resulting from ischemic hypoxia.<sup>1,3</sup>

HLH is a clinical hyperinflammation syndrome that causes an ineffective immune response. It occurs as a result of inadequate T cell and macrophage activation, which causes a defective apoptosis and reduced cytotoxic activity. There are a primary, familial, inherited autosomal recessive form and an acquired secondary form associated with systemic infection, malignancies, metabolic

TABLE 1. Characteristics of neonatal acute liver failure at the time of onset

	Fetal alloimmune hepatitis	Viral hepatitis	Metabolic disorders
<b>History</b>			
Prematurity	++++	No	No
Oligohydramnios	++++	No	No
Intrauterine growth	++++	No	++
<b>Clinical manifestations</b>			
Patent ductus arteriosus	++++	No	No
Liver	+ to +++	++++	++ to +++
Spleen	+ / -	++	+ to +++
Other	-	Meningoencephalitis	Depending on the disease
<b>Lab tests</b>			
TB (mg/dL)	8-17.6	60-170	120-320
CB (mg/dL)	2.3-6.4	20-80	40-140
ALT/AST (IU/L)	1-2 x N	20-30 x N	4-5 x N
GGT (IU/L)	N	2-3 x N	1-2 x N
INR	≅ 3.0	≅ 4.0	≅ 2.5
High lactic acid	No	No	Yes (suspect mitochondrial disease)

TB: total bilirubin; CB: conjugated bilirubin; ALT: alanine aminotransferase; AST: aspartate aminotransferase; GGT: gamma-glutamyl transferase; INR: international normalized ratio.

disorders, or immune deficiency. The familial form is associated with gene mutations that code perforin proteins, Munc 13-4 and Syntaxin 11 (30-40% of cases). Episodes are acute and similar to sepsis with fever, humoral inflammation, coagulopathy, and cytopenia. HLH should be suspected in an infant whose condition worsens in spite of the highest level of antimicrobial and supportive therapy.<sup>1-3</sup>

Neonatal sepsis, predominately caused by Gram-negative microorganisms, accounts for 25% of mortality in developing countries. Liver failure is part of multiorgan dysfunction.<sup>1-3</sup>

Tables 1 and 2 show the characteristics of the main causes of NALF and a diagnostic proposal for this condition.

**MANAGEMENT OF NEONATAL ACUTE LIVER FAILURE**

The specific treatment for certain conditions has been described in the corresponding sections; however, in the case of an untreated disease or ineffective treatment due to a late diagnosis, LT should be proposed.

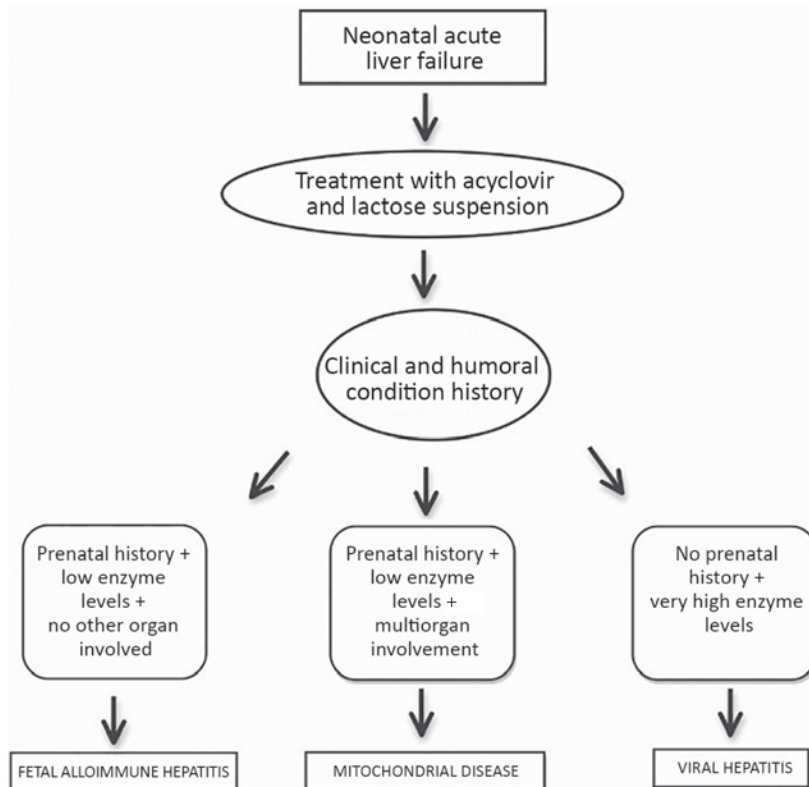
LT is particularly difficult at this stage of life because of the lack of clinical and biochemical parameters that would enable making a disease prognosis. In addition, the size of the liver to be transplanted, even if reduced, should be very small for it to fit into the newborn infant’s abdominal cavity, therefore limiting the number of potential donors.

At this stage of life, the universally accepted principle should be applied: “a patient with ALF” should be transferred to a hospital where LT is an available therapeutic option.<sup>1-3,17,18</sup> ■

**REFERENCES**

1. Shanmugam nP, Bansal S, Greenough A, Verma A et al. Neonatal liver failure: aetiologies and management-state of the art. *Eur J Pediatr* 2011;170(5):573-81.
2. Taylor SA, Whittington PF. Neonatal acute liver failure. *Clin Liver Dis* 2016;22(5):677-85.
3. Sundaram SS, Alonso EM, Narkewicz MR, Zhang S, et al. Characterization and Outcomes of Young Infants with Acute Liver Failure. *J Pediatr* 2011; 159(5):813-8.
4. Costaguta A, Álvarez F. El nuevo paradigma de la hemocromatosis neonatal: hepatitis fetal aloinmunitaria. *Arch Argent Pediatr* 2012;110(3):237-43.

TABLE 2. Diagnostic proposal for neonatal acute liver failure



5. Rand EB, Karpen SJ, Kelly S, Mack CL, et al. Treatment of neonatal hemochromatosis with exchange transfusion and intravenous immunoglobulin. *J Pediatr* 2009;155(4):566-71.
  6. Molera Busoms C, Quintero Bernabeu J, Martín del Carpi J. Hemocromatosis neonatal: otra entidad que deja de ser huérfana. Avances en el diagnóstico y manejo de la principal causa de fallo hepático agudo neonatal. *An Pediatr (Barc)* 2015;83(3):218.e1-3.
  7. Verma A, Dhawan A, Zuckerman M, Hadzic n, et al. Neonatal herpes simplex virus infection presenting as acute liver failure: prevalent role of herpes simplex virus type I. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2006;42(3):282-6.
  8. McGoogan KE, Haafiz AB, González Peralta RP. Herpes Simplex Virus Hepatitis in Infants: Clinical Outcomes and Correlates of Disease Severity. *J Pediatr* 2011;159(4):608-11.
  9. Saenz MS, Van Hove J, Scharer G. Neonatal liver failure: a genetic and metabolic perspective. *Curr Opin Pediatr* 2010;22(2):241-5.
  10. Mackay RJ, Bratkovic D, Couper R, Davidson GP, et al. Detection of treatable neonatal liver disease by expanded newborn screening. *J Inherit Metab Dis* 2008;31(Suppl 2):S271-3.
  11. Croffie JM, Grupta SK, Chong SK, Fitzgerald JF. Tyrosinemia type 1 should be suspected in infants with severe coagulopathy even in the absence of other signs of liver failure. *Pediatrics* 1999;103(3):675-8.
  12. Molleston JP, Sokol RJ, Karnsakul W, Miethke A, et al. Evaluation of the child with suspected mitochondrial liver disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2013;57(3):269-76.
  13. Champion MP. An approach to the diagnosis of inherited metabolic disease. *Arch Dis Child Educ Pract Ed* 2010;95(2):40-6.
  14. Lee WS, Sokol RJ. Mitochondrial Hepatopathies: Advances in Genetics and Pathogenesis. *Hepatology* 2007;45(6):1555-65.
  15. Zeharia A, Shaag A, Pappo O, Mager-Heckel AM, et al. Acute Infantile Liver Failure Due to Mutations in the TRMU Gene. *Am J Hum Genet* 2009;85(3):401-7.
  16. Gallagher RC, Lam C, Wong D, Cederbaum S, et al. Significant hepatic involvement in patients with ornithine transcarbamylase deficiency. *J Pediatr* 2014;164(4):720-25.e6.
  17. Sundaram SS, Alonso EM, Whittington PF. Liver transplantation in neonates. *Clin Liver Dis* 2003;9(8):783-8.
  18. Sheflin-Findling S, Annunziato RA, Chu J, Arvelakis A, et al. Liver transplantation for neonatal hemochromatosis: analysis of the UnOS database. *Pediatr Transplant* 2015;19(2):164-9.
-

# Adaptación transcultural del cuestionario de transición a la atención médica del adulto al castellano argentino

## *Cross-cultural adaptation of the Transition Readiness Assessment Questionnaire to Argentinian Spanish*

- a. Sección  
Reumatología  
Pediátrica,  
Servicio de  
Clínica Pediátrica,  
Departamento  
de Pediatría del  
Hospital Italiano de  
Buenos Aires.
- b. Servicio de  
Clínica Pediátrica,  
Departamento  
de Pediatría del  
Hospital Italiano de  
Buenos Aires.
- c. Becaria de  
Investigación de  
Trasplante de  
Médula Ósea y  
Crecimiento y  
Desarrollo del  
Hospital Nacional  
de Pediatría Juan P.  
Garrahan.
- d. Servicio de  
Trasplante de  
Médula Ósea del  
Hospital Nacional  
de Pediatría Juan P.  
Garrahan.
- e. Servicio de  
Crecimiento y  
Desarrollo del  
Hospital Nacional  
de Pediatría Juan P.  
Garrahan.
- f. Sección  
Reumatología,  
Servicio de Clínica  
Médica, Hospital  
Italiano de Buenos  
Aires.

*Dra. Carmen L. De Cunto<sup>a</sup>, Dr. Alfredo Eymann<sup>b</sup>, Dra. María de los Ángeles Britos<sup>a</sup>,  
Dra. Florencia González<sup>c</sup>, Dra. Mariana Roizen<sup>d</sup>,  
Dra. María de las Mercedes Rodríguez Celin<sup>e</sup> y Dr. Enrique Soriano Guppy<sup>f</sup>*

### RESUMEN

En Argentina, no había un instrumento adaptado y validado de preparación para la transición. El objetivo fue describir el proceso de adaptación transcultural del *Transition Readiness Assessment Questionnaire* 5.0 al español argentino.

Para ello, se contactó a los autores del cuestionario. Etapa 1: dos traductores lo tradujeron al castellano. Etapa 2: a partir de esas versiones, se consensuó la versión 1. Etapa 3: se realizaron dos retrotraducciones. Etapas 4 y 5: se compararon ambas versiones en inglés y se adaptó la versión en castellano para asegurar la equivalencia con la original. Se agregaron los subtítulos de cada dominio y se obtuvo la versión 2. Etapa 6: se realizó una prueba de campo para determinar si el vocabulario era culturalmente adecuado. Se obtuvo la versión 3. En la última etapa (etapa 7), se probó el cuestionario en dos hospitales. Finalmente, se obtuvo la traducción y adaptación del *Transition Readiness Assessment Questionnaire* 5.0 para la población argentina. **Palabras clave:** transición a la atención de adultos, encuestas y cuestionarios, enfermedades crónicas, adolescencia, comparación transcultural.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2017.181>

Texto completo en inglés:

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2017.eng.181>

**Cómo citar:** De Cunto CL, Eymann A, Britos MÁ, et al. Adaptación transcultural del cuestionario de transición a la atención médica del adulto al castellano argentino. *Arch Argent Pediatr* 2017;115(2):181-187.

### INTRODUCCIÓN

El pasaje de pacientes con enfermedades crónicas de la atención pediátrica a otra que asiste a adultos es un proceso complejo que conlleva dificultades para todos los actores intervinientes. La *transferencia* es entendida como el evento puntual del pasaje de una

institución a otra. La *transición* es conceptualizada como un proceso dinámico, complejo y planificado, que incluye el acto de transferencia propiamente dicho.

Dada la complejidad de diversas enfermedades crónicas, el proceso de transición requiere que los adolescentes adquieran habilidades que apunten a incrementar su autonomía en el cuidado de su salud y que resulten en individuos responsables y capacitados para afrontar el autocuidado y, a su vez, que sus familias y el equipo de salud estén preparados para su acompañamiento en este proceso, teniendo en cuenta la condición de salud propia de cada paciente.<sup>1</sup>

En otros países, se han desarrollado varios instrumentos en forma de cuestionario que permiten evaluar estas habilidades que los pacientes van adquiriendo en su transición a la vida adulta.<sup>2</sup> Dentro de los cuestionarios disponibles, encontramos aquellos que permiten explorar estos aspectos de manera general y otros dirigidos a grupos de pacientes con enfermedades específicas, denominados genéricos o específicos, respectivamente.

En Argentina, no había disponible, hasta el momento de este estudio, un instrumento validado para nuestra población.

Entre los cuestionarios genéricos disponibles, se identificó un instrumento denominado

*Correspondencia:*  
Dra. Carmen De Cunto,  
carmen.decunto@  
hospitalitaliano.org.ar.

*Financiamiento:*  
Ninguno.

*Conflicto de intereses:*  
Ninguno que declarar.

Recibido: 7-6-2016  
Aceptado: 15-9-2016



Cuestionario de evaluación de preparación para la transición (*Transition Readiness Assessment Questionnaire*; TRAQ, por sus siglas en inglés), cuyo desarrollo se inició en la Universidad de Florida, Jacksonville, Estados Unidos, a partir del análisis de varias listas de preguntas y cuestionarios utilizados por diferentes grupos de trabajo en transición, pero que no habían sido validados.<sup>3,4</sup> El grupo de preguntas seleccionadas evaluaba conocimientos, actitudes y conductas relacionados con distintos dominios.

Los autores del TRAQ modificaron las preguntas a fin de que representaran habilidades de los pacientes en lugar de conocimientos. Las opciones de respuesta se enfocaron de acuerdo con el "modelo transteórico de cambio",<sup>5</sup> dado que consideraron que este modelo se correspondía con el desarrollo del proceso de adquisición de habilidades de los adolescentes. Comprende cinco estadios: precontemplación, contemplación, preparación, acción y mantenimiento. El cuestionario resultante evalúa habilidades de los pacientes, relevantes para conocer el nivel de preparación para el pasaje al sistema de salud de los adultos, y ha demostrado tener buenas propiedades psicométricas.<sup>3,4</sup>

En la bibliografía, hay suficiente evidencia de que es más fácil validar un instrumento ya disponible y útil (si existiera) que construir uno nuevo, y permite, además, realizar comparaciones entre diferentes poblaciones.<sup>6</sup>

Sin embargo, para poder utilizar un cuestionario creado en otra cultura, se debe realizar su adaptación transcultural, proceso que tiene como objetivo asegurar que el nuevo cuestionario sea conceptualmente idéntico al original, seguido de una nueva evaluación de sus propiedades psicométricas, llamado proceso de validación local.

## OBJETIVO

El objetivo de este estudio es describir el proceso de adaptación transcultural del TRAQ al español argentino.

## DESARROLLO

### Descripción del instrumento

El TRAQ 5.0 está dirigido a pacientes de entre 14 y 26 años, y está conformado por 20 ítems divididos en los siguientes 5 dominios: manejo de la medicación, asistencia a citas, seguimiento de los problemas de salud, comunicación con

los profesionales y manejo de las actividades cotidianas. Cada ítem tiene 5 opciones de respuesta, que se puntúan de 1 a 5: 1 equivale a mínima autonomía y 5, a máxima autonomía (véase el Anexo 1 en formato electrónico).

### Población

Los profesionales que participaron fueron un traductor matriculado, dos médicos bilingües residentes en Argentina, un médico bilingüe residente en EE. UU. y un panel de expertos (médica reumatóloga pediatra, médico reumatólogo de adultos, dos médicos de adolescencia y un becario de Reumatología Pediátrica), que consensuó y decidió la versión final.

Los pacientes participantes fueron niños y adolescentes de 14 a 21 años, con enfermedades crónicas, que no involucraban deterioro cognitivo, que concurren a consultorios externos de Pediatría del Hospital Italiano de Buenos Aires. Este es un hospital general de comunidad de alta complejidad. El Servicio de Pediatría dispone de 150 camas de internación, de todas las especialidades pediátricas, y de unas 162 000 consultas anuales en los consultorios de Pediatría y Adolescencia. La prevalencia de enfermedades crónicas es, aproximadamente, 20%, y tiene un programa de transición institucional que incluye a pacientes con este tipo de enfermedades.

Para la última prueba de campo, se incorporaron pacientes del Hospital Nacional de Pediatría Prof. Dr. J. P. Garrahan, que es un hospital público de referencia nacional de alta complejidad en pediatría, en el que se atiende a un gran número de niños y adolescentes con enfermedades o cuadros de salud complejos y/o crónicos de todo el país. La población atendida en este hospital, al ser público, es muy heterogénea a nivel socioeconómico y educativo.

El Hospital Garrahan cuenta con diferentes estrategias de transición-transferencia en los distintos servicios, pero, al ser pediátrico, a diferencia de lo que sucede en el Hospital Italiano, todos los pacientes deben ser transferidos a otros centros con seguimiento de adultos y, en gran medida, a instituciones públicas porque no cuentan con cobertura de salud para la atención en el ámbito privado.

Se solicitó consentimiento y asentimiento oral a los pacientes y a las familias intervinientes. El protocolo contó con la aprobación de los Comités de Ética e Investigación de ambos hospitales.

**Estrategia**

El método de adaptación transcultural del cuestionario que se utilizó fue el propuesto por Beaton y col.,<sup>7</sup> que constaba de los siguientes pasos: traducciones, primera versión unificada, de 1 a 3 retrotraducciones, segunda versión unificada, prueba de campo en la población blanco, tercera versión unificada.

Todo este proceso se realizó en el Hospital Italiano. Luego de obtener la tercera versión unificada, se decidió volver a probarla en la población del Hospital J. P. Garrahan.

El estudio se realizó durante el período de julio de 2012-diciembre de 2014.

TABLA 1. Etapas seguidas para la adaptación transcultural del Transition Readiness Assessment Questionnaire 5.0, basadas en las recomendaciones de Beaton et al.<sup>5</sup>

<b>Etapas</b>	<b>Pasos</b>	<b>Actividad</b>
Etapa 0	Contacto con los autores originales del TRAQ 5.0.	Se estableció la comunicación por correo electrónico, Skype y teléfono.
Etapa 1	Traducción por dos traductores independientes.	1 traductor matriculado con experiencia en temas de salud y 1 residente de Pediatría bilingüe.
Etapa 2	Síntesis de la traducción por el comité revisor de expertos (versión 1).	Se realizaron 7 reuniones del panel de expertos para resolver las discrepancias hasta consensuar la <b>versión 1</b> .
Etapa 3	Retrotraducción por dos traductores independientes.	1 médica pediatra bilingüe, que trabajaba en EE. UU., y 1 médico reumatólogo bilingüe, que trabajaba en Argentina.
Etapa 4	Comité revisor de expertos.	Se compararon ambas traducciones al inglés; se construyó una versión única en inglés, que fue aceptada por los autores.
Etapa 5	Comité revisor de expertos.	Se aseguraron las equivalencias semánticas, idiomáticas y conceptuales, y se consensuó la <b>versión 2</b> .
Etapa 6	Pretesteo (prueba de campo).	17 entrevistas para evaluar la comprensión de los ítems; se realizaron pequeñas modificaciones para la <b>versión 3</b> .
Etapa 7	Prueba de campo en otra población, en coordinación con el equipo del Hospital Garrahan.	Se realizaron pequeñas modificaciones hasta obtener la <b>versión 4, definitiva</b> (véase el anexo 2).

TRAQ 5.0: Transition Readiness Assessment Questionnaire 5.0.

## PROCESO DE ADAPTACIÓN

De acuerdo con el proceso recomendado para la adaptación transcultural de cuestionarios en salud, se cumplieron las siguientes etapas, que se resumen en la *Tabla 1*.

### **Etapas 0**

Se estableció un contacto con los autores (David Wood y Gregory Sawicki) del TRAQ 5.0 para obtener su consentimiento para la adaptación transcultural.

### **Etapas 1**

Se realizó la traducción directa al castellano por dos traductores: un traductor matriculado con experiencia en el área de salud y una médica bilingüe, residente de Pediatría. Se enfatizó la importancia de que el enfoque priorizara el aspecto semántico y conceptual por sobre el lingüístico.

### **Etapas 2**

A partir de las versiones traducidas, el equipo de investigación y el panel de expertos se reunieron en 7 oportunidades para revisar, discutir y consensuar el encabezado, los 20 ítems y las opciones de respuesta para definir la primera versión consensuada (*versión 1*). El principal cambio realizado fue sustituir “usted” por “vos” en el enunciado de todas las preguntas.

### **Etapas 3**

Se realizaron dos retrotraducciones, por una médica pediatra bilingüe con experiencia en pacientes crónicos, que trabajaba en el Hospital Montefiore de Nueva York, EE. UU., y un médico reumatólogo bilingüe, que vivía en Argentina.

### **Etapas 4 y 5**

Se compararon ambas versiones en inglés y se adaptó la versión en español para asegurar la equivalencia con la versión original. El equipo de investigación y el panel de expertos coordinaron los ajustes que se llevaron a cabo durante esta etapa. Luego de los siguientes cambios, se consensuó la segunda versión.

La traducción original de la pregunta 1 “*Do you fill a prescription if you need to?*” fue la única que sufrió varios cambios, que mostraron las diferencias culturales en el manejo de la obtención de prescripciones médicas en nuestro medio. Fue así que la primera traducción “¿Ud. completa una receta si necesita hacerlo?” pasó por la retrotraducción “*Do you pick up your medication*

*at the pharmacy when you need it?*” para acordarse en “¿Vas a buscar tu medicación a la farmacia cuando la necesitás?”.

Se estableció un nuevo contacto con los autores del cuestionario original, que agruparon las preguntas en cinco dominios. Se agregaron los subtítulos de cada dominio y se envió la versión obtenida (*versión 2*), que fue aceptada.

### **Etapas 6**

Se procedió a realizar una prueba de campo (pretesteo) para determinar si el vocabulario era el adecuado y si los ítems eran culturalmente aplicables por medio de entrevistas individuales, con la opinión de individuos de la población de estudio, teniendo en cuenta diferentes edades, nivel de educación y/o gravedad de la enfermedad. A través de los coordinadores de programas de enfermedades crónicas (reumatólogos, nefrólogos, gastroenterólogos, hepatólogos, diabetólogos y endocrinólogos), se organizaron 17 entrevistas para evaluar la comprensión de los ítems. A partir de sus comentarios, surgieron pequeños cambios en el contenido del cuestionario, para generar la tercera versión consensuada (*versión 3*).

En comunicación con los autores del cuestionario original, se decidió revisar el ítem 2 “¿Sabés qué hacer si tenés una reacción adversa a tu medicación?” para asegurar la comprensión del significado de “reacción adversa”. Para ello, se acordó realizar otra prueba de comprensión del cuestionario en niños de 10 años que concurrieran al quinto grado de la escuela primaria, que fue el nivel de comprensión que se requirió para la elaboración del cuestionario original. Se realizaron 10 encuestas a niños sin enfermedad crónica, que consultaron para un control de salud, y ninguno presentó dificultades de comprensión, por lo que no se modificó la versión 3. El cuestionario original versión 2012 carecía de instrucciones de llenado para padres o cuidadores en caso de que el adolescente no estuviera en condiciones de hacerlo. En la versión 2014, el grupo desarrollador agregó un párrafo al respecto, que también se tradujo (*véase el Anexo 2 en la versión electrónica*):

“*Instrucciones para padres/cuidadores: si el joven que está a su cuidado no tiene la capacidad para comprender el significado de las preguntas que se mencionan más abajo por sí mismo, por favor, respóndalas en forma conjunta y marque con una cruz el casillero que mejor describa la capacidad del joven para realizarlas. Marque con una cruz*

Tabla 2. Ítems que se modificaron y dieron origen a la versión final del Transition Readiness Assessment Questionnaire, versión en español argentino

<b>Instrucciones para padres/cuidadores</b>	
<b>Ítem/dominio original</b>	<b>Nueva versión</b>
Si el joven que está a su cuidado no tiene la capacidad para realizar por sí mismo las tareas que se mencionan más abajo, por favor, marque con una cruz el casillero que mejor describa su capacidad para realizarlas.	Si el joven que está a su cuidado <b>no tiene</b> la capacidad para comprender el significado de las preguntas que se mencionan más abajo por sí mismo, por favor, respóndalas en forma conjunta y marque con una cruz el casillero que mejor describa la capacidad del joven para realizarlas.
Dominio: Manejo de la medicación.	Manejo de la medicación (para pacientes que han tomado o toman medicación).
Pregunta 1. ¿Vas a buscar tu medicación a la farmacia cuando la necesitás?	Si la necesitás, ¿vas a buscar tu medicación a la farmacia?
Pregunta 2. ¿Sabés qué hacer si tenés una reacción adversa a tu medicación?	¿Sabés qué hacer si tenés una reacción adversa a tu medicación (por ejemplo: reacción alérgica, diarrea por la medicación, etc.)?
Pregunta 5. ¿Llamás al consultorio para pedir un turno?	¿Te ocupás vos mismo de pedir los turnos para los consultorios médicos?
Pregunta 8. ¿Llamás al médico si observás cambios inusuales en tu salud (por ejemplo: reacciones alérgicas, etc.)?	¿Te ocupás vos mismo de consultar al médico si observás cambios inusuales en tu salud (por ejemplo: reacciones alérgicas, etc.)?
Pregunta 12. ¿Completás vos mismo algún formulario relacionado con tu historia clínica, incluida la lista de tus alergias?	¿Podés completar vos mismo algún formulario relacionado con tu historia clínica, incluida la lista de tus alergias?
Pregunta 13. ¿Tenés una agenda donde anotás tus turnos médicos y demás citas?	¿Tenés anotados tus turnos médicos y demás citas de alguna manera (agenda, lista, celular, etc.)?
Pregunta 15. ¿Recibís ayuda económica a través de alguna institución?	¿Recibís ayuda económica a través de alguna institución (subsidio, pensión, apoyo, etc.)?



si usted como padre/cuidador es quien está completando el formulario”.

### Etapa 7

Finalmente, en una última etapa, ya trabajando en conjunto con el grupo de investigadores del Hospital Garrahan, para proseguir con la validación del cuestionario, se llevó a cabo un trabajo de campo, en el que se probó el cuestionario en 5 pacientes mayores de 16 años de cada hospital. Algunos ítems/dominios del cuestionario sufrieron modificaciones como consecuencia de notar dificultades en la comprensión. Los cambios, que se detallan en la *Tabla 2*, fueron acordados con todo el equipo investigador y resultaron efectivos, ya que las dificultades encontradas en esta etapa no se registraron en la etapa posterior de validación.

### DISCUSIÓN

Este trabajo describe el proceso de adaptación cultural de un instrumento para medir la preparación para la transición desde la atención pediátrica a la medicina del adulto de adolescentes con enfermedades crónicas.

Esta es la primera etapa para tener disponible la versión argentina del TRAQ 5.0 para que pueda ser utilizada por diferentes grupos de pacientes de nuestro país, ya sea con fines de investigación o asistenciales. Es de nuestro conocimiento que este cuestionario está siendo adaptado en otros países, como México y Brasil (comunicación personal), pero aún los resultados no han sido publicados.

La metodología que se utilizó se basó en las recomendaciones internacionales<sup>7-10</sup> para obtener una versión culturalmente adecuada a la población local y equivalente en lo semántico a la versión original. Ello explica las diferentes etapas que se atravesaron hasta obtener la versión final.

Los dominios que evalúa el cuestionario son autonomía y autocuidado, y, si bien es general, no específico para ningún grupo de pacientes con una enfermedad en particular, en la muestra, no se incluyeron pacientes con déficit cognitivo importante, aunque los autores originales habían incluido un número pequeño de pacientes de ese grupo.

En relación con el nivel de comprensión de las preguntas, si bien el TRAQ está dirigido a una población de 14 a 26 años, los autores originales, en comunicación con el equipo investigador local, recomendaron chequear el grado de comprensión semántica en niños que hubieran cumplido el

quinto grado de escuela primaria, por lo que se realizó la prueba de pretesteo en ese grupo.

La adaptación transcultural de un cuestionario<sup>6</sup> puede tener la limitación de no recoger aspectos particulares de distintas poblaciones locales, por ejemplo, sectores de la población que acuden al sistema de salud privado y al público. Para evitar esa limitación, se incluyó la muestra del Hospital Juan P. Garrahan en la última etapa del proceso.

Ya obtenida la versión en español argentino, aún es necesario volver a evaluar las propiedades psicométricas y la factibilidad de aplicación en nuestra población, objetivo este de un estudio consecutivo, que corresponde a la validación del cuestionario.

Tener un cuestionario de evaluación del nivel de preparación para la transición traducido y adaptado a la población argentina posibilitará su utilización en el ámbito asistencial y de investigación, y permitirá la comparación de diferentes poblaciones dentro y fuera de nuestro país. Asimismo, permitirá la evaluación del desempeño de diferentes programas de transición en nuestro ámbito.

### CONCLUSIÓN

Se tradujo y adaptó transculturalmente el TRAQ 5.0 para ser utilizado en la población argentina de 14 a 26 años, siguiendo los pasos recomendados en el ámbito internacional para este proceso. ■

### Agradecimientos

A los pacientes, a sus familias, al Dr. Luis Catoggio, Dra. Nora Esteban, Dra. Arabella T. Sota, Lic. Ángela Gilardoni y Lic. Florencia de la Torre. A los autores de cuestionario original, Dres. David Wood y Gregory Sawicki, que nos brindaron su aval y colaboración a lo largo del proceso de traducción y adaptación.

### REFERENCIAS

1. White PH. Transition: a future promise for children and adolescents with special health care needs and disabilities. *Rheum Dis Clin North Am* 2002;28(3):687-703.
2. Zhang LF, Ho JS, Kennedy SE. A systematic review of the psychometric properties of transition readiness assessment tools in adolescents with chronic disease. *BMC Pediatr* 2014;14:4.
3. Wood DL, Sawicki GS, Miller MD, Smotherman C, et al. The Transition Readiness Assessment Questionnaire (TRAQ): its factor structure, reliability, and validity. *Acad Pediatr* 2014;14(4):415-22.
4. Sawicki GS, Lukens-Bull K, Yin X, Demars N, et al. Measuring the transition readiness of youth with special healthcare needs: validation of the TRAQ--Transition Readiness Assessment Questionnaire. *J Pediatr Psychol* 2011;36(2):160-71.



5. Prochaska JO, DiClemente CC. The transtheoretical approach. In Norcross JC, ed. *Handbook of eclectic psychotherapy*. New York: Brunner/Mazel;1986:163-200.
6. Berra S, Bustingorry V, Henze C, Díaz M, et al. Adaptación transcultural del cuestionario KIDSCREEN para medir calidad de vida relacionada con la salud en población argentina de 8 a 18 años. *Arch Argent Pediatr* 2009;107(4):307-14.
7. Beaton DE, Bombardier C, Guillemin F, Ferraz MB. Guidelines for the process of cross-cultural adaptation of self report measures. *Spine (phila Pa 1976)* 2000;25(24):3186-91.
8. Badía X. Sobre la adaptación transcultural de medidas de calidad de vida relacionada con la salud para su uso en España. *Med Clin (Barc)* 1995;105:56-8.
9. Wild D, Grove A, Martin M, Eremenco S, et al. ISPOR Task Force for Translation and Cultural Adaptation. Principles of Good Practice for the Translation and Cultural Adaptation Process for Patient-Reported Outcomes (PRO) Measures: report of the ISPOR Task Force for Translation and Cultural Adaptation. *Value Health* 2005;8(2):94-104.
10. Guillemin F, Bombardier C, Beaton D. Cross-cultural adaptation of health-related quality of life measures: literature review and proposed guidelines. *J Clin Epidemiol* 1993;46(12):1417-32.



Los siguientes resúmenes y comentarios de trabajos seleccionados se encuentran disponibles en la versión electrónica de este número.

---

JAMA PEDIATR Published online October 10, 2016

**Asociación de la evolución del neurodesarrollo y morbilidades neonatales en prematuros extremos, con diferente exposición a los corticoides prenatales** (Charola S, et al. *Association of neurodevelopmental outcomes and neonatal morbidities of extremely premature infants with differential exposure to antenatal steroids*)

**Comentario:** Dr. José María Ceriani Cernadas. *Hospital Italiano de Buenos Aires.*

---

PEDIATRICS 2016; 138(4):e20161019

**Predicción de resultados en niños con neumonía grave** (Williams DJ, et al. *Predicting severe pneumonia outcomes in children*)

**Comentario:** Dr. Fernando Torres. *Hospital General de Niños Pedro de Elizalde.*

---

N ENGL J MED 2016 Oct 27.

**Estudio de amitriptilina, topiramato y placebo para la migraña en pediatría** (Powers SW, et al. *Trial of amitriptyline, topiramate, and placebo for pediatric migraine*)

**Comentario:** Dr. Hugo A. Arroyo. *Hospital de Pediatría "Prof. Dr. Juan P. Garrahan".*

---

N ENGL J MED 2016;375: 2446-56

**Tratamiento antimicrobiano acortado para la otitis media aguda en niños pequeños** (Hoberman A, et al. *Shortened antimicrobial treatment for acute otitis media in young children*)

**Comentario:** Dra. Mariana L. Juchli. *Hospital General de Niños Pedro de Elizalde.*

---

ANEXO 1. Transition Readiness Assessment Questionnaire 5.0, versión original

Patient Name: \_\_\_\_\_ .. Date of Birth: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_ . Today's Date: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_ . (MRN# \_\_\_\_\_).

**Transition Readiness Assessment Questionnaire**

Directions: Please check the box that best describes your skill level in the following areas that are important for transition to adult health care. There is no right or wrong answer and your answers will remain confidential and private.

	No, I do not know how (1)	No, but I want to learn (2)	I am learning to do this (3)	Yes, I have started doing this (4)	Yes, I always do this when I need to (5)
<b>Managing Medications</b>					
Do you fill a prescription if you need to?					
Do you know what to do if you are having a bad reaction to your medications?					
Do you take medications correctly and on your own?					
Do you reorder medications before they run out?					
<b>Appointment Keeping</b>					
Do you call the doctor's office to make an appointment?					
Do you follow-up on any referral for tests or check-ups or labs?					
Do you arrange for your ride to medical appointments?					
Do you call the doctor about unusual changes in your health (for example: allergic reactions)?					
Do you apply for health insurance if you lose your current coverage?					
Do you know what your health insurance covers?					
Do you manage your money & budget household expenses (for example: use checking/debit card)?					
<b>Tracking Health Issues</b>					
Do you fill out the medical history form, including a list of your allergies?					
Do you keep a calendar or list of medical and other appointments?					
Do you make a list of questions before the doctor's visit?					
Do you get financial help with school or work?					
<b>Talking with Providers</b>					
Do you tell the doctor or nurse what you are feeling?					
Do you answer questions that are asked by the doctor, nurse, or clinic staff?					
<b>Managing Daily Activities</b>					
Do you help plan or prepare meals/food?					
Do you keep home/room clean or clean-up after meals?					
Do you use neighborhood stores and services (for example: grocery stores and pharmacy stores)?					

## ANEXO 2. Transition Readiness Assessment Questionnaire 5.0, versión final en español argentino

Nombre del paciente: \_\_\_\_\_ . Fecha de nacimiento: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_ . Fecha de hoy: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_ .

**Instrucciones para los jóvenes:** Por favor, marcá con una cruz la opción que mejor describa tu capacidad para cada una de las siguientes áreas, que son importantes para la transición del cuidado de tu salud a la medicina del adulto. No hay respuestas correctas ni incorrectas y serán confidenciales y privadas.**Instrucciones para padres/cuidadores:** si el joven que está a su cuidado no tiene la capacidad para comprender el significado de las preguntas que se mencionan más abajo por sí mismo, por favor, respóndalas en forma conjunta y marque con una cruz el casillero que mejor describa la capacidad del joven para realizarlas.

Marque con una cruz si usted como padre/cuidador es quien está completando el formulario.

	No, no sé cómo hacerlo	No, pero quiero aprender a hacerlo	No, pero estoy aprendiendo a hacerlo	Sí, ya he comenzado a hacerlo	Sí, lo hago siempre que lo necesito
<b>Manejo de la medicación (para pacientes que han tomado o toman medicación)</b>					
1. Si la necesitás, ¿vas a buscar tu medicación a la farmacia?					
2. ¿Sabés qué hacer si tenés una reacción adversa a tu medicación (por ejemplo: reacción alérgica, diarrea por la medicación)?					
3. ¿Tomás por vos mismo tus medicamentos tal como te los indicaron?					
4. ¿Solicitás tus medicamentos antes de que se terminen?					
<b>Asistencia a citas</b>					
5. ¿Te ocupás vos mismo de pedir los turnos para los consultorios médicos?					
6. ¿Estás pendiente de las derivaciones a especialistas, controles o de los resultados de análisis de laboratorio?					
7. ¿Organizás vos mismo cómo viajar para ir a las consultas médicas?					
8. ¿Te ocupás vos mismo de consultar al médico si observás cambios inusuales en tu salud (por ejemplo: reacciones alérgicas, etc.)?					
9. ¿Sabés realizar vos mismo los trámites para obtener una cobertura médica si perdés la actual?					
10. ¿Sabés qué beneficios cubre tu obra social, prepaga, etc.?					
11. ¿Manejás tu propio dinero y te encargás de los gastos de la casa (por ejemplo: utilizás tarjeta de débito, crédito, etc.)?					
<b>Seguimiento de los problemas de salud</b>					
12. ¿Podés completar vos mismo algún formulario relacionado con tu historia clínica, incluida la lista de tus alergias?					
13. ¿Tenés anotados tus turnos médicos y demás citas de alguna manera (agenda, lista, celular, etc.)?					
14. ¿Realizás vos mismo una lista de preguntas antes de ir a la consulta médica?					
15. ¿Recibís ayuda económica a través de alguna institución (subsidio, pensión, apoyo, etc.)?					
<b>Comunicación con los profesionales</b>					
16. ¿Les contás al médico o a la enfermera lo que te pasa?					
17. ¿Respondés vos mismo las preguntas que te hacen el médico, la enfermera u otra persona del equipo de salud?					
<b>Manejo de las actividades cotidianas</b>					
18. ¿Colaborás con la planificación o preparación de las comidas?					
19. ¿Mantenés ordenado tu cuarto y/o casa o levantás la mesa y/o lavás los platos después de comer?					
20. ¿Vas a hacer compras a los negocios del barrio (por ejemplo: almacén, farmacia, etc.)?					

## Cross-cultural adaptation of the Transition Readiness Assessment Questionnaire to Argentinian Spanish

Carmen L. De Cunto, M.D.<sup>a</sup>, Alfredo Eymann, M.D.<sup>b</sup>, María de los Ángeles Britos, M.D.<sup>a</sup>, Florencia González, M.D.<sup>c</sup>, Mariana Roizen, M.D.<sup>d</sup>, María de las Mercedes Rodríguez Celin, M.D.<sup>e</sup> and Enrique Soriano Guppy, M.D.<sup>f</sup>

- a. Division of Pediatric Rheumatology, Division of Clinical Pediatrics, Department of Pediatrics of Hospital Italiano de Buenos Aires.
- b. División de Clinical Pediatrics, Department of Pediatrics of Hospital Italiano de Buenos Aires.
- c. Research fellow in the Departments of Bone Marrow Transplant and Growth and Development of Hospital Nacional de Pediatría Juan P. Garrahan.
- d. Department of Bone Marrow Transplant of Hospital Nacional de Pediatría Juan P. Garrahan.
- e. Department of Growth and Development of Hospital Nacional de Pediatría Juan P. Garrahan.
- f. Division of Rheumatology, Department of Clinical Medicine of Hospital Italiano de Buenos Aires.

*E-mail address:*  
Carmen De Cunto, M.D.:  
carmen.decunto@hospitalitaliano.org.ar.

*Funding:*  
None.

*Conflict of interest:*  
None.

Received: 6-7-2016  
Accepted: 9-15-2016

### ABSTRACT

In Argentina, there was not an adapted and validated instrument to evaluate readiness for the transition to adult health care. The purpose of this study was to describe the process of cross-cultural adaptation of the Transition Readiness Assessment Questionnaire 5.0 to Argentinian Spanish.

The authors of the instrument were contacted to this effect. Stage 1: two translators performed the translation to Spanish. Stage 2: based on these two versions, version 1 was agreed upon. Stage 3: two back-translations were performed. Stages 4 and 5: both back-translated versions were compared, and the Spanish version was adapted to ensure correspondence with the original. Subheads were added in each domain, and version 2 was obtained. Stage 6: the questionnaire was field tested to ensure the cultural adequacy of the vocabulary, thus obtaining version 3. In the last stage (stage 7), the instrument was tested in two hospitals. Finally, the cross-cultural adaptation of the Transition Readiness Assessment Questionnaire 5.0 for the Argentinian population was obtained.

**Key words:** transition to adult health care, surveys and questionnaires, chronic diseases, adolescence, cross-cultural comparison.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2017.eng.181>

**To cite:** De Cunto CL, Eymann A, Britos MÁ, et al. Cross-cultural adaptation of the Transition Readiness Assessment Questionnaire to Argentinian Spanish. *Arch Argent Pediatr* 2017;115(2):181-187.

### INTRODUCTION

The shift of patients with chronic conditions from pediatric to adult health care is a complex process that entails difficulties for all actors involved. Transfer is defined as the single act of transferring the patient from one health care facility to another. Transition is conceived as a dynamic, complex, planned process, which includes the transfer itself.

Given the complexity of different chronic diseases, the transition process requires adolescents to acquire skills

aimed at increasing their autonomy in relation to self-care, turning them into responsible and trained individuals capable of taking care of themselves and, at the same time, families and health care providers should be ready to accompany these patients through the process depending on each patient's individual health status.<sup>1</sup>

In other countries, several instruments have been developed in the form of a questionnaire to assess the skills acquired by patients in their transition to adulthood.<sup>2</sup> Questionnaires available at present include those that explore these general aspects (generic questionnaires), and some targeted at a group of patients with specific conditions (specific questionnaires).

In Argentina, to date, there was not a validated instrument targeted at our population.

Among the available generic questionnaires, we identified the Transition Readiness Assessment Questionnaire (TRAQ), which was first developed at the Florida State College at Jacksonville, USA, based on the analysis of several lists of questions and questionnaires used by different transition working groups, but which had not been validated.<sup>3,4</sup> The selected questions assessed knowledge, attitudes, and behaviors related to different domains.

The TRAQ authors modified the questions to account for patient's skills instead of knowledge. Response options focused on the "transtheoretical model of change"<sup>5</sup> because authors considered that this model corresponded to the skill acquisition development process

among adolescents. The model comprises five stages: precontemplation, contemplation, preparation, action, and maintenance. The resulting questionnaire assesses patients' skills that are relevant to establish their preparation to shift to the adult health care system, and has demonstrated adequate psychometric properties.<sup>3,4</sup>

Publications provide sufficient evidence indicating that it is easier to validate an already available and useful instrument (if any) rather than developing a new one, and is also helpful to compare different populations.<sup>6</sup>

However, in order to use a questionnaire developed in a different culture, a cross-cultural adaptation is necessary. The purpose of this process is to ensure that the new questionnaire is conceptually equivalent to the original version, followed by an assessment of its psychometric properties, called local validation.

## OBJECTIVE

The objective of this study was to describe the cross-cultural adaptation of the TRAQ to Argentinian Spanish.

## DEVELOPMENT

### Instrument description

The TRAQ 5.0 is targeted at patients aged 14 to 26, and is made up of 20 items divided into 5 domains: Managing Medications, Appointment Keeping, Tracking Health Issues, Talking with Providers, and Managing Daily Activities. Each item has 5 response options which are scored 1 to 5: 1 is equivalent to minimum autonomy and 5, to maximum autonomy (see *Annex 1*).

### Population

Professionals involved in the process were a certified translator, two bilingual physicians living in Argentina, a bilingual physician living in the USA, and an expert panel (a pediatric rheumatologist, an adult rheumatologist, two adolescent health specialists, and a fellow in pediatric rheumatology), who agreed upon and decided on the final version.

Participating patients were children and adolescents aged 14 to 21 who had chronic diseases, without cognitive impairment, and who were seen at the outpatient office of the Department of Pediatrics of Hospital Italiano de Buenos Aires. This is a community, tertiary care, general hospital. The Department of Pediatrics

has 150 hospitalization beds, provides care in all pediatric specialties, and receives approximately 162 000 patients every year at the Pediatrics and Adolescence outpatient offices. The prevalence of chronic diseases is approximately 20%, and the hospital offers an institutional transition program for patients with this type of conditions.

Patients from Hospital Nacional de Pediatría Prof. Dr. J. P. Garrahan were included in the last field test. This is a national, public, referral hospital that provides pediatric tertiary care and sees a large number of children and adolescents with complex and/or chronic diseases from all Argentina. Given that this is a public facility, the population seen here is widely heterogeneous in terms of socioeconomic and education level.

Hospital Garrahan offers diverse transition-transfer strategies at the different departments; however, given that this is a pediatric facility, unlike Hospital Italiano, all patients have to be transferred to other adult follow-up centers, mostly public hospitals given that patients usually lack private health coverage.

Participating patients gave their oral assent, and consent was given by their families. The protocol was approved by the Research and Ethics Committee of both hospitals.

### Strategy

The method used for the cross-cultural adaptation of the questionnaire was that established by Beaton et al.,<sup>7</sup> which includes the following steps: translation, first unified version, 1 to 3 back-translations, second unified version, field test in the target population, third unified version.

The entire process took place at Hospital Italiano. Once the third unified version was obtained, it was re-tested in the population from Hospital J. P. Garrahan.

The study was conducted in the period between July 2012 and December 2014.

## ADAPTATION PROCESS

The following stages, summarized in *Table 1*, were conducted based on the process recommended for the cross-cultural adaptation of health questionnaires.

### Stage 0

We contacted the TRAQ 5.0 authors (David Wood and Gregory Sawicki) to obtain their consent for the cross-cultural adaptation.



**Stage 1**

The forward translation of the questionnaire was performed by two translators: one was a certified translator experienced in health care; the other was a bilingual pediatric resident. Focus was placed on the fact that semantic and conceptual aspects should have priority over linguistics.

**Stage 2**

Based on both translated versions, the research team and the expert panel held 7 meetings to review, discuss, and agree upon the header, the 20 items, and the response options so as to have the first version (version 1). The main change in the forward translation was that of replacing the formal Spanish “usted” with the informal “vos” (both “you” in English) in all questions.

**Stage 3**

Two back-translations were performed: one by a bilingual pediatric resident with experience in chronic conditions working at the Montefiore

Medical Center in New York, USA; the other by a bilingual rheumatologist living in Argentina.

**Stages 4 and 5**

Both back-translated versions were compared, and the Spanish version was adapted to ensure correspondence with the original. The research team and the expert panel coordinated any adjustment necessary during this stage. Once the following changes were introduced, the second version was agreed upon.

The original translation of question 1 “Do you fill a prescription if you need to?” was the only one that was modified several times based on cultural differences in how prescriptions are filled in our setting. Thus, the first translation was back-translated as “Do you pick up your medication at the pharmacy when you need it?” and was finally agreed to be “Do you go to the pharmacy to get your medications when you need them?”

The original questionnaire authors were contacted again, and they grouped questions into 5 domains. Subheads were added in each

TABLE 1. Stages for the cross-cultural adaptation of the Transition Readiness Assessment Questionnaire 5.0, based on the recommendations by Beaton et al.<sup>5</sup>

Stages	Steps	Activity
Stage 0	Communication with the original authors of the TRAQ 5.0.	Authors were contacted on the telephone, via Skype and e-mail.
Stage 1	Two independent translators performed the translation.	One was a certified translator experienced in health care; the other was a bilingual pediatric resident.
Stage 2	Summary of the translation by the expert review committee (version 1).	Seven meetings were held with the expert panel to solve discrepancies until <b>version 1</b> was obtained.
Stage 3	Two independent translators performed the back-translation.	One was a bilingual pediatrician working in the USA; the other was a bilingual rheumatologist working in Argentina.
Stage 4	Expert review committee.	Both back-translations were compared and a single English version was established, which was accepted by authors.
Stage 5	Expert review committee.	Semantic, idiomatic, and conceptual equivalents were established, and <b>version 2</b> was agreed upon.
Stage 6	Pre-testing (field test).	Item comprehension was assessed in 17 interviews; minor modifications were made and <b>version 3</b> was obtained.
Stage 7	Field test in a different population, coordinated with the Hospital Garrahan team.	Minor modifications were made until the <b>definite version 4</b> was obtained (see Annex 2).

domain, and version 2 was obtained and sent to the authors, who approved it.

### Stage 6

A field test was done (pre-test) to establish if vocabulary was adequate and items were culturally applicable by means of individual interviews, and the target population's feedback was obtained, considering the different age ranges, level of education and/or disease severity. The coordinators of chronic disease programs (rheumatologists, nephrologists, gastroenterologists, hepatologists, diabetologists, and endocrinologists) organized 17 interviews to assess item comprehension. Based on their

feedback, small changes were made in the questionnaire to decide on the third version (version 3).

The original questionnaire authors were contacted again and it was decided to review item 2 "Do you know what to do if you are having an adverse reaction to your medications?" to ensure that participants understood the meaning of "adverse reaction." For this reason, a new questionnaire comprehension test was planned in 10-year-old children attending 5<sup>th</sup> grade of primary school, which was the comprehension level required for the original questionnaire development. Ten surveys were administered to children without chronic diseases

TABLE 2. Items modified for the final version of the Transition Readiness Assessment Questionnaire, Argentinian Spanish version

Directions to parents/caregivers	
Original item/domain	New version
If your youth is unable to complete the tasks below on their own, please check the box that best describes <b>your</b> skill level.	If the youth you are taking care of is <b>unable</b> to understand the meaning of the questions below on his/her own, please answer them together and check the box that best describes your youth's skill level.
Domain: Managing medications.	Managing Medications (for patients who have taken or are taking medication)
Question 1. Do you go to the pharmacy to get your medications when you need them?	When you need your medications, do you go to the pharmacy to get them?
Question 2. Do you know what to do if you are having an adverse reaction to your medications?	Do you know what to do if you are having an adverse reaction to your medications (for example: allergic reaction, diarrhea due to medication)?
Question 5. Do you call the doctor's office to make an appointment?	Do you call the doctor's office to make an appointment on your own?
Question 8. Do you call the doctor about unusual changes in your health (for example: allergic reactions, etc.)?	Do you call the doctor about unusual changes in your health on your own (for example: allergic reactions, etc.)?
Question 12. Do you fill out the medical history form, including a list of your allergies?	Are you capable of filling out the medical history form, including a list of your allergies?
Question 13. Do you keep a calendar of medical and other appointments?	Do you record your medical and other appointments in any way (calendar, list, mobile phone, etc.)?
Question 15. Do you get financial help from any institution?	Do you get financial help from any institution (social benefit, pension, financial support, etc.)?

who had attended the hospital for a check-up; none demonstrated comprehension problems, so version 3 was not modified. The original questionnaire version from 2012 did not include directions to parents or caregivers on how to fill in the questionnaire if their youth was not capable to do so. The group in charge of developing the questionnaire added, in the 2014 version, a paragraph to this end, which was also included in the translation (see *Annex 2*): "Directions to Parents/Caregivers: If the youth you are taking care of is unable to understand the meaning of the questions below on his/her own, please answer them together and check the box that best describes your youth's skill level. Check here if you are a parent/caregiver completing this form."

### Stage 7

Finally, during the last stage, and working together with the research team from Hospital Garrahan, a field test was performed for questionnaire validation in 5 patients older than 16 years old from each hospital. Some items/domains were modified because comprehension difficulties were observed. Changes are detailed in *Table 2* and were agreed upon by all research team members. Modifications proved effective because such difficulties were resolved in the subsequent step of the validation process.

## DISCUSSION

This study describes the cultural adaptation process of an instrument used to measure the readiness of patients to shift from pediatric into adult care targeted at adolescents with chronic diseases.

This is the first stage of the process to have the Argentinian version of the TRAQ 5.0 available for use by different groups of patients in our country, either for research or health care purposes. To our knowledge, this questionnaire is being adapted in other countries, e.g., Mexico and Brazil (personal communication), but results have not been published yet.

The methodology was based on international recommendations<sup>7-10</sup> to obtain a version that is culturally adequate for the local population and semantically equivalent to the original version. This is why the final version was obtained only after various stages.

The domains assessed in the questionnaire refer to autonomy and self-care, and although it is a general instrument that is not specific for any group of patients with a particular disease, in our

sample we did not include patients with major cognitive impairment, even though the original authors had included a small number of these patients in their study.

Regarding the level of question comprehension, although the TRAQ is targeted at a population aged 14 to 26, the original authors, in communication with the local research team, recommended checking the level of semantic comprehension in children who had completed 5<sup>th</sup> grade of primary school; for this reason, the pre-test was performed in this age group.

Any cross-cultural adaptation of a questionnaire<sup>6</sup> may pose the limitation of leaving out specific aspects of different local populations, e.g., population sectors attending the private versus the public health care systems. To prevent such limitation, our sample included Hospital Juan P. Garrahan in the last stage of the adaptation process.

Now that the Argentinian Spanish version has been obtained, it is necessary to re-assess its psychometric properties and implementation feasibility in our population, which is the objective of a subsequent study to determine questionnaire validity.

The resulting questionnaire to assess transition readiness has been translated and adapted to the Argentinian population and will be useful in health care and research settings, and will allow its comparison with different populations from Argentina and other countries. It will also serve to assess the performance of different transition programs in our setting.

## CONCLUSION

The TRAQ 5.0 has been translated and cross-culturally adapted to be used in the Argentinian population aged 14 to 26 in compliance with the international recommendations for this process. ■

## Acknowledgments

We would like to thank patients, their families, Luis Catoggio, M.D., Nora Esteban, M.D., Arabella T. Sota, M.D., Ángela Gilardoni, B.S., and Florencia de la Torre, B.S. We would also like to thank the authors of the original questionnaire: David Wood, M.D., and Gregory Sawicki, M.D., for their support and collaboration throughout the translation and adaptation process.

## REFERENCES

1. White PH. Transition: a future promise for children and adolescents with special health care needs and disabilities. *Rheum Dis Clin North Am* 2002;28(3):687-703.

2. Zhang LF, Ho JS, Kennedy SE. A systematic review of the psychometric properties of transition readiness assessment tools in adolescents with chronic disease. *BMC Pediatr* 2014;14:4.
3. Wood DL, Sawicki GS, Miller MD, Smotherman C, et al. The Transition Readiness Assessment Questionnaire (TRAQ): its factor structure, reliability, and validity. *Acad Pediatr* 2014;14(4):415-22.
4. Sawicki GS, Lukens-Bull K, Yin X, Demars N, et al. Measuring the transition readiness of youth with special healthcare needs: validation of the TRAQ—Transition Readiness Assessment Questionnaire. *J Pediatr Psychol* 2011;36(2):160-71.
5. Prochaska JO, DiClemente CC. The transtheoretical approach. In Norcross JC, ed. *Handbook of eclectic psychotherapy*. New York: Brunner/Mazel;1986:163-200.
6. Berra S, Bustingorry V, Henze C, Díaz M, et al. Adaptación transcultural del cuestionario KIDSCREEN para medir calidad de vida relacionada con la salud en población argentina de 8 a 18 años. *Arch Argent Pediatr* 2009;107(4):307-14.
7. Beaton DE, Bombardier C, Guillemin F, Ferraz MB. Guidelines for the process of cross-cultural adaptation of self report measures. *Spine (phila Pa 1976)* 2000;25(24):3186-91.
8. Badía X. Sobre la adaptación transcultural de medidas de calidad de vida relacionada con la salud para su uso en España. *Med Clin (Barc)* 1995;105:56-8.
9. Wild D, Grove A, Martin M, Eremenco S, et al. ISPOR Task Force for Translation and Cultural Adaptation. Principles of Good Practice for the Translation and Cultural Adaptation Process for Patient-Reported Outcomes (PRO) Measures: report of the ISPOR Task Force for Translation and Cultural Adaptation. *Value Health* 2005;8(2):94-104.
10. Guillemin F, Bombardier C, Beaton D. Cross-cultural adaptation of health-related quality of life measures: literature review and proposed guidelines. *J Clin Epidemiol*

ANNEX 1. Transition Readiness Assessment Questionnaire 5.0, original version

Patient Name: \_\_\_\_\_ Date of Birth: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_\_. Today's Date: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_\_. (MRN# \_\_\_\_\_).

<b>Transition Readiness Assessment Questionnaire</b>
--

Directions: Please check the box that best describes your skill level in the following areas that are important for transition to adult health care. There is no right or wrong answer and your answers will remain confidential and private.

	No, I do not know how (1)	No, but I want to learn (2)	I am learning to do this (3)	Yes, I have started doing this (4)	Yes, I always do this when I need to (5)
<b>Managing Medications</b>					
Do you fill a prescription if you need to?					
Do you know what to do if you are having a bad reaction to your medications?					
Do you take medications correctly and on your own?					
Do you reorder medications before they run out?					
<b>Appointment Keeping</b>					
Do you call the doctor's office to make an appointment?					
Do you follow-up on any referral for tests or check-ups or labs?					
Do you arrange for your ride to medical appointments?					
Do you call the doctor about unusual changes in your health (for example: allergic reactions)?					
Do you apply for health insurance if you lose your current coverage?					
Do you know what your health insurance covers?					
Do you manage your money & budget household expenses (for example: use checking/debit card)?					
<b>Tracking Health Issues</b>					
Do you fill out the medical history form, including a list of your allergies?					
Do you keep a calendar or list of medical and other appointments?					
Do you make a list of questions before the doctor's visit?					
Do you get financial help with school or work?					
<b>Talking with Providers</b>					
Do you tell the doctor or nurse what you are feeling?					
Do you answer questions that are asked by the doctor, nurse, or clinic staff?					
<b>Managing Daily Activities</b>					
Do you help plan or prepare meals/food?					
Do you keep home/room clean or clean-up after meals?					
Do you use neighborhood stores and services (for example: grocery stores and pharmacy stores)?					



ANNEX 2. Transition Readiness Assessment Questionnaire 5.0, back-translation of the final version in Argentinian Spanish

**Patient Name:** \_\_\_\_\_ **Date of Birth:** \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_ **Today's Date:** \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

**Directions to Youth:** Please check the box that best describes your skill level in the following areas that are important for transition to adult health care. There is no right or wrong answer and your answers will remain confidential and private.

**Directions to Parents/Caregivers:** If the youth you are taking care of is unable to understand the meaning of the questions below on his/her own, please answer them together and check the box that best describes your youth's skill level.

Check here if you are a parent/caregiver completing this form.

	No, I do not know how	No, but I want to learn	No, but I am learning to do this	Yes, I have started doing this	Yes, I always do this when I need to
<b>Managing Medications (for patients who have taken or are taking medication)</b>					
1. When you need your medications, do you go to the pharmacy to get them?					
2. Do you know what to do if you are having an adverse reaction to your medications (for example: allergic reaction, diarrhea due to medication)?					
3. Do you take your medications correctly and on your own?					
4. Do you reorder your medications before they run out?					
<b>Appointment Keeping</b>					
5. Do you call the doctor's office to make an appointment on your own?					
6. Do you keep track of specialist referrals, check-ups or laboratory test results?					
7. Do you arrange for your ride to your medical appointments?					
8. Do you call the doctor about unusual changes in your health on your own (for example: allergic reactions, etc.)?					
9. Do you know how to apply for health insurance if you lose your current coverage?					
10. Do you know what benefits are covered by your health insurance, HMO, etc.?					
11. Do you manage your own money and pay for your household expenses (for example: use debit card, credit card, etc.)?					

<b>Tracking Health Issues</b>					
12. Are you capable of filling out the medical history form, including a list of your allergies?					
13. Do you record your medical and other appointments in any way (calendar, list, mobile phone, etc.)?					
14. Do you make a list of questions before you go to your doctor's visit?					
15. Do you get financial help from any institution (social benefit, pension, financial support, etc.)?					
<b>Talking with Providers</b>					
16. Do you tell your doctor or nurse about what you are feeling?					
17. Do you answer the questions asked by the doctor, nurse, or health team staff?					
<b>Managing Daily Activities</b>					
18. Do you help plan or prepare meals?					
19. Do you keep your room/home clean and/or clear the table and/or do the dishes after meals?					
20. Do you use neighborhood stores (for example: grocery stores, pharmacy stores, etc.)?					

# Tiempo de clampeo del cordón umbilical en recién nacidos de término

## *Timing of umbilical cord clamping of term infants*

Dr. José M. Ceriani Cernadas<sup>a,b</sup>

### RESUMEN

El tiempo de clampeo del cordón umbilical ocasionó múltiples controversias, al menos, desde hace más de 200 años. En las últimas décadas, predominó marcadamente la práctica del clampeo temprano (primeros 15 segundos). Recién en este siglo, investigaciones aleatorizadas controladas mostraron los beneficios del clampeo demorado del cordón (de 2 a 3 minutos). Esta práctica fue instalada en la asistencia obstétrica por las recomendaciones de sociedades científicas y de las revisiones sistemáticas, que señalaron las sólidas evidencias que apoyaban esta conducta en neonatos de término.

En esta revisión, se describen los factores más relevantes que sustentan la aplicación del clampeo demorado del cordón en recién nacidos de término. Se destaca el esencial rol que juegan los mecanismos fisiológicos, que, sin duda, nos llevan a comprender los beneficios de esta práctica y nos enseñan a respetar lo que la naturaleza ha determinado. Asimismo, se abordan otros importantes aspectos que también apoyan el empleo del clampeo demorado.

**Palabras clave:** clampeo, cordón umbilical, transfusión placentaria, transición neonatal, deficiencia de hierro.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2017.188>

Texto completo en inglés:

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2017.eng.188>

**Cómo citar:** Ceriani Cernadas JM. Tiempo de clampeo del cordón umbilical en recién nacidos de término. *Arch Argent Pediatr* 2017;115(2):188-194.

- a. Servicio de Neonatología e Instituto Universitario, Hospital Italiano de Buenos Aires.
- b. Consejo de Publicaciones, Sociedad Argentina de Pediatría.

**Correspondencia:**  
Dr. José María Ceriani Cernadas, jose.ceriani@hospitalitaliano.org.ar

**Financiamiento:**  
Ninguno.

**Conflicto de intereses:**  
Ninguno que declarar.

Recibido: 11-10-2016  
Aceptado: 14-10-2016

### INTRODUCCIÓN

Desde mediados del siglo XVIII, el momento de clampeo del cordón umbilical ha sido y sigue siendo un tema de controversias. Erasmus Darwin, distinguido médico y abuelo del famoso Charles, en un libro de su autoría publicado en 1801,<sup>1</sup> se refiere a este aspecto con preocupación: *“Otra cosa muy perjudicial para el niño es ligar y cortar el cordón umbilical demasiado pronto, se debe siempre esperar, no solo que tenga respiraciones repetidas, sino*

*hasta que cesen las pulsaciones del cordón. De otra manera se perjudica al recién nacido que es muy débil, ya que una parte de la sangre que queda en la placenta debería haberle correspondido a él”*.

Pierre Budin, famoso obstetra francés que, además, se dedicó al cuidado de los recién nacidos (RN), es considerado el padre de la neonatología. Publicó, en 1875, un artículo en el que se preguntaba cuál era el momento en que se debía ligar el cordón umbilical.<sup>2</sup> Este artículo mereció, en 1975, un comentario en *Pediatrics* con este sugestivo título: *“100 años después y todavía no hay respuesta (100 years on and still no answer)”*.<sup>3</sup> Nada había cambiado en tantos años.

Luego de la mitad del siglo xx, el clampeo inmediato del cordón fue la práctica generalizada en países occidentales. Varios artículos con escasos pacientes, publicados en las décadas de 1960 y 1970,<sup>4-8</sup> apoyaron firmemente el clampeo inmediato del cordón, sin ningún sustento de evidencias.

Recién en este siglo, se publicaron estudios bien diseñados que permitieron disminuir las controversias. Las evidencias actuales son lo suficientemente sólidas como para confirmar los innegables beneficios del clampeo demorado del cordón en recién nacidos de término (RNT).<sup>9-11</sup>

Para comprender el porqué de esta afirmación, se describen los principales factores que intervienen en el clampeo demorado en RNT.

### Aspectos fisiológicos

Los mecanismos fisiológicos juegan un rol esencial en los resultados que se

observan cuando el cordón es pinzado no antes del minuto de vida. De ahí que es esencial conocer adecuadamente cómo funcionan a fin de poder comprender sus efectos sobre el neonato.

### Transfusión placentaria

Es la transferencia de sangre desde la placenta al RN. Constituye un mecanismo fisiológico de trascendental importancia y es la base para entender las diferencias entre los tiempos de clampeo del cordón y sus efectos en el neonato. Al minuto de vida, el RN recibe 80 ml de sangre y, entre los dos y los tres minutos, 100 ml, lo cual significa alrededor de 30-35 ml/kg, un volumen que es un 75% más elevado que en el clampeo temprano.

### El aporte de hierro durante la transfusión placentaria

Al nacer, el RNT tiene un depósito de 75 mg/kg de hierro (Fe) y, mediante la transfusión placentaria con el clampeo demorado, recibe un aporte extra de Fe, 40 mg al minuto y 50 mg a los tres minutos (Figura 1). De esa forma, cuenta con un depósito de Fe de 115 a 125 mg/kg, cantidad que alcanza para prevenir su deficiencia en los primeros 6 meses y, probablemente, hasta el año.

En un estudio que realizamos,<sup>12</sup> los niveles de ferritina en sangre a los seis meses fueron significativamente más elevados en lactantes que tuvieron clampeo al tercer minuto que en aquellos que lo tuvieron en los primeros segundos. Otros autores hallaron resultados similares.<sup>13-23</sup>

Este efecto tiene enorme importancia futura en los niños porque la deficiencia de Fe en las primeras etapas puede tener efectos perjudiciales

en el sistema nervioso central con trastornos cognitivos. Asimismo, es la principal causa de anemia, una afección grave en países en vías de desarrollo y de menor cuantía en los desarrollados.<sup>24-26</sup>

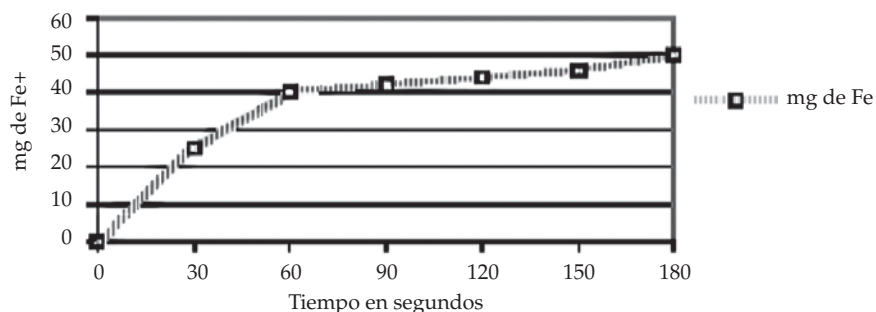
### Primera respiración al nacer y el momento en que se pinza el cordón umbilical

Varios estudios demostraron que el tiempo en que se pinza el cordón tiene gran trascendencia sobre el momento en que se produce la primera respiración y en otros importantes aspectos de la adaptación fisiológica al nacer. Bhatt et al., en una investigación realizada en ovejas,<sup>27</sup> estudiaron la influencia del clampeo demorado del cordón en la ventilación y la estabilidad hemodinámica cardiovascular y cerebral. Sus resultados demostraron que, si el clampeo se demoraba, al menos, hasta después de la primera respiración, mejoraba marcadamente la función cardiovascular, debido al aumento del flujo sanguíneo pulmonar en el RN y la consecuente estabilidad hemodinámica cerebral en los momentos claves de la transición posnatal. Asimismo, estos resultados mostraron que evitar el pinzamiento del cordón hasta después de la ventilación producía una mejor adaptación del RN, uno de los beneficios más importantes del clampeo demorado del cordón.

El conocer estos mecanismos nos señala que, cuando el neonato está cianótico al nacer, no debemos clampear el cordón rápidamente, práctica errónea y muy frecuente. Con esta acción, solo lograremos empeorar la condición clínica, debido a que se produce marcada restricción del gasto cardíaco, que lleva al incremento de

FIGURA 1. Pasaje del hierro por el cordón umbilical

#### Miligramos de hierro que recibe el niño según tiempos de clampeo del cordón



Fuente: Usher, Yao y Lind.

la hipoxia. Esto es así porque el aumento del gasto cardíaco es esencial para contrarrestar los efectos de la hipoxemia, y, por lo tanto, al limitar o impedir su aumento, se expone al bebé a la hipoxia e isquemia.

Un estudio desarrollado en África, en una extensa cohorte de 15 563 RN,<sup>28</sup> evaluó la relación entre el tiempo de clampeo del cordón y el comienzo espontáneo de la primera respiración y la evolución en las primeras 24 horas de vida. Los resultados mostraron que el riesgo de muerte o admisión posalta fueron más altos cuando el clampeo del cordón se efectuaba antes de la primera respiración y esos riesgos disminuían en un 20% por cada 10 segundos de demora en pinzar el cordón.

Diversos artículos de actualización reafirman los beneficios del clampeo demorado por sobre el clampeo inmediato y exploran los diversos aspectos que pueden explicar la importancia de los mecanismos beneficiosos.<sup>29-30</sup>

Hooper et al.,<sup>31</sup> enfatizan que el clampeo inmediato limita marcadamente el retorno venoso en ausencia de la respiración y eso reduce el gasto cardíaco, que permanece muy disminuido hasta que el RN comienza a respirar. Cuando así ocurre, la aeración del pulmón produce un marcado aumento de la circulación pulmonar, que incrementa el gasto cardíaco rápidamente, que se refleja por el franco aumento de la frecuencia cardíaca del bebé. Cabe destacar que, en la vida fetal, la fuente de la precarga para el ventrículo izquierdo proviene de la circulación de sangre desde la placenta y lo mismo se reproduce al nacer mientras la sangre de la placenta pasa al RN a través del cordón umbilical.

Reitero que, cuando los neonatos están apneicos y nos apuramos a clampeo el cordón, cometemos un grave error porque, ante la restricción del gasto cardíaco, el RN permanecerá cianótico y con una circulación cerebral reducida.

Se insiste en que este aspecto reafirma que el gasto cardíaco es el mecanismo fisiológico más importante para evitar la hipoxia e isquemia en la circulación cerebral. Esto solo se logra mientras el cordón umbilical se mantenga sin pinzar y permita la transfusión placentaria. De esa forma, el RN evitará la restricción en la precarga y el gasto cardíaco, y tendrá una circulación más estable en la adaptación.

En publicaciones recientes, se remarca enfáticamente la importancia de conocer y aplicar la fisiología en el abordaje del tiempo de clampeo del cordón en la práctica clínica.<sup>32,33</sup>

Sin duda, la recomendación generalizada del clampeo inmediato del cordón, desde hace varias décadas y sin sustento alguno, ocasionaron innumerables perjuicios a los RN. En gran medida, esto ocurrió por desconocer que la transfusión placentaria producía una adecuada carga de volumen que prevenía el bajo gasto cardíaco, lo cual señala que ignoraban la fisiología en los procesos del pasaje de sangre desde la placenta al neonato.

En otro artículo reciente, la Dra. Niermeyer aborda un aspecto sumamente importante y de gran implicancia en la práctica cotidiana, que se refiere a la relación entre el tiempo de clampeo del cordón y la necesidad de reanimación en el RN.<sup>34</sup>

Cuando obstetras y neonatólogos acuerdan demorar el clampeo del cordón, solo lo hacen si el RN no requiere reanimación. Aquellos que necesitan resucitación son excluidos e inmediatamente se pinza el cordón umbilical. Sin embargo, esta medida no está justificada ni avalada por ningún estudio que haya demostrado que demorar el clampeo es perjudicial para la recuperación del neonato asfíctico. Por el contrario, hay una tendencia creciente a motivar que la reanimación se efectúe sin clampeo el cordón en RNT.<sup>35,36</sup> El fundamento es similar a lo explicado, ya que también acá la fisiología juega un papel esencial al preservar la caída del gasto cardíaco.

Por lo tanto, no es adecuado efectuar de modo sistemático el clampeo del cordón antes de que comience la reanimación, ya que eso es nuevamente ignorar los conceptos fisiológicos de cómo transcurre la transición al nacer. Debemos considerar, como ya vimos, que lo apropiado es demorar el clampeo hasta un tiempo suficiente luego de una primera respiración tardía y lo mismo podríamos aplicar cuando necesitamos comenzar una reanimación.

Este aspecto se evaluó hace ya muchos años en un estudio experimental<sup>37</sup> en monos Rhesus, al crear un modelo al nacer que les producía moderada depresión, observaron que si pinzaban el cordón enseguida ocurría una marcada bradicardia acompañada por respiración irregular, jadeos y posterior apnea.

Estudios clínicos avalaron los posibles beneficios de la transfusión placentaria en la reanimación en RNT,<sup>35,36</sup> pero aún son escasos los datos publicados en prematuros muy pequeños.

No obstante, en un estudio reciente, Kaempf et al.<sup>38</sup> aportaron interesantes resultados al comparar la evolución clínica de 77 prematuros



de muy bajo peso al nacer (MBPN) y 172 con bajo peso al nacer (BPN). Todos tenían menos de 35 semanas y el clampeo fue demorado hasta los 45 segundos versus un número igual de controles históricos nacidos durante el período inmediatamente anterior, cuando se practicaba el clampeo temprano. El puntaje de Apgar al minuto fue mayor en los prematuros de MBPN que recibieron clampeo demorado (7 vs. 5,  $p < 0,001$ ) y también se observó una notable disminución del número de RN que requirieron oxígeno suplementario y medidas de ventilación en la recepción.

Sin embargo, es probable que, por ahora, no podamos recomendar la aplicación sistemática del clampeo demorado en todos los RNT que requieren reanimación, pero se puede poner en práctica, ya que las posibilidades de que sea beneficioso son altas al estar basadas en la fisiología, que, como siempre, sigue siendo segura.

#### Las células madre y la transfusión placentaria

La presencia de células madre en la sangre que proviene desde la placenta representa un aspecto de suma trascendencia, ya que juega un rol esencial, no solo en el neonato, sino también en niños y adultos.

El número de células madre es significativamente mayor en los prematuros extremos que en los RNT. Esto lo demostraron Haneline et al.,<sup>39</sup> que, además, observaron que la cantidad de células en la sangre del cordón era más elevada que en niños mayores e, incluso, que en la médula ósea de adultos. De acuerdo con estos hallazgos, el número de células madre en prematuros extremos sería el más elevado en la vida del ser humano.

En este proceso fisiológico, las células tienen múltiples funciones protectoras en el feto y luego del nacimiento. En el RN, se destacan mecanismos que regulan la maduración y el desarrollo en diversos órganos (en especial, el sistema nervioso central), las acciones antiinflamatorias y la reducción de varias enfermedades, tales como síndrome de dificultad respiratoria, anemia, sepsis, hemorragia intraventricular y leucomalacia periventricular. Entre otros trastornos, aún no plenamente confirmados, figuran retinopatía del prematuro y enterocolitis necrosante.<sup>40</sup>

Aun cuando, al término, las células madre disminuyen, la cantidad con el clampeo demorado es más que suficiente, pero no es así cuando el clampeo es temprano, otro sólido argumento para no efectuar esta práctica.

Asimismo, la sangre del cordón contiene suficientes células madre hematopoyéticas para aplicarlas en trasplantes en niños, adolescentes y adultos,<sup>41</sup> una gran esperanza que crece firmemente.<sup>42,43</sup>

#### Otros aspectos para tener en cuenta en el tiempo de clampeo del cordón umbilical

##### Niveles de bilirrubina plasmática

Estudios de la década de 1970 observaron que los RN con clampeo demorado tenían valores de bilirrubinemia más elevados.<sup>5</sup> El aumento de la indicación de fototerapia también se ha descrito, pero no es unánime, aunque una revisión sistemática de ensayos clínicos observó que la indicación fue menor (en el límite) en neonatos con clampeo temprano.<sup>44</sup>

En el estudio que realizamos,<sup>9</sup> no observamos ninguna diferencia entre los grupos, en los

TABLA 1. Niveles de bilirrubina plasmática entre las 36 y las 48 horas

Tratamiento	Bilirrubinemia a las 36-48 horas								
	N	Faltante	Mín.	Máx.	Media	DE	Mediana	Q25	Q75
Clampeo inmediato	91	2	1	17,4	7,39	3,08	7,3	5,6	9
Clampeo al 1 <sup>er</sup> minuto	85	6	1	18,9	7,58	3,04	7,7	6,1	9
Clampeo al 3 <sup>er</sup> minuto	90	2	1	14,6	6,99	2,98	7,2	5,0	9

Variable	Clampeo inmediato n/N (%)	Clampeo al 1 <sup>er</sup> minuto n/N (%)	Clampeo al 3 <sup>er</sup> minuto n/N (%)
Bilirrubina a las 36-48 horas mayor de 16 mg/dL	2/91 (2,20)	1/85 (1,18)	0/90 (0,0)

DE: desvío estándar.

niveles de bilirrubina y en la indicación de luminoterapia (Tabla 1).

### Anemia al nacer y entre las 24 y las 48 horas

La presencia de anemia temprana en nuestro estudio<sup>9</sup> fue significativamente mayor en los RN con clampeo temprano del cordón (Tabla 2). La anemia al nacer es perjudicial porque los depósitos de Fe serán insuficientes tempranamente, y aumentará la presencia de anemia ferropénica, con sus posibles riesgos.

Es importante señalar que un análisis de subgrupo posterior a la publicación de nuestro estudio mostró que todos los RN con anemia (hematocrito < 45%) a las 24 y las 48 horas eran nacidos por cesárea con clampeo temprano del cordón.<sup>45</sup> Este dato tiene una enorme relevancia debido al altísimo porcentaje actual de cesáreas y nos reafirma que, en esa práctica, también debemos aplicar el clampeo demorado del cordón.

### El estrés oxidativo

Es conocido que los radicales libres producen diversos perjuicios en ciertas situaciones, entre ellas, en el momento del parto, cuando se ha comprobado estrés oxidativo en la madre, pero, en especial, en el RN. Probablemente, entre otros factores, el súbito pasaje del medio uterino con hipoxia fisiológica al brusco aumento de la presión arterial de oxígeno (pO<sub>2</sub>) al nacer podría liberar radicales libres altamente tóxicos en el neonato. Para evitar daños en los tejidos, desde los primeros minutos posteriores al nacimiento, es necesario que actúen los sistemas antioxidantes para paliar los efectos perjudiciales del estrés oxidativo.

Hasta hace poco, no se tenía en cuenta que estos mecanismos pudiesen tener alguna relación con el tiempo de clampeo del cordón umbilical. En 2014, se publicó, en *Pediatrics*,<sup>46</sup> el primer

estudio que evaluó la influencia del clampeo temprano (10 segundos) versus demorado (2 minutos) sobre el estrés oxidativo. En madres sanas, parto vaginal y RNT sanos con Apgar  $\geq 7$  al 1<sup>er</sup> y 5<sup>to</sup> minuto, se midieron, en el plasma de los neonatos, varios parámetros inflamatorios. Los resultados fueron contundentes al demostrar que todos los elementos protectores medidos (catalasa eritrocítica, superóxido dismutasa, factor de necrosis tumoral receptor ii, etc.) fueron significativamente más elevados en RN con clampeo demorado.

Aunque serán necesarios otros estudios aleatorizados, se abre un muy interesante terreno de investigación que aportará elementos importantes al decidir el tiempo de clampeo del cordón.

### El neurodesarrollo a largo plazo

Hay muy pocos estudios que hayan evaluado la influencia del tiempo de clampeo del cordón en el neurodesarrollo a largo plazo, tanto en RNT como en prematuros. Recientemente, se publicaron estudios aleatorizados que evaluaron el neurodesarrollo al año<sup>47</sup> y a los cuatro años,<sup>48</sup> en una misma cohorte de niños nacidos a término con clampeo temprano (primeros 10 segundos) vs. demorado (3 minutos). La evaluación al año no mostró diferencias, aun cuando hubo una tendencia a mejores resultados en varones con clampeo demorado. La evaluación a los cuatro años es la primera investigación clínica sobre el neurodesarrollo en la edad preescolar. No observaron diferencias globales en el test de *Wechsler Preschool and Primary Scale of Intelligence* (WPPSI-III), pero los varones con clampeo demorado tuvieron un puntaje significativamente más alto que aquellos con clampeo temprano en el cociente de velocidad del procesamiento y también presentaron diferencias significativas en obtener mejores puntajes en las pruebas de

Tabla 2. Hematocrito central en las primeras 48 horas

	Clampeo temprano n= 90	Clampeo al 1 <sup>er</sup> minuto n= 90	Clampeo al 3 <sup>er</sup> minuto n= 92
Hematocrito 6 h < 45% (n%) <sup>1</sup>	8 (8,9)	1 (1,1)	0 (0,0)
Hematocrito 24-48 h < 45% (n%) <sup>2</sup>	15 (16,9)	2 (2,3)	3 (3,3)

<sup>1</sup> Clampo al 1<sup>er</sup> minuto vs. clampeo temprano: RR 0,3 (IC 95%: 0,02-0,8); P < 0,034.

<sup>1</sup> Clampo al 3<sup>er</sup> minuto vs. clampeo temprano: RR 0,06 (IC 95%: 0,006-0,6); P < 0,003.

<sup>2</sup> Clampo al 1<sup>er</sup> minuto vs. clampeo temprano: RR 0,13 (IC 95%: 0,035-0,50); P < 0,0014.

<sup>2</sup> Clampo al 3<sup>er</sup> minuto vs. clampeo temprano: RR 0,20 (IC 95%: 0,06-0,61); P < 0,0027.

movimientos, en el dominio del motor fino y en los dominios personales-sociales, en el test *Ages and Stages Questionnaire* (ASQ).

Cabe resaltar que los mejores resultados observados fueron en niños de muy bajo riesgo nacidos en un país sumamente desarrollado (Suecia). Esto es para tener en cuenta, ya que los efectos beneficiosos del clampeo demorado en el neurodesarrollo podrían tener mayor impacto en poblaciones desprotegidas con bajo nivel social y escasa educación. Aunque se ha publicado un estudio reciente,<sup>49</sup> serán necesarias nuevas investigaciones acerca de los efectos del clampeo demorado a largo plazo.

### Reflexiones finales

De acuerdo con todos los aspectos señalados, no hay dudas de que el clampeo demorado del cordón debe ser en los RNT o cerca del término el estándar de cuidado por las sólidas evidencias que lo apoyan.

A nuestro entender, es sumamente difícil encontrar, en la medicina, una práctica tan simple y sin costo alguno que tenga tan grandes beneficios a corto y largo plazo, con solo respetar los mecanismos fisiológicos y esperar unos pocos minutos.

Es necesario que los neonatólogos y pediatras tengamos en cuenta los ponderables efectos del clampeo demorado y breguemos por un mejor cumplimiento de esta práctica en la recepción de los RN.

Asimismo, deseamos señalar una reflexión que incluí en un comentario hace varios años,<sup>50</sup> que no ha perdido vigencia y puede ayudar a comprender mejor por qué la práctica del clampeo demorado es la que se debe realizar:

*Los beneficios hallados con el pinzamiento del cordón umbilical no antes de los 2 a 3 minutos después del nacimiento son producidos por hechos fisiológicos, por lo cual no podemos considerarlo realmente como un tratamiento, sino como una práctica que respeta los mecanismos fisiológicos naturales. Esos beneficios son principalmente el producto de permitir que el recién nacido reciba el volumen de sangre que le corresponde. Es decir, la transfusión placentaria es una inevitable consecuencia fisiológica en los primeros minutos de vida que proviene de la redistribución de la sangre entre la placenta y el neonato.*

*Por lo tanto, esto nos debe llevar a reflexionar acerca de conductas o prácticas equivocadas en el tiempo del clampeo, debido a que muchos desconocen que existe un fundamento fisiológico irrefutable.*

*Sin ninguna duda, la naturaleza ha determinado*

*que el volumen de sangre de la placenta le pertenece en su gran mayoría al recién nacido, entonces, ¿por qué privarlo de que lo reciba? ■*

### REFERENCIAS

1. Darwin E. *Zoonomia: or, The laws of organic life*. Londres: Johnson; 1801. Págs.302.
2. Budin P. A quel moment doit-on pratiquer la ligature du cordon ombilical? *Progr Med [Paris]* 1875;3:765-7.
3. AGSP. 100 years on, and still no answer. *Pediatrics* 1975;55(6):813.
4. Usher R, Shephard M, Lind J. The blood volume of the newborn infant and placental transfusion. *Acta Paediatr* 1963;52:497-512.
5. Saigal S, O'Neill A, Surainder Y, Chua LB, et al. Placental transfusion and hyperbilirubinemia in the premature. *Pediatrics* 1972;49(3):406-19.
6. Yao AC, Lind J. Placental transfusion. *Am J Dis Child* 1974;127(1):128-41.
7. Saigal S, Usher RH. Symptomatic neonatal plethora. *Biol Neonate* 1977;32(1-2):62-72.
8. Linderkamp O, Versmold HT, Fendel H, Reigel KP, et al. Association of neonatal respiratory distress with birth asphyxia and deficiency of red cell mass in premature infants. *Eur J Pediatr* 1978;129(3):167-73.
9. Ceriani Cernadas JM, Carroli G, Pellegrini L, Otaño L, et al. The effect of timing of cord clamping on neonatal venous hematocrit values and clinical outcome at term: a randomized, controlled trial. *Pediatrics* 2006;117(4):e779-86.
10. Hutton EK, Hassan ES. Late vs Early Clamping of the Umbilical Cord in Full-term Neonates Systematic Review and Meta-analysis of Controlled Trials. *JAMA* 2007;297(11):1241-52.
11. McDonald SJ, Middleton P. Effect of timing of umbilical cord clamping of term infants on maternal and neonatal outcomes. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;2(2):CD004074.
12. Ceriani Cernadas JM, Carroli G, Pellegrini L, Ferreira M, et al. Efecto del clampeo demorado del cordón umbilical en la ferritina sérica a los seis meses de vida. Estudio clínico controlado aleatorizado. *Arch Argent Pediatr* 2010;108(3):201-8.
13. Chaparro CM, Neufeld LM, Tena Alavez G, Eguia-Liz CR, ET al. Effect of timing of umbilical cord clamping on iron status in Mexican infants: a randomised controlled trial. *Lancet* 2006;367(9527):1997-2004.
14. Van Rheenen P, Gruschke S, Brabin BJ. Delayed umbilical cord clamping for reducing anaemia in LBW infants implications for developing countries. *Ann Trop Paediatr* 2006;26(3):157-67.
15. Van Rheenen P, Brabin BJ. Late umbilical cord clamping as an intervention for reducing iron deficiency anaemia in term infants in developing and industrialised countries. *Ann Trop Paediatr* 2004;24(1):3-16.
16. Gupta R, Ramji S. Effect of delayed cord clamping on iron stores in infants born to anemic mothers: a randomized controlled trial. *Indian Pediatr* 2002;39(2):130-5.
17. Linderkamp O. Placental transfusion: determinants and effects. *Clin Perinatol* 1982;9(3):559-92.
18. Pisacane A. Neonatal prevention of iron deficiency: placental transfusion is a cheap and physiological solution. *BMJ* 1996;312:136.
19. Geethanath RM, Ramji S, Thirupuram S, Rao YN. Effect of timing of cord clamping on the iron status of infants at 3 months. *Indian Pediatr* 1997;34(2):103-6.
20. Grajeda R, Perez-Escamilla R, Dewey K. Delayed clamping of the umbilical cord improves hematologic status of

- Guatemalan infants at 2 months of age. *Am J Clin Nutr* 1997;65(2):425-31.
21. Van Rheenen P, De Moor L, Eschbach S, de Grooth H, et al. Delayed cord clamping and haemoglobin levels in infancy: a randomised controlled trial in term babies. *Trop Med Int Health* 2007;12(5):603-16.
  22. Andersson O, Hellström-Westas L, Andersson D, Domellöf M. Effect of delayed versus early umbilical cord clamping on neonatal outcomes and iron status at 4 months: a randomised controlled trial. *BMJ* 2011;343:d7157.
  23. Kim AJH, Warren JB. Optimal Timing of Umbilical Cord Clamping: Is the Debate Settled? Part 2 of 2: Evidence in Preterm and Term Infants, Alternatives, and Unanswered Questions. *NeoReviews* 2015;16(5):e270-7.
  24. Booth IW, Aukett MA. Iron deficiency anaemia in infancy and early childhood. *Arch Dis Child* 1997;76(6):549-54.
  25. Carlson ES, Tkac I, Magid R, O'Connor MB, et al. Iron is essential for neuron development and memory function in mouse hippocampus. *J Nutr* 2009;139(4):672-9.
  26. Szajewska H, Rusczyński M, Chmielewska A. Effects of iron supplementation in nonanemic pregnant women, infants, and young children on the mental performance and psychomotor development of children: a systematic review of randomized controlled trials. *Am J Clin Nutr* 2010;91(6):1684-90.
  27. Bhatt S, Alison BJ, Wallace EM, Crossley KJ, et al. Delaying cord clamping until ventilation onset improves cardiovascular function at birth in preterm lambs. *J Physiol* 2013;591(8):2113-26.
  28. Ersdal HL, Linde J, Mduma E, Auestad B, et al. Neonatal outcome following cord clamping after onset of spontaneous respiration. *Pediatrics* 2014;134(2):265-72.
  29. Raju TNK. Timing of umbilical cord clamping after birth for optimizing placental transfusion. *Curr Opin Pediatr* 2013;25(2):180-7.
  30. Duley L, Batey N. Optimal timing of umbilical cord clamping for term and preterm babies. *Early Hum Dev* 2013;89(11):905-8.
  31. Hooper SB, Polglase GR, te Pas AB. A physiological approach to the timing of umbilical cord clamping at birth. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2015;100(4):F355-60.
  32. Kluckow M, Hooper SB. Using physiology to guide time to cord clamping. *Semin Fetal Neonatal Med* 2015;20(4):225-31.
  33. Boere I, Roest AA, Wallace E, Ten Harkel AD, et al. Umbilical blood flow patterns directly after birth before delayed cord clamping. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2015;100(2):F121-5.
  34. Niermeyer S, Velaphi S. Promoting physiologic transition at birth: Re-examining resuscitation and the timing of cord clamping. *Semin Fetal Neonatal Med* 2013;18(6):385-92.
  35. Hutchon D. Evolution of neonatal resuscitation with intact placental circulation. *Clin Pract* 2014;10(2):e58-61.
  36. Perlman J, Kattwinkel J, Wyllie J, Guinsburg R, et al. Neonatal resuscitation: in pursuit of evidence gaps in knowledge. *Resuscitation* 2012;83(5):545-50.
  37. Dawes GS, Jacobson HN, Mott JC, Shelley HJ, et al. The treatment of asphyxiated, mature foetal lambs and rhesus monkeys with intravenous glucose and sodium carbonate. *J Physiol* 1963;169:167-84.
  38. Kaempf JW, Tomlinson MW, Kaempf AJ, Wu Y, et al. Delayed umbilical cord clamping in premature neonates. *Obstet Gynecol* 2012;120(2 Pt 1):325-30.
  39. Haneline LS, Marshall KP, Clapp DW. The highest concentration of primitive hematopoietic progenitor cells in cord blood is found in extremely premature infants. *Pediatr Res* 1996;39(5):820-5.
  40. Lawton C, Acosta S, Watson N, González-Portillo C, et al. Enhancing endogenous stem cells in the newborn via delayed umbilical cord clamping. *Neural Regen Res* 2015;10(9):1359-62.
  41. Tolosa JN, Park DH, Eve DJ, Klasko SK, et al. Mankind's first natural stem cell transplant. *J Cell Mol Med* 2010;14(3):488-95.
  42. Chakraborty SK, Banu LA, Rahman MF, Paul S. Cord blood stem cells - a dream for future medicine. *Mymensingh Med J* 2014;23(3):614-20.
  43. Milano F, Gooley T, Wood B, Woolfrey A, et al. Cord-Blood Transplantation in Patients with Minimal Residual Disease. *N Engl J Med* 2016;375(10):944-53.
  44. McDonald SJ, Middleton P, Dowswell T, Morris PS. Effect of timing of umbilical cord clamping of term infants on maternal and neonatal outcomes. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;(7):CD004074.
  45. Ceriani Cernadas JM, Carroli G. Letter to the Editor. *Pediatrics* 2006;118:1317-9.
  46. Díaz-Castro J, Florido J, Kajarabille N, Garrido-Sánchez M, et al. The Timing of Cord Clamping and Oxidative Stress in Term Newborns. *Pediatrics* 2014;134(2):257-64.
  47. Andersson O, Domellöf M, Andersson D, Hellström-Westas L. Effect of Delayed vs Early Umbilical Cord Clamping on Iron Status and Neurodevelopment at Age 12 Months: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Pediatr* 2014;168(6):547-54.
  48. Andersson O, Lindquist B, Lindgren M, Stjernqvist K, et al. Effect of Delayed Cord Clamping on Neurodevelopment at 4 years of age: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Pediatr* 2015;169(7):631-8.
  49. Rabe H, Erickson-Owens DA, Mercer JS. Long-term Follow-up of Placental Transfusion in Full-term Infants. *JAMA Pediatr* 2015;169(7):623-4.
  50. Ceriani Cernadas JM, Durán P. Commentary, Cochrane review: early versus delayed umbilical cord clamping in preterm infants. WHO Reproductive Health Library, 2006. [Acceso: 19 de octubre de 2016]. Disponible en: [http://apps.who.int/whl/pregnancy\\_childbirth/childbirth/3rd\\_stage/jccom/en/](http://apps.who.int/whl/pregnancy_childbirth/childbirth/3rd_stage/jccom/en/)



# Timing of umbilical cord clamping of term infants

José María Ceriani Cernadas, M.D.<sup>a,b</sup>

## ABSTRACT

For at least over 200 years, multiple controversies have arisen around the timing of umbilical cord clamping. In the past decades, early cord clamping (within the first 15 seconds) had markedly prevailed. Only in the 21<sup>st</sup> century, randomized controlled trials have demonstrated the benefits of delayed cord clamping (at 2-3 minutes). Delayed cord clamping has been practiced in obstetrics based on the recommendations made by scientific societies and in systematic reviews, which have provided solid evidence to support this practice in term infants.

This review describes the most relevant factors supporting the use of delayed cord clamping in term infants. It points out the essential role played by physiological mechanisms which, undoubtedly, allow us to understand the benefits of delayed cord clamping and advise us to wait for what nature has established. Other relevant aspects supporting delayed cord clamping are also described here.

**Key words:** clamping, umbilical cord, placental transfusion, neonatal transition, iron deficiency.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2017.eng.188>

To cite: Ceriani Cernadas JM. Timing of umbilical cord clamping of term infants. *Arch Argent Pediatr* 2017;115(2):188-194.

## INTRODUCTION

Since the mid-18<sup>th</sup> century, the timing of umbilical cord clamping has been, and still is, focus of controversy. Erasmus Darwin, a distinguished physician and the grandfather of the famous Charles, wrote a book published in 1801,<sup>1</sup> where he points out his concern on this aspect: *"Another thing very injurious to the child is the tying and cutting of the navel-string too soon; which should always be left till the child has not only repeatedly breathed, but till all pulsation in the cord ceases. As otherwise the child is much weaker than it ought to be; a part of the blood being left in the placenta, which ought to have been in the child."*

Pierre Budin, a renowned French obstetrician who also devoted his

time to newborn infant (NBI) care, is considered the father of neonatology. In 1875, Budin published an article discussing the right timing for cord clamping.<sup>2</sup> In 1975, this article was commented in *Pediatrics* under a suggestive title: *"100 years on, and still no answer."*<sup>3</sup> Nothing had changed after so many years.

In the second half of the 20<sup>th</sup> century, immediate cord clamping became the generalized practice in Western countries. Several studies done in a small number of patients and published in the 1960s and 1970s<sup>4-8</sup> strongly supported immediate cord clamping but there was no evidence to endorse this practice.

Only in this century, well-designed studies have been published that have settled some of the disputes. The current evidence is solid enough to confirm the undeniable benefits of delayed cord clamping for term infants (TIs).<sup>9-11</sup>

To understand the basis of such assertion, the main factors involved in delayed cord clamping of TIs are described below.

## Physiological aspects

Physiological mechanisms play an essential role in the outcomes observed when the cord is clamped not earlier than 1 minute after birth. For this reason, it is critical to know the precise action of these mechanisms to understand their effects on NBIs.

## Placental transfusion

This is the transfer of blood from the placenta to the infant. It is a very important physiological mechanism and the basis to understand the differences in cord clamping timing and its effects on the infant. At 1 minute, NBIs receive 80 mL of

- a. Division of Neonatology and Teaching Institute of Hospital Italiano de Buenos Aires.
- b. Council of Publications of the Argentine Society of Pediatrics.

### E-mail address:

José María Ceriani Cernadas, M.D.:  
jose.ceriani@hospitalitaliano.org.ar

### Funding:

None.

### Conflict of interest:

None.

Received: 10-11-2016

Accepted: 10-14-2016



blood; at 2-3 minutes, 100 mL; accounting for approximately 30-35 mL/kg, volume that is 75% higher than with early clamping.

### Iron supply during placental transfusion

At birth, TIs have a 75 mg/kg iron (Fe) store; with delayed cord clamping and placental transfusion, TIs receive an additional 40 mg of Fe at 1 minute and 50 mg at 3 minutes (Figure 1). This way, TIs have a body iron store of 115-125 mg/kg, which is enough to prevent iron deficiency in the first 6 months of life, and probably until they turn 1 year old.

In a study conducted in our setting,<sup>12</sup> blood ferritin levels at 6 months old were significantly higher among infants whose cord was clamped at 3 minutes versus during the first seconds. Other authors have described similar results.<sup>13-23</sup>

Such effect is very important for the future of children considering that iron deficiency in the early stages may be harmful to the central nervous system and result in neurocognitive disorders. In addition, iron deficiency is the main cause of anemia, a severe condition in developing countries, although less serious in developed countries.<sup>24-26</sup>

### First breath and timing of cord clamping

Several studies have demonstrated that cord clamping timing is greatly relevant for the time of the first breath and for other major aspects of the physiological adaptation to extrauterine life. In a research conducted in sheep, Bhatt et al.<sup>27</sup> studied the influence of delayed cord clamping on ventilation and on cardiovascular and cerebral hemodynamic stability. Their results showed that

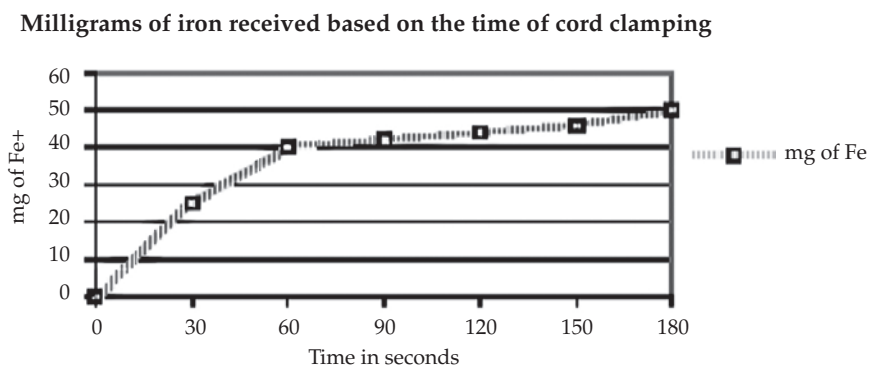
when clamping was delayed at least until after the first breath, cardiovascular function improved markedly based on the increased pulmonary blood flow in the NBI and the resulting cerebral hemodynamic stability in the key moments of postnatal transition. In addition, these results indicated that delaying cord clamping until after the onset of ventilation led to a better NBI adaptation, one of the most significant benefits of delayed cord clamping.

Knowing these mechanisms indicates that if a baby is cyanotic at birth, the cord should not be clamped immediately, a very common but inappropriate practice. Early cord clamping will only worsen the infant's clinical status because it causes a noticeable restriction of cardiac output and therefore increases hypoxia. An increased cardiac output is essential to counteract the effects of hypoxemia; for this reason, limiting or preventing the rise in cardiac output exposes the baby to hypoxia-ischemia.

A study conducted in Africa in an extensive cohort of 15 563 NBIs<sup>28</sup> reviewed the relationship between cord clamping timing and the spontaneous onset of breath and infants' clinical course in the first 24 hours of life. Results showed that the risk of death or post-discharge readmission was higher when the cord was clamped before the first breath and that such risk decreased by approximately 20% per every additional 10 seconds lapsed until cord clamping.

Several update articles have reasserted the benefits of delayed cord clamping over immediate clamping and explored the different aspects that may explain the importance of beneficial mechanisms.<sup>29-30</sup>

FIGURE 1. Iron supply through the umbilical cord



Source: Usher, Yao and Lind.

Hooper et al.<sup>31</sup> emphasize that immediate clamping results in a considerable limitation of venous return in the absence of breathing, thus reducing cardiac output, which remains very low until the infant starts breathing. When this occurs, lung aeration causes a particular increase in pulmonary circulation, which in turn rapidly boosts cardiac output, which is reflected by the clear increase in the infant's heart rate. It is worth noting that, during fetal life, the source of left ventricular preload is the blood flow from the placenta; this is replicated at birth while the blood from the placenta flows through the umbilical cord to the infant.

Once again, a big mistake is made when a NBI has apnea and cord clamping is hurried because, in the presence of a restricted cardiac output, the infant will remain cyanotic and have a reduced brain circulation.

This aspect reaffirms that cardiac output is the most important physiological mechanism and is necessary to prevent hypoxia-ischemia in the blood flow to the brain. This may only be achieved by leaving the cord unclamped until placental transfusion is completed. Thus, preload and cardiac output restriction will be prevented and the infant will have a more stable blood flow during adaptation.

Recent publications have emphatically underlined the importance of knowing and implementing physiological mechanisms in the approach to cord clamping timing in clinical practice.<sup>32,33</sup>

Undoubtedly, the generalized recommendation of immediate cord clamping—in place for several decades and based on no sound evidence—has inflicted countless damage on NBIs. To a great extent, this was the result of being unaware that placental transfusion provided an adequate volume loading that prevented a low cardiac output; this indicates that health care providers did not know the physiological processes involved in blood flow from the placenta to the infant.

In another recent article, Niermeyer approaches an extremely important aspect with great implications for everyday practice, and that is the relationship between cord clamping timing and the need to resuscitate the infant.<sup>34</sup>

Obstetricians and neonatologists agree on delayed cord clamping only if the NBI does not require resuscitation. Once it is determined that a NBI does require resuscitation, the umbilical cord is clamped immediately. However, this is

neither justified nor supported by any study demonstrating that delayed cord clamping is detrimental to the recovery of an infant with asphyxia. On the contrary, there is a growing trend of encouraging resuscitation of TIs while leaving the cord unclamped.<sup>35,36</sup> The rationale for this is similar to what has been described above, given that, also in this case, physiological mechanisms play a critical role in the prevention of cardiac output reduction.

For this reason, the systematic clamping of the umbilical cord before attempting resuscitation is inadequate because, once again, it means not being aware of the physiological concepts related to neonatal transition. As indicated above, clamping should be delayed enough time, until at least after the first breath, and the same approach may be applied in the case resuscitation is required.

This aspect was assessed many years ago in an experimental study conducted in rhesus monkeys.<sup>37</sup> For the study, a model was created to cause moderate depression at birth, and it was observed that if the cord was clamped immediately, it resulted in marked bradycardia accompanied by irregular breathing, panting, and subsequent apnea.

Clinical studies have endorsed the potential benefits of placental transfusion in the resuscitation of TIs,<sup>35,36</sup> but scarce data have been published in the very small preterm infant population.

However, a recent study conducted by Kaempf et al.<sup>38</sup> provided interesting results after comparing the clinical course of 77 very low birth weight (VLBW) preterm newborn infants and 172 low birth weight (LBW) preterm newborn infants. They were all born at less than 35 weeks of gestation and cord clamping was delayed until 45 seconds, and were compared to the same number of historical controls born in the immediately previous period and subjected to early cord clamping. The Apgar score at 1 minute was higher among VLBW preterm infants subjected to delayed cord clamping (7 versus 5,  $p < 0.001$ ). Also, there was a remarkable reduction in the number of NBIs who required supplemental oxygen and ventilation at birth.

However, most likely, and for the time being, we may not recommend the systematic use of delayed cord clamping for all TIs who require resuscitation. Nonetheless, it may become part of the practice based on its high chances of being beneficial taking into account that the foundation

for delayed cord clamping lies in physiological mechanisms, which are the safest alternative.

### Stem cells and placental transfusion

The presence of stem cells in blood from the placenta is another highly relevant aspect because it plays a critical role, not only for infants but also for children and adults.

The number of stem cells is significantly higher in extremely preterm infants than in TIs. This has been demonstrated by Haneline et al.,<sup>39</sup> who also observed that the number of stem cells contained in the umbilical cord blood was higher than in older children and even higher than in the adult bone marrow. As per these findings, the number of stem cells in extremely preterm infants would be at its highest level than at any other time in human life.

In this physiological process, stem cells play multiple protective roles during fetal life and when the baby is born. In NBIs, the most important functions of these cells include mechanisms that regulate the growth and development of different organs (especially the central nervous system), an anti-inflammatory action, and the reduction of several diseases, such as respiratory distress syndrome, anemia, sepsis, intraventricular hemorrhage, and periventricular leukomalacia. There are other disorders, such as retinopathy of prematurity and necrotizing enterocolitis, for which their function has not been confirmed yet.<sup>40</sup>

Even though, at full term, the number of stem cells decreases, the amount provided with delayed cord clamping is more than enough, which is not the case with early clamping; and this is yet another sound argument against this practice.

In addition, umbilical cord blood contains a number of hematopoietic stem cells large enough to be used for transplantation in children, adolescents, and adults,<sup>41</sup> a firmly rising hope.<sup>42,43</sup>

### Other aspects to be taken into consideration in relation to umbilical cord clamping timing

#### Plasma bilirubin levels

Studies conducted in the 1970s found that infants undergoing delayed cord clamping had higher bilirubinemia values.<sup>5</sup> An increase in the indication for phototherapy has also been described, but it is not unanimous; even though, a systematic review of clinical trials found that the indication for phototherapy was lower (at the cut-off point) among infants with early clamping.<sup>44</sup>

In our study,<sup>9</sup> no differences were observed between groups in terms of bilirubin levels and the indication for phototherapy (*Table 1*).

#### Anemia at birth and between 24 and 48 hours

The presence of early anemia observed in our study<sup>9</sup> was significantly higher among NBIs with early cord clamping (*Table 2*). The presence of anemia at birth is detrimental because it means iron stores will become insufficient in the short run, thus increasing the presence of iron deficiency anemia, together with its potential risks.

It is worth noting that a subsequent subgroup analysis –done after our study was published– showed that all NBIs with anemia (hematocrit < 45%) at 24 and 48 hours had been born by C-section and had undergone early cord clamping.<sup>45</sup> This information takes on special

TABLE 1. Plasma bilirubin levels between 36 and 48 hours

Treatment	Blood bilirubin at 36-48 hours								
	N	Missing	Min.	Max.	Mean	SD	Median	Q25	Q75
Immediate clamping	91	2	1	17.4	7.39	3.08	7.3	5.6	9
Clamping at 1 minute	85	6	1	18.9	7.58	3.04	7.7	6.1	9
Clamping at 3 minutes	90	2	1	14.6	6.99	2.98	7.2	5.0	9

Outcome measure	Immediate clamping n/N (%)	Clamping at 1 min n/N (%)	Clamping at 3 min n/N (%)
Bilirubin at 36-48 hours higher than 16 mg/dL	2/91 (2.20)	1/85 (1.18)	0/90 (0.0)

SD: Standard deviation.

relevance due to the extremely high number of C-sections performed at present, and reconfirms that delayed cord clamping should be the approach used in the case of a C-section.

### Oxidative stress

It is known that free radicals cause different types of damage in certain situations, for example, at the time of delivery, when oxidative stress is confirmed in the mother, and especially in the NBI. Among other factors, the sudden change from the uterine environment with physiological hypoxia to the abrupt increase in partial pressure of oxygen ( $pO_2$ ) at birth may likely release free radicals that are highly toxic to the infant. To avoid tissue damage, antioxidant systems should come into play during the first minutes after birth to reduce the harmful effects of oxidative stress.

Until recently, these mechanisms were not considered related to umbilical cord clamping timing. In 2014, *Pediatrics*<sup>46</sup> published the first study that assessed the impact of early clamping (at 10 seconds) versus delayed clamping (at 2 minutes) on oxidative stress. Several inflammatory parameters were measured in healthy TIs who had been born from healthy mothers, by vaginal delivery, and who had an Apgar score at 1 and 5 minutes  $\geq 7$ . Results were conclusive and demonstrated that all protective elements measured in the study (erythrocyte catalase, superoxide dismutase, tumor necrosis factor receptor 2, etc.) were significantly higher among NBIs with delayed cord clamping.

Although future randomized studies are required, a very interesting research ground is charted that will provide important elements when deciding on the timing of cord clamping.

### Long-term neurodevelopment

Only a few studies have assessed the impact

that cord clamping timing has on long-term neurodevelopment, both in term and preterm infants. Recently published randomized studies have assessed neurodevelopment at 1 year old<sup>47</sup> and at 4 years old,<sup>48</sup> in the same cohort of term infants with early cord clamping (within the first 10 seconds) versus delayed cord clamping (at 3 minutes). No differences were observed in the assessment at 1 year old, although boys with delayed clamping tended to show better results. The assessment at 4 years old is the first clinical research on neurodevelopment in the preschool population. No overall differences were found in the Wechsler Preschool and Primary Scale of Intelligence (WPPSI-III), although boys with delayed cord clamping obtained a significantly higher score than those with early cord clamping in the processing speed quotient, and they also obtained better scores and showed a significant differences in the movement tests, the fine motor area and the personal-social area of the Ages and Stages Questionnaire (ASQ).

It is worth noting that such better results were observed in children at a very low risk from a highly developed country (Sweden). This is worthy of consideration given that beneficial effects of delayed cord clamping on neurodevelopment may have a greater impact on vulnerable populations from a low social class and with a low education level. Although another study has been recently published,<sup>49</sup> new trials are required to examine long-term effects of delayed cord clamping.

### Final remarks

Based on every aspect pointed out in this article, and the sound evidence supporting them, there is no doubt that delayed cord clamping should be the standard of care for infants born at term or close to term.

TABLE 2. Central hematocrit in the first 48 hours

	Early clamping n= 90	Clamping at 1 min n= 90	Clamping at 3 min n= 92
Hematocrit at 6 h < 45% (n%) <sup>1</sup>	8 (8.9)	1 (1.1)	0 (0.0)
Hematocrit at 24-48 h < 45% (n%) <sup>2</sup>	15 (16.9)	2 (2.3)	3 (3.3)

<sup>1</sup> Clamping at 1 minute versus early clamping: RR 0.3 (95% CI: 0.02-0.8), P < 0.034.

<sup>1</sup> Clamping at 3 minutes versus early clamping: RR 0.06 (95% CI: 0.006-0.6), P < 0.003.

<sup>2</sup> Clamping at 1 minute versus early clamping: RR 0.13 (95% CI: 0.035-0.50), P < 0.0014.

<sup>2</sup> Clamping at 3 minutes versus early clamping: RR 0.20 (95% CI: 0.06-0.61), P < 0.0027.



To the best of my understanding, in the medical field, there is no other easy and inexpensive practice providing such short- and long-term benefits than simply respecting physiological mechanisms and waiting a few minutes.

Neonatologists and pediatricians need to consider the quantifiable effects of delayed cord clamping and advocate for major adherence to this practice in the delivery room.

In addition, I would like to recollect a reflection I made in a comment several years ago,<sup>50</sup> which is still valid and may help us better understand why delayed cord clamping should be the standard practice:

*The benefits of umbilical cord clamping not earlier than 2-3 minutes after birth are the result of physiological mechanisms; for this reason, it may not be considered an actual treatment but a practice that respects natural physiological mechanisms. Such benefits are mainly the product of allowing the infant to receive the blood volume that ought to have been in the child. That is to say, that placental transfusion is an unavoidable physiological outcome occurring in the first minutes of life and resulting from the redistribution of blood between the placenta and the infant.*

*Therefore, we must reflect upon the inadequate practice in relation to the timing of cord clamping because many health care providers are unaware of the fact that there is an undeniable physiological basis for delayed cord clamping.*

*Undoubtedly, nature has established that most of the blood volume present in the placenta ought to be in the infant, so why deprive the baby of it? ■*

## REFERENCES

1. Darwin E. *Zoonomia: or, The laws of organic life*. London: Johnson; 1801. Page 302.
2. Budin P. A quel moment doit-on pratiquer la ligature du cordon ombilical? *Progr Med [Paris]* 1875;3:765-7.
3. AGSP. 100 years on, and still no answer. *Pediatrics* 1975;55(6):813.
4. Usher R, Shephard M, Lind J. The blood volume of the newborn infant and placental transfusion. *Acta Paediatr* 1963;52:497-512.
5. Saigal S, O'Neill A, Surainder Y, Chua LB, et al. Placental transfusion and hyperbilirubinemia in the premature. *Pediatrics* 1972;49(3):406-19.
6. Yao AC, Lind J. Placental transfusion. *Am J Dis Child* 1974;127(1):128-41.
7. Saigal S, Usher RH. Symptomatic neonatal plethora. *Biol Neonate* 1977;32(1-2):62-72.
8. Linderkamp O, Vermold HT, Fendel H, Reigel KP, et al. Association of neonatal respiratory distress with birth asphyxia and deficiency of red cell mass in premature infants. *Eur J Pediatr* 1978;129(3):167-73.
9. Ceriani Cernadas JM, Carroli G, Pellegrini L, Otaño L, et al. The effect of timing of cord clamping on neonatal venous hematocrit values and clinical outcome at term: a randomized, controlled trial. *Pediatrics* 2006;117(4):e779-86.
10. Hutton EK, Hassan ES. Late vs Early Clamping of the Umbilical Cord in Full-term Neonates Systematic Review and Meta-analysis of Controlled Trials. *JAMA* 2007;297(11):1241-52.
11. McDonald SJ, Middleton P. Effect of timing of umbilical cord clamping of term infants on maternal and neonatal outcomes. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;2(2):CD004074.
12. Ceriani Cernadas JM, Carroli G, Pellegrini L, Ferreira M, et al. Efecto del clampeo demorado del cordón umbilical en la ferritina sérica a los seis meses de vida. Estudio clínico controlado aleatorizado. *Arch Argent Pediatr* 2010;108(3):201-8.
13. Chaparro CM, Neufeld LM, Tena Alavez G, Eguia-Liz CR, ET al. Effect of timing of umbilical cord clamping on iron status in Mexican infants: a randomised controlled trial. *Lancet* 2006;367(9527):1997-2004.
14. van Rheeën P, Gruschke S, Brabin BJ. Delayed umbilical cord clamping for reducing anaemia in LBW infants implications for developing countries. *Ann Trop Paediatr* 2006;26(3):157-67.
15. van Rheeën P, Brabin BJ. Late umbilical cord clamping as an intervention for reducing iron deficiency anaemia in term infants in developing and industrialised countries. *Ann Trop Paediatr* 2004;24(1):3-16.
16. Gupta R, Ramji S. Effect of delayed cord clamping on iron stores in infants born to anemic mothers: a randomized controlled trial. *Indian Pediatr* 2002;39(2):130-5.
17. Linderkamp O. Placental transfusion: determinants and effects. *Clin Perinatol* 1982;9(3):559-92.
18. Pisacane A. Neonatal prevention of iron deficiency: placental transfusion is a cheap and physiological solution. *BMJ* 1996;312:136.
19. Geethanath RM, Ramji S, Thirupuram S, Rao YN. Effect of timing of cord clamping on the iron status of infants at 3 months. *Indian Pediatr* 1997;34(2):103-6.
20. Grajeda R, Perez-Escamilla R, Dewey K. Delayed clamping of the umbilical cord improves hematologic status of Guatemalan infants at 2 months of age. *Am J Clin Nutr* 1997;65(2):425-31.
21. van Rheeën P, De Moor L, Eschbach S, de Grooth H, et al. Delayed cord clamping and haemoglobin levels in infancy: a randomised controlled trial in term babies. *Trop Med Int Health* 2007;12(5):603-16.
22. Andersson O, Hellström-Westas L, Andersson D, Domellöf M. Effect of delayed versus early umbilical cord clamping on neonatal outcomes and iron status at 4 months: a randomised controlled trial. *BMJ* 2011;343:d7157.
23. Kim AJH, Warren JB. Optimal Timing of Umbilical Cord Clamping: Is the Debate Settled? Part 2 of 2: Evidence in Preterm and Term Infants, Alternatives, and Unanswered Questions. *Neo Reviews* 2015;16(5):e270-7.
24. Booth IW, Aukett MA. Iron deficiency anaemia in infancy and early childhood. *Arch Dis Child* 1997;76(6):549-54.
25. Carlson ES, Tkac I, Magid R, O'Connor MB, et al. Iron is essential for neuron development and memory function in mouse hippocampus. *J Nutr* 2009;139(4):672-9.
26. Szajewska H, Ruczynski M, Chmielewska A. Effects of iron supplementation in nonanemic pregnant women, infants, and young children on the mental performance and psychomotor development of children: a systematic review of randomized controlled trials. *Am J Clin Nutr* 2010;91(6):1684-90.
27. Bhatt S, Alison BJ, Wallace EM, Crossley KJ, et al. Delaying cord clamping until ventilation onset improves cardiovascular function at birth in preterm lambs. *J Physiol* 2013;591(8): 2113-26.
28. Ersdal HL, Linde J, Mduma E, Auestad B, et al. Neonatal



- outcome following cord clamping after onset of spontaneous respiration. *Pediatrics* 2014;134(2):265-72.
29. Raju TNK. Timing of umbilical cord clamping after birth for optimizing placental transfusion. *Curr Opin Pediatr* 2013;25(2):180-7.
  30. Duley L, Batey N. Optimal timing of umbilical cord clamping for term and preterm babies. *Early Hum Dev* 2013;89(11):905-8.
  31. Hooper SB, Polglase GR, te Pas AB. A physiological approach to the timing of umbilical cord clamping at birth. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2015;100(4):F355-60.
  32. Kluckow M, Hooper SB. Using physiology to guide time to cord clamping. *Semin Fetal Neonatal Med* 2015;20(4):225-31.
  33. Boere I, Roest AA, Wallace E, Ten Harkel AD, et al. Umbilical blood flow patterns directly after birth before delayed cord clamping. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2015;100(2):F121-5.
  34. Niermeyer S, velaphi S. Promoting physiologic transition at birth: Re-examining resuscitation and the timing of cord clamping. *Semin Fetal Neonatal Med* 2013;18(6):385-92.
  35. Hutchon D. Evolution of neonatal resuscitation with intact placental circulation. *Clin Pract* 2014;10(2):e58-61.
  36. Perlman J, Kattwinkel J, Wyllie J, Guinsburg R, et al. Neonatal resuscitation: in pursuit of evidence gaps in knowledge. *Resuscitation* 2012;83(5):545-50.
  37. Dawes GS, Jacobson HN, Mott JC, Shelley HJ, et al. The treatment of asphyxiated, mature foetal lambs and rhesus monkeys with intravenous glucose and sodium carbonate. *J Physiol* 1963;169:167-84.
  38. Kaempf JW, Tomlinson MW, Kaempf AJ, Wu Y, et al. Delayed umbilical cord clamping in premature neonates. *Obstet Gynecol* 2012;120(2 Pt 1):325-30.
  39. Haneline LS, Marshall KP, Clapp DW. The highest concentration of primitive hematopoietic progenitor cells in cord blood is found in extremely premature infants. *Pediatr Res* 1996;39(5):820-5.
  40. Lawton C, Acosta S, Watson N, González-Portillo C, et al. Enhancing endogenous stem cells in the newborn via delayed umbilical cord clamping. *Neural Regen Res* 2015;10(9):1359-62.
  41. Tolosa JN, Park DH, Eve DJ, Klasko SK, et al. Mankind's first natural stem cell transplant. *J Cell Mol Med* 2010;14(3):488-95.
  42. Chakraborty SK, Banu LA, Rahman MF, Paul S. Cord blood stem cells - a dream for future medicine. *Mymensingh Med J* 2014;23(3):614-20.
  43. Milano F, Gooley T, Wood B, Woolfrey A, et al. Cord-Blood Transplantation in Patients with Minimal Residual Disease. *N Engl J Med* 2016;375(10):944-53.
  44. McDonald SJ, Middleton P, Dowswell T, Morris PS. Effect of timing of umbilical cord clamping of term infants on maternal and neonatal outcomes. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;(7):CD004074.
  45. Ceriani Cernadas JM, Carroli G. Letter to the Editor. *Pediatrics* 2006;118:1317-9.
  46. Díaz-Castro J, Florido J, Kajarabille N, Garrido-Sánchez M, et al. The Timing of Cord Clamping and Oxidative Stress in Term Newborns. *Pediatrics* 2014;134(2):257-64.
  47. Andersson O, Domellöf M, Andersson D, Hellström-Westas L. Effect of Delayed vs Early Umbilical Cord Clamping on Iron Status and Neurodevelopment at Age 12 Months A Randomized Clinical Trial. *JAMA Pediatr* 2014;168(6):547-54.
  48. Andersson O, Lindquist B, Lindgren M, Stjernqvist K, et al. Effect of Delayed Cord Clamping on Neurodevelopment at 4 years of age: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Pediatr* 2015;169(7):631-8.
  49. Rabe H, Erickson-Owens DA, Mercer JS. Long-term Follow-up of Placental Transfusion in Full-term Infants. *JAMA Pediatr* 2015;169(7):623-4.
  50. Ceriani Cernadas JM, Durán P. Commentary, Cochrane review: early versus delayed umbilical cord clamping in preterm infants. WHO Reproductive Health Library, 2006. [Accessed on: October 19<sup>th</sup>, 2016]. Available at: [http://apps.who.int/rhl/pregnancy\\_childbirth/childbirth/3rd\\_stage/jccom/en/](http://apps.who.int/rhl/pregnancy_childbirth/childbirth/3rd_stage/jccom/en/)

# Liquen aureus zosteriforme. Caso clínico pediátrico

## Zosteriform lichen aureus. Pediatric clinical case

Dr. Álvaro Rivera-Rodríguez<sup>a</sup>, Dr. Sergio Hernández Ostiz<sup>a</sup>, Dra. Ana L. Morales-Moya<sup>a</sup>,  
Dra. Lucía Prieto-Torres<sup>a</sup>, Dr. Marcial Álvarez-Salafranca<sup>a</sup> y Dr. Mariano Ara Martín<sup>a</sup>

### RESUMEN

El liquen aureus es una dermatosis purpúrica pigmentaria infrecuente. Presentamos un caso inusual por su edad pediátrica y por la presencia de lesiones múltiples con patrón zosteriforme. Se trata de un niño de 10 años con máculas parduzcas, menores de 1 cm, con bordes definidos y superficie liquenificada, en la cara interna de la pierna izquierda con distribución zosteriforme, asintomáticas, de tres meses de evolución. La biopsia mostró infiltrado en banda en la dermis superior con linfocitos, histiocitos, hematíes y hemosiderina. Se diagnosticó liquen aureus zosteriforme y se trató con furoato de mometasona tópico durante 3 semanas con aclaramiento parcial. Las lesiones permanecen 2 años después y han aparecido nuevas en el tobillo ipsilateral. Debemos plantearnos el diagnóstico diferencial con otras dermatosis purpúricas pigmentarias crónicas y la variante purpúrica pigmentaria de la micosis fungoide. Existen muchas opciones terapéuticas e, incluso sin tratamiento, suelen desaparecer, por lo que son necesarios estudios que recopilen más evidencias.

**Palabras clave:** erupción purpúrica pigmentada, pediatría.

### ABSTRACT

Lichen aureus is a rare pigmented purpuric dermatosis. We present an unusual case because of the pediatric age and the great number of lesions with zosteriform distribution. He is a 10-year-old boy, with a brownish, smaller than 1 cm, sharp edges, lichenified surface, asymptomatic macule, over the inner aspect of the left leg with a zosteriform distribution. The histology showed a band-like inflammatory infiltrate in the superficial dermis, composed of lymphocytes, histiocytes, erythrocytes and haemosiderin. He was diagnosed with zosteriform lichen aureus and was treated with topical mometasone furoate during 3 weeks resulting in partial lightening of the macules. Lesions have remained 2 years later, and new ones have appeared in the ipsilateral ankle. We must consider differential diagnosis with other pigmented purpuric dermatitis and pigmented purpuric mycosis fungoides. There are many therapeutic options and it tends to disappear spontaneously, so new studies are necessary.

**Key words:** pigmented purpuric eruption, pediatrics.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2017.e82>

**Cómo citar:** Rivera-Rodríguez Á, Hernández Ostiz S, Morales-Moya AL, et al. Liquen aureus zosteriforme. Caso clínico pediátrico. *Arch Argent Pediatr* 2017;115(2):e82-e84.

a. Servicio de Dermatología, Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa, Zaragoza, España.

### Correspondencia:

Dr. Álvaro Rivera-Rodríguez:  
alvaroriverarodriguez@gmail.com

**Financiamiento:** Ninguno.

**Conflicto de intereses:** Ninguno que declarar.

Recibido: 11-4-2016

Aceptado: 28-9-2016

### INTRODUCCIÓN

El liquen aureus es una variante infrecuente de dermatosis purpúrica pigmentaria, que aparece, fundamentalmente, en varones adultos jóvenes, aunque también se han descrito algunos casos en edades pediátricas.<sup>1</sup> La localización más habitual es en las extremidades inferiores, seguida de otras localizaciones, como los dedos de las manos, la cara, los brazos, el abdomen y el tronco. Por lo general, es unilateral, aunque, en raras ocasiones, se ven formas bilaterales, diseminadas o lineales.<sup>2,3</sup>

A continuación, presentamos el caso de un paciente con erupción cutánea compatible con liquen aureus, con dos peculiaridades: su temprana edad de aparición y su distribución zosteriforme.

### CASO CLÍNICO

Presentamos el caso de un varón de 10 años sin antecedentes médicos de interés, que acudió al servicio de urgencias por presentar máculas parduzcas, de 0,5-1,5 cm de diámetro, de aspecto zosteriforme al seguir una distribución lineal a lo largo de la cara interna del muslo, la rodilla y la parte superior de la pierna izquierda (*Figura 1*). Las lesiones eran asintomáticas y habían aparecido hacía 3 meses. En un principio, eran más eritematosas y menos extensas, pero, progresivamente, se habían ido oscureciendo y habían ido apareciendo nuevas. Se realizó una biopsia cutánea de una de las lesiones y cortes teñidos con hematoxilina-eosina. Se observó un infiltrado en banda en la dermis superior compuesto por linfocitos, histiocitos, hematíes extravasados y depósitos de hemosiderina (*Figura 2*). La correlación clínico-patológica estableció el diagnóstico de liquen aureus zosteriforme. Se inició un tratamiento con furoato de mometasona tópico, que se mantuvo durante 3 semanas, y se consiguió el aclaramiento parcial de las lesiones, pero quedó una hiperpigmentación residual, que permanece en la actualidad (2 años después) y que se acentúa con la exposición solar. En los meses siguientes, han aparecido nuevas lesiones de características

similares en la cara interna del tobillo ipsilateral, que también persisten en la actualidad.

## DISCUSIÓN

El liquen aureus, descrito por primera vez por Martin en 1958,<sup>4</sup> aunque sería, posteriormente, en 1960, Calnan quien le daría nombre,<sup>5</sup> es un tipo de dermatosis purpúrica pigmentaria. Es una patología infrecuente, y se estima una frecuencia de un caso por cada 2000 nuevos pacientes con enfermedad dermatológica,<sup>3</sup> aunque es muy probable que esté infradiagnosticada.<sup>2</sup> Su etiología es desconocida; se han propuesto diversos mecanismos, entre los que se destacan los traumatismos,<sup>6</sup> aunque, en su formación, es probable que esté implicado un mecanismo de hipersensibilidad retardada (tipo IV).<sup>2</sup>

Su presentación más habitual son pápulas que confluyen en placas de bordes bien definidos, de hasta 20 cm de diámetro, marrones o doradas y, a veces, salpicadas con un componente petequial o purpúrico. Suelen ser únicas o escasas y se localizan, mayoritariamente, en las extremidades inferiores, seguidas de los dedos de las manos y otras localizaciones, como la cara, los brazos, el abdomen y el tronco. Normalmente, la distribución es unilateral, aunque, en raras ocasiones, se ven formas bilaterales, diseminadas o lineales. Dentro de las formas lineales, a veces, pueden aparecer casos con distribución zosteriforme, normalmente en las extremidades. La presentación zosteriforme del liquen aureus debe tenerse en cuenta en el diagnóstico diferencial con otros procesos con distribución lineal o segmentaria. Suele ser asintomática, aunque, a veces, puede presentarse con prurito.<sup>2</sup>

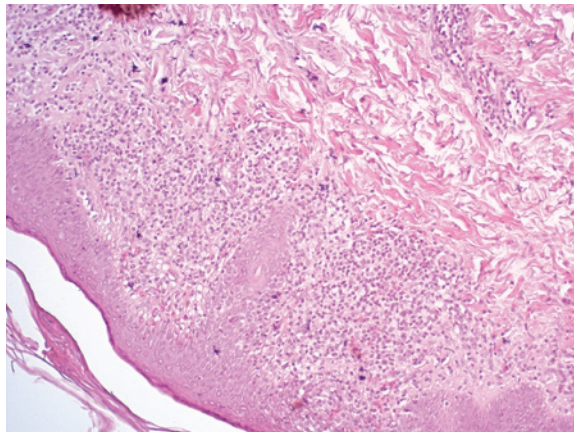
En la histología, se observa un infiltrado en la dermis superior, en ocasiones, más acentuado a nivel perivascular y perianexial, y, a veces, separado de la epidermis por una franja de dermis no afectada. Está compuesto, predominantemente, por linfocitos T de predominio CD4+, aunque también puede haber otras células, como histiocitos, células de Langerhans y, de manera muy característica, hematíes extravasados, que, con el paso del tiempo, darán lugar a los depósitos de hemosiderina, que son los responsables de la coloración dorada de las lesiones. Este infiltrado es parcheado en los estadios iniciales y, en estadios más avanzados, dará paso a un infiltrado en banda. La epidermis no suele estar afectada, lo que nos permite diferenciarla de otras púrpuras pigmentarias crónicas. Los vasos pueden aparecer dilatados, con edema endotelial y colapso vascular.<sup>2,3</sup>

Existen diversas opciones terapéuticas que han mostrado resultados exitosos, aunque estos son muy variables entre los diferentes pacientes. Las principales opciones terapéuticas recogidas en la literatura son vasodilatadores, como la pentoxifilina y las prostaciclina,<sup>7</sup> corticoides tópicos de alta potencia (aceponato de metilprednisolona al 0,1%),<sup>8</sup> terapia combinada de rayos ultravioleta A (UVA) y psoralenos (PUVA),<sup>9</sup> terapia con radiación ultravioleta B (UVB) de banda estrecha,<sup>10</sup> inhibidores de la calcineurina tópicos (tacrólimus<sup>11</sup> y pimecrólimus)<sup>12</sup> y el láser de colorante pulsado.<sup>13</sup> Si se opta por no tratar, el curso suele ser crónico y desaparece, espontáneamente, en 3 meses-19 años, con una media de 2,5 años.<sup>3,14</sup>

FIGURA 1. Máculas parduzcas en la cara interna del muslo, la rodilla y la parte superior de la pierna izquierda con distribución zosteriforme



FIGURA 2. Infiltrado en banda en la dermis superior compuesto por linfocitos, histiocitos, hematíes extravasados y depósitos de hemosiderina (hematoxilina-eosina 10x)



La poca periodicidad con la que se diagnostica esta enfermedad se debe, en parte, a su escasa frecuencia, pero también a su parecido con otras dermatosis, por lo que, muchas veces, es erróneamente diagnosticada, y a que, en muchas ocasiones, el paciente no consulta por ella, lo cual hace fundamental aumentar el grado de sospecha sobre esta patología con el fin de poder detectarla e implementar los tratamientos más apropiados.

En cuanto a su parecido con otras patologías, el diagnóstico diferencial se plantea, sobre todo, con otras dermatosis purpúricas pigmentarias crónicas. Entre estas se incluyen la púrpura pigmentaria progresiva o enfermedad de Schamberg, que presenta la típica imagen en granos de pimienta distribuidos simétricamente por la región pretibial; la púrpura telangiectásica anular de Majocchi, caracterizada por la presencia de máculas purpúricas con centro, frecuentemente, atrófico y telangiectasias en las extremidades inferiores; la púrpura eczematososa de Doucas-Kapetanakis; la púrpura de estasis; la púrpura arciforme telangiectásica de Touraine; o la dermatitis liquenoide pigmentada de Gougerot-Blum, que es, sin duda, la que más se parece al liquen aureus y que se diferencia únicamente porque suele ser más papulosa, simétrica y más pruriginosa.<sup>3</sup> Todas estas dermatosis tienen una gran similitud, tanto clínica, al mostrar una coloración purpúrica o marronácea, como histológica, con una dermatitis crónica predominantemente linfocitaria, a veces, acompañada de exocitosis, extravasación hemática y capilares con edema de células endoteliales, que pueden provocar estrechamiento de la luz vascular.<sup>3</sup> Sin embargo, la más frecuente de todas ellas es el liquen aureus.<sup>2</sup>

También debemos distinguirlo de otros procesos de distribución lineal o segmentaria y de otras dermatitis, como la de contacto.<sup>2</sup> Otro diagnóstico diferencial muy importante por su parecido clínico, pero, sobre todo, histológico, y por la diferencia que supondría su diagnóstico en cuanto al manejo y pronóstico es la variante purpúrica pigmentaria de la micosis fungoide. La relación entre las dermatosis purpúricas pigmentadas y la micosis fungoide es controvertida, y hay, incluso, autores que opinan que estas pueden ser lesiones precursoras de micosis fungoide. En el caso concreto del liquen aureus, un estudio realizado sobre 23 pacientes con un seguimiento medio de 102,1 meses ha concluido que esta progresión no se produce,<sup>15</sup>

aunque convendría realizar más estudios y comprobar qué ocurre cuando la enfermedad se origina en estadios más tempranos, como es el caso de la población pediátrica.

Hemos presentado un caso de liquen aureus con dos peculiaridades que lo hacen interesante. Una de ellas es su edad de presentación, puesto que, en lugar de darse en un adulto joven, comenzó en edad pediátrica. La otra singularidad está en relación con su distribución, ya que no se trata de una lesión única, como suele ser su forma habitual de aparición, sino que, en este caso, han aparecido varias lesiones con una distribución lineal zosteriforme. El caso presentado se suma a la escasa bibliografía existente y apoya la hipótesis de que se trata de una entidad infradiagnosticada. ■

## REFERENCIAS

1. Gelmetti C, Cerri D, Grimalt R. Lichen aureus in childhood. *Pediatr Dermatol* 1991;8(4):280-3.
2. Yáñez Díaz S, Val-Bernal JF, Arce Mateos F, Navarro Baldeweg O. Liquen áureo o purpúrico. Estudio de seis casos, tres con presentación zosteriforme. *Actas Dermosifiliogr* 2002;93(7):437-42.
3. Jara M, Rivera T, Piqueras M, Zamora E, et al. Liquen áureo metamérico. Presentación de tres casos. *Actas Dermosifiliogr* 1998;89(9):480-3.
4. Martin RH. Case for diagnosis. *Trans St Johns Hospital Dermatol Soc* 1958;40:93.
5. Calnan CD. Lichen aureus. *Br J Dermatol* 1960;72:373-4.
6. Ruiz-Esmenjaud J, Dahl MV. Segmental lichen aureus: onset associated with trauma and puberty. *Arch Dermatol* 1988;124(10):1572-4.
7. Lee HW, Lee DK, Chang SE, Lee MW, et al. Segmental lichen aureus: combination therapy with pentoxifylline and prostacyclin. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2006;20(10):1378-80.
8. Moche J, Glassman S, Modi D, Grayson W. Segmental lichen aureus: a report of two cases treated with methylprednisolone aceponate. *Australas J Dermatol* 2011;52(2):e15-8.
9. Ling T, Goulden V, Goodfield MJ. PUVA therapy in lichen aureus. *J Am Acad Dermatol* 2001;45(1):145-6.
10. Fathy H, Abdelgaber S. Treatment of pigmented purpuric dermatoses with narrow-band UVB: report of six cases. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2011;25(5):603-6.
11. Murota H, Katayama I. Lichen aureus responding to topical tacrolimus treatment. *J Dermatol* 2011;38(8):823-5.
12. Bohm M, Bonsmann G, Luger TA. Resolution of lichen aureus in a 10-year-old child after topical pimecrolimus. *Br J Dermatol* 2004;151(2):519-20.
13. Hong DK, Chang IK, Lee Y, Seo YJ, et al. Treatment of segmental lichen aureus with a pulsed-dye laser: new treatment options for lichen aureus. *Eur J Dermatol* 2013;23(6):891-2.
14. Zhao YK, Luo DQ, Sarkar R, Xie WL. Segmental lichen aureus in a young woman with spontaneous improvement. *J Dtsch Dermatol Ges* 2014;12(3):260-2.
15. Fink-Puches R, Wolf P, Kerl H, Cerroni L. Lichen aureus: clinicopathologic features, natural history, and relationship to mycosis fungoides. *Arch Dermatol* 2008;144(9):1169-73.



# Evaluación de lesiones esofágicas secundarias a la ingesta de sustancias cáusticas no rotuladas: Serie de casos pediátricos

## *Evaluation of esophageal injuries secondary to ingestion of unlabeled corrosive substances: pediatric case series*

Dra. Gonul Kucuk<sup>a</sup>, Prof. Asist. Dra. Gulnur Gollu<sup>a</sup>, Dr. Ufuk Ates<sup>a</sup>, Prof. Dra. Zeynep A. Cakmak<sup>b</sup>, Prof. Dra. Meltem Kologlu<sup>a</sup>, Prof. Dr. Aydın Yagmurlu<sup>a</sup>, Prof. Dr. Tanju Aktug<sup>a</sup>, Prof. Dr. Huseyin Dindar<sup>a</sup> y Prof. Dr. Ahmet M. Cakmak<sup>a</sup>

### RESUMEN

Las lesiones esofágicas o gástricas secundarias a la ingesta de sustancias cáusticas siguen siendo un problema importante en los países en vías de desarrollo.

El espectro clínico puede variar desde la ausencia de una lesión en la mucosa hasta complicaciones tales como quemaduras graves, estenosis y perforación. El examen físico y la evaluación endoscópica inicial son sumamente importantes para el diagnóstico. El objetivo de este estudio es presentar los casos de 154 niños sometidos a una endoscopia digestiva alta debido a la ingesta de sustancias cáusticas, entre otras, desincrustante químico, desengrasante, lavandina no rotulada, limpiador de tuberías de desagüe, limpiador de superficies, abrillantador de vajilla y ácido clorhídrico.

Se observaron signos orofaríngeos positivos en 69 niños. Con la endoscopia inicial, se hallaron quemaduras en 63 niños; en 40, las quemaduras eran graves. Durante el seguimiento, se produjo estenosis en 20 niños, que fueron incluidos en el programa de dilatación. Entre ellos, fue posible dilatar e inyectar corticoides intralesionales satisfactoriamente a 14 niños. Sin embargo, tres niños fueron sometidos a una interposición de colon, y otros tres, a una gastroduodenostomía y gastroyeyunostomía.

**Palabras clave:** niño, sustancias cáusticas, esófago, alimentación, precauciones universales.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2017.e85>

Texto completo en inglés:

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2017.eng.e85>

**Cómo citar:** Kucuk G, Gollu G, Ates U, et al. Evaluación de lesiones esofágicas secundarias a la ingesta de sustancias cáusticas no rotuladas: Serie de casos pediátricos. *Arch Argent Pediatr* 2017;115(2):e85-e88.

- Escuela de Medicina de Ankara University, Departamento de Cirugía Pediátrica, Ankara, Turquía.
- Escuela de Medicina de Ufuk University, Departamento de Salud Pública, Ankara, Turquía.

### Correspondencia:

Dra. Gulnur Gollu: drggollu@yahoo.com

**Financiamiento:** Ninguno.

**Conflicto de intereses:** Ninguno que declarar.

Recibido: 25-5-2016

Aceptado: 19-10-2016

### INTRODUCCIÓN

La ingesta de sustancias cáusticas es más frecuente en los niños, en especial cuando son menores de tres años.<sup>1,2</sup> La ingesta en este grupo etario es principalmente accidental.<sup>1,3</sup> La posibilidad de presentar lesiones varía según las características físicas, la concentración y la cantidad de la sustancia ingerida.<sup>1,4</sup>

Se observó que algunas sustancias cáusticas habían sido adquiridas en mercados pequeños o de vendedores ambulantes, quienes las venden en botellas de gaseosa o agua, sin marca. La importancia de estas sustancias cáusticas no rotuladas recae en que se desconocen los ingredientes o la concentración, a menudo suelen ser incoloras o inodoras y no se conservan en el envase original. Por lo tanto, el objetivo de este estudio era analizar las lesiones causadas por la ingesta de sustancias cáusticas, hacer hincapié en la gravedad de las sustancias cáusticas no rotuladas y también brindar información sobre las medidas preventivas en relación con este problema.

### CASOS

El estudio se llevó a cabo en el Departamento de Cirugía Pediátrica de la Facultad de Medicina de Ankara Üniversitesi en cumplimiento con la Declaración de Helsinki. Los tutores legales de cada niño firmaron un consentimiento informado. Este es un estudio retrospectivo de 154 pacientes pediátricos sometidos a una endoscopia digestiva alta (EDA) debido a la ingesta de sustancias cáusticas entre 2009 y 2015.

En el estudio se incluyó a niños menores de 18 años que habían ingerido sustancias cáusticas, entre otras, desincrustante químico, desengrasante, lavandina no rotulada, limpiador de tuberías de desagüe, limpiador de superficies, abrillantador de vajilla y ácido clorhídrico. Se excluyó a los niños que habían ingerido lavandina rotulada dado que no se la consideró una sustancia cáustica.<sup>5</sup>



Entre los pacientes, 79 eran varones y 75, mujeres. La edad de los niños varió entre 1 mes y 16 años; 106 eran menores de 3 años.

Se observaron signos positivos en el examen físico de la orofaringe de 69 niños, por ejemplo, hiperemia superficial de la mucosa y edema. Se realizó una EDA en 154 niños debido a la ingesta de sustancias cáusticas, entre otras, desincrustante químico, desengrasante, lavandina no rotulada, limpiador de tuberías de desagüe, limpiador de superficies, abrillantador de vajilla y ácido clorhídrico. No se observaron quemaduras graves en 10 niños que habían ingerido lavandina no rotulada.

Las quemaduras de segundo, tercer o cuarto grado se consideraron "graves". Se observaron quemaduras en la endoscopia inicial de 63 niños; entre ellos, 40 tuvieron quemaduras graves (Tabla 1).<sup>6</sup> A los pacientes con quemaduras graves se les administraron antibióticos, corticoides orales y antihistamínicos H<sub>2</sub>.

El 75% de las quemaduras graves ocurrieron en los pacientes que ingirieron desengrasante o desincrustante químico. Entre los 154 niños, 50 habían ingerido desengrasante o desincrustante químico: 14 de ellos ingirieron un producto rotulado, 29, un producto cuya marca era desconocida y 7, un producto sin rotular. Los desengrasantes o desincrustantes químicos causan más lesiones que otras sustancias cáusticas, y las lesiones son incluso más graves si se trata de desengrasantes o desincrustantes químicos no rotulados. Se detectaron quemaduras graves en el 50% de los pacientes que ingirieron desengrasante o desincrustante químico rotulado, en el 62% de los que ingirieron desengrasante o desincrustante químico desconocido, y en el 71% de los que ingirieron desengrasante o desincrustante químico sin rotular.

Todos los pacientes que ingirieron sustancias cáusticas debían someterse a estudios con contraste tres semanas después del evento. Sin embargo, solamente el 49% (n= 75) de los pacientes acudieron a los consultorios externos con los resultados. El resto de los pacientes interrumpieron su seguimiento.

Se produjo estenosis en 20 niños, que fueron incluidos en el programa de dilatación. No se observaron estenosis ni problemas de deglución en el resto de los niños que continuaron con el seguimiento. Entre ellos, fue posible dilatar e inyectar corticoides intralesionales satisfactoriamente a 14 niños. Sin embargo, tres niños fueron sometidos a una interposición de colon, y otros tres, a una gastroduodenostomía y gastroyeyunostomía.

## DISCUSIÓN

Se considera sustancia cáustica a aquella que destruye y daña otra superficie o sustancia cuando entra en contacto con esta y que es capaz de quemar el tejido orgánico por acción química. La ingesta de sustancias cáusticas en los niños continúa siendo un problema importante para la salud pública, en especial en los países en vías de desarrollo debido a que no existen leyes ni obligaciones estrictas respecto de los productos de limpieza domésticos.<sup>3</sup> En Turquía, se ha demostrado, mediante estudios, que la ingesta de sustancias cáusticas ha sido recientemente la primera causa de intoxicación.<sup>7</sup> Sarioglu-Buke y col. y Temiz y col., indicaron que la ingesta de sustancias cáusticas conlleva un gran riesgo de morbilidad y mortalidad, reduce la calidad de vida de manera significativa, podría causar dificultades económicas debido a los costos médicos, provoca problemas psicológicos –entre otros, problemas conductuales, educativos y domésticos– y también acarrea cuestiones legales.<sup>8,9</sup> El objetivo principal debería ser la prevención de las quemaduras por sustancias cáusticas mediante la implementación de estudios de medicina preventiva en lugar del tratamiento de estas lesiones. Esta es una afección casi totalmente evitable si se toman las medidas necesarias. Los niños, especialmente aquellos menores de 5 años (es decir, lactantes y niños pequeños), corren un gran riesgo de ingerir sustancias cáusticas si no se les presta la atención suficiente. Estos niños pequeños no tienen la capacidad para leer las advertencias en los envases *coloridos y brillantes*, que lucen muy atractivos para estos niños curiosos, indagadores e inquietos.<sup>2</sup>

TABLA 1. Clasificación endoscópica de lesiones esofágicas

Clasificación	Profundidad del compromiso de la mucosa
Grado I	Hiperemia superficial de la mucosa, edema y descamación
Grado II	Compromiso transparietal con exudación, ulceración y afectación muscular junto con formación de pseudomembranas
Grado III	Formación de escaras, oclusión de la luz y ulceración profunda
Grado IV	Erosión desde el esófago hacia el tejido periesofágico, el mediastino, la pleura o el peritoneo

En los Estados Unidos y México, existen leyes relativas a los rótulos de advertencia, la formulación y el envasado de las sustancias cáusticas para evitar su ingesta.<sup>10</sup> De manera similar, existe una legislación de la Unión Europea destinada a lograr un nivel elevado de protección de la salud humana y el medio ambiente contra el uso de productos químicos que dispone normas semejantes. Se ha demostrado que las tapas de seguridad a prueba de niños y los rótulos de advertencia han reducido significativamente la ingesta de sustancias cáusticas en los países desarrollados.<sup>2,10</sup> En Finlandia, por ejemplo, está prohibida la producción de sustancias cáusticas que provocan quemaduras graves.<sup>11</sup>

En este grupo de estudio, algunas de las sustancias cáusticas ingeridas por los niños habían sido adquiridas en mercados pequeños o de vendedores ambulantes.<sup>12</sup> Después de la compra, estas sustancias suelen guardarse en botellas, tazas o envases diversos. La mayoría de los envases son botellas de agua o gaseosa.<sup>8</sup> La importancia de estas sustancias no rotuladas recae en que se desconocen los ingredientes o la concentración, a menudo suelen ser incoloras o inodoras y no se conservan en el envase original. Los estratos socioeconómicos más bajos prefieren comprar estas sustancias debido a su bajo costo. Según estos resultados, estas sustancias no rotuladas tienden a provocar quemaduras más graves; y entre las sustancias cáusticas, las que causan quemaduras de tipo más grave son los desincrustantes químicos, los desengrasantes y los limpiadores de superficies sin rotular. Además, este tipo de sustancias no están registradas en el Centro de Información Toxicológica.<sup>13</sup>

Otro punto importante es la interrupción del seguimiento por parte de los pacientes que ingirieron estas sustancias cáusticas. En nuestro

estudio, solamente el 49% de los pacientes acudieron a los consultorios externos con los resultados.

El resto de los pacientes interrumpieron su seguimiento. La causa subyacente para tal interrupción son las cuestiones legales acarreadas por la ingesta de estas sustancias. La pérdida de contacto con estos pacientes constituye una limitación del estudio.

Para reducir la prevalencia de la ingesta de sustancias cáusticas, la educación pública es la que debe establecer un precedente en relación con este tema. Deberían existir leyes que prohíban la disponibilidad de las sustancias no rotuladas en los mercados minoristas y multas estrictas para aquellos que las venden. Es necesario alentar al gobierno para que implemente una legislación sobre los productos cáusticos en relación con su formulación, los rótulos de advertencia y el envasado.<sup>10</sup> Debe instruirse a los padres para que conserven estas sustancias en los envases originales con tapas de seguridad a prueba de niños y fuera de su alcance.<sup>14</sup> También se los debe instruir sobre las sustancias cáusticas, los peligros de las sustancias no rotuladas y los primeros auxilios en caso de ingesta, es decir, deben saber que no deben alimentar al niño ni forzar el vómito. Se deben preparar programas educativos que puedan compartirse a través de los medios de comunicación, y el Ministerio de Salud debería organizar programas informativos públicos sobre sustancias cáusticas. Deberían distribuirse folletos informativos sobre estas sustancias y sus peligros en los hospitales pediátricos; de este modo, los padres que acuden a estos hospitales por cualquier otro motivo contarán con información sobre las sustancias cáusticas.

En Turquía, el Ministerio de Salud publicó una notificación sobre detergentes y los ingredientes

TABLA 2. Precauciones para prevenir la ingesta de sustancias cáusticas

#### Precauciones recomendadas

- Leyes que prohíban la disponibilidad de sustancias no rotuladas y que establezcan multas estrictas para aquellos que las vendan
- Tapas de seguridad a prueba de niños
- Rótulos de advertencia
- Capacitación para los padres sobre las sustancias cáusticas y sus peligros
- Programas educativos en los medios de comunicación
- Programas informativos públicos preparados por el Ministerio de Salud
- Capacitación brindada por médicos de cabecera sobre las sustancias cáusticas y el peligro de las sustancias sin marca
- Primeros auxilios que deben realizar los padres en caso de ingesta (por ejemplo, no alimentar al niño, no forzar el vómito, etc.)
- Folletos informativos sobre las sustancias cáusticas y sus peligros distribuidos en los hospitales pediátricos a los padres de los pacientes
- Metanálisis a nivel nacional para establecer protocolos de diagnóstico y tratamiento en los centros médicos

activos en diciembre de 2010. Conforme a dicha notificación, las sustancias cáusticas deben estar rotuladas con información sobre los ingredientes y el porcentaje de las sustancias activas. También hace hincapié en que los envases de estas sustancias no deberían ser similares a los envases de alimentos y bebidas. Además, esta notificación incluye la prohibición de la venta de sustancias cáusticas sin rotular o en un envase distinto al original (Tabla 2).

Se requiere un metanálisis a nivel nacional para establecer un protocolo de diagnóstico y tratamiento común en los centros donde se tratan los casos de ingesta de sustancias cáusticas.

## CONCLUSIÓN

Las sustancias cáusticas son sumamente peligrosas para los niños, en especial para los menores de 3 años. Según este análisis, los desengrasantes y los desincrustantes químicos causan más lesiones que otras sustancias cáusticas, y las lesiones son incluso más graves si se trata de desengrasantes o desincrustantes químicos no rotulados. Es necesario evitar la comercialización de sustancias sin rotular mediante obligaciones y multas estrictas. Además, deberían aprovecharse las cuestiones legales para mantener estas sustancias fuera del alcance de los niños y en envases con tapas de seguridad a prueba de niños. ■

## REFERENCIAS

- Kay M, Wyllie R. Caustic ingestions in children. *Curr Opin Pediatr* 2009;21(5):651-4.
- McKenzie LB, Ahir N, Stolz U, Nelson NG. Household cleaning product-related injuries treated in US emergency departments in 1990-2006. *Pediatrics* 2010;126(3):509-16.
- Ekpe EE, Ette V. Morbidity and mortality of caustic ingestion in rural children: experience in a new cardiothoracic surgery unit in Nigeria. *ISRN Pediatr* 2012;2012:210632.
- Arıcı MA, Ozdemir D, Oray NC, Buyukdeligoz M, et al. Evaluation of caustics and household detergents exposures in an emergency service. *Hum Exp Toxicol* 2012;31(6):533-8.
- Aktug T, Bingol-Kologlu M, Vargun R, Demirel- Yılmaz E, et al. Just a deception: TS 5682 approval for household chlorine bleaches manufactured in Turkey. 19<sup>th</sup> Annual Meeting of the Turkish Association of Pediatric Surgeons with International Participation. 2001, 7-11 October. Antalya, Turkey.
- Dial CL, Bambini DA. Caustic Esophageal Injury and Perforation. En: Arensman RM, Bambini DA, Almond PS, (eds). *Vademecum Pediatric Surgery*. Georgetown, Texas; 2000. Págs.383-5.
- Çam H, Kıray E, Taştan Y, Cerci Ozkan H. İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Acil Servisinde İzlenen Zehirlenme Olguları. *Türk Pediatri Arşivi* 2003;38(4):233-9.
- Sarioglu-Buke A, Corduk N, Atesci F, Karabul M, et al. A different aspect of corrosive ingestion in children: Socio-demographic characteristics and effect of family functioning. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2006;70(10):1791-8.
- Temiz A, Oguzkurt P, Serin Ezer S, Ince E, et al. Predictability of outcome of caustic ingestion by esophagogastroduodenoscopy in children. *World J Gastroenterol* 2012;18(10):1098-103.
- Sánchez-Ramírez CA, Larrosa- Haro A, Vásquez-Garibay EM, Macías-Rosales R. Socio-demographic factors associated with caustic substance ingestion in children and adolescents. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2012;76(2):253-6.
- Mamede RCM, de Mello Filho FV. Treatment of caustic ingestion: an analysis of 239 cases. *Dis Esophagus* 2002;15(3):210-3.
- Kayaalp L, Odabaşı G, Doğangün B, Cavusoglu P, et al. Corrosive esophagitis in children: social and psychological aspects. *Türk Pediatri Arşivi* 2006;41(1):24-30.
- Boybeyi O, Göllü G, Kisa U, Bahadır B, et al. Danger in labeled bottles: analysis of corrosive substances. *Turk J Gastroenterol* 2015;26(1):71-72.
- Contini S, Swarray-Deen A, Scarpignato C. Oesophageal corrosive injuries in children: a forgotten social and health challenge in developing countries. *Bull World Health Organ* 2009;87(12):950-4.

# Evaluation of esophageal injuries secondary to ingestion of unlabeled corrosive substances: pediatric case series

Gonul Kucuk, M.D.<sup>a</sup>; Gulnur Gollu, Assist. Prof.<sup>a</sup>; Ufuk Ates, M.D.<sup>a</sup>; Zeynep A. Cakmak, Prof.<sup>b</sup>; Meltem Kologlu, Prof.<sup>a</sup>; Aydin Yagmurlu, Prof.<sup>a</sup>; Tanju Aktug, Prof.<sup>a</sup>; Huseyin Dindar, Prof.<sup>a</sup> and Ahmet M. Cakmak, Prof.<sup>a</sup>

## ABSTRACT

Esophageal or gastric injuries secondary to caustic substance ingestion is still an important issue in developing countries. Its clinical spectrum can vary from absence of mucosal injury to complications such as severe burns, strictures and perforation. Physical examination and first endoscopic evaluation are very important in the diagnosis. The objective of this study is to present 154 children who were undergone upper gastrointestinal endoscopy because of caustic substance ingestion including descaler, degreaser, unlabeled bleach, drain opener, surface cleaner, dishwasher rinse aid, hydrochloric acid. Sixty-nine children had positive oropharyngeal findings. Sixty-three children were found to have burns in the first endoscopic examination and forty of these burns were severe burn. In the follow-up, twenty children developed strictures that were undergone dilatation program. Fourteen children in the dilatation program had successful dilatation and intralesional steroid injection. However three children had undergone colonic interposition and three undergone laparoscopic gastroduodenostomy and gastrojejunostomy.

**Key words:** child, caustics, esophagus, eating, universal precautions.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2017.eng.e85>

**To cite:** Kucuk G, Gollu G, Ates U, et al. Evaluation of esophageal injuries secondary to ingestion of unlabeled corrosive substances: pediatric case series. *Arch Argent Pediatr* 2017;115(2):e85-e88.

## INTRODUCTION

Corrosive substance ingestion occurs most commonly in children, especially those less than three years of age.<sup>1,2</sup> Ingestions are primarily

accidental in this age group.<sup>1,3</sup> The possibility of injury varies depending on the physical characteristics, concentration and quantity of the substance ingested.<sup>1,4</sup>

Some of the corrosive substances ingested were found to be bought from small markets or from the street vendors, which are sold in coke or water bottles without a brand name. The importance of these unlabeled caustic substances is that ingredients are unknown, their concentration is unknown and they are usually odorless or colorless without an original bottle. Therefore, the aim of this study was to analyze the injuries following ingestion of caustic substances, emphasize the severity of unlabeled caustic substances and besides provide information about preventive measures in this issue.

## Cases

The study was performed in Ankara University School of Medicine, Department of Pediatric Surgery in adherence to the Declaration of Helsinki. A written informed consent was signed by the legal guardians of each child. This is a retrospective study of 154 pediatric patients who were undergone upper gastrointestinal endoscopy (UGE) because of caustic substance ingestion from 2009 to 2015. The children under 18 years old and ingested caustic substance including descaler, degreaser, unlabeled bleach, drain opener, surface cleaner, dishwasher rinse aid, hydrochloric acid were included in the study. The children who ingested labeled bleach were excluded from the study since they were not accepted as caustic substance.<sup>5</sup>

Seventy-nine of the children were male and 75 were female. The age of children ranged from one month to 16 years and 106 of them were three years old or less.

Sixty-nine of the children had positive oropharyngeal physical examination ie. superficial mucosal hyperemia and edema. 154 children were undergone UGE because of caustic substance ingestion including descaler, degreaser, unlabeled bleach, drain opener, surface

a. Ankara University, School of Medicine, Department of Pediatric Surgery, Ankara, Turkey.

b. Ufuk University, School of Medicine, Department of Public Health, Ankara, Turkey.

E-mail address:

Gulnur Gollu, Assist. Prof.: drggollu@yahoo.com

Funding: None.

Conflict of interest: None.

Received: 5-25-2016

Accepted: 10-19-2016

cleaner, dishwasher rinse aid, hydrochloric acid. There was no severe burn in 10 children who ingested unlabeled bleaches.

Two or more degree burns were evaluated as "severe burns" and sixty-three children were found to have burns in the first endoscopic examination and forty of these burns were regarded as "severe burn" (Table 1).<sup>6</sup> Patients with "severe burn" received antibiotics, oral corticosteroids and H<sub>2</sub>-receptor blockers.

Seventy-five of the severe burns were found to be in degreaser or descaler ingested patients. Among 154 children, fifty children ingested degreaser or descaler and 14 of these ingested labeled, 29 don't know the brand name and seven ingested unlabeled degreaser/descaler. Degreasers/descalers cause injuries more than other caustic substances and injury is even more following unlabeled degreasers/descalers. Severe burn was detected in 50% of labeled degreaser/descaler ingested patients, in 62% of unknown degreaser/descaler ingested patients and 71% of unlabeled degreaser/descaler ingested patients.

All of the patients who ingested caustic substance were required to have contrast studies three weeks after the ingestion. However only 49% (n= 75) of the patients came to outpatient clinics with their results. Remaining patients discontinued their follow-up.

Twenty children developed strictures that were undergone dilatation program. Rest of the children who were in the follow-up had no stricture or swallowing problem. Fourteen children in the dilatation program had successful dilatation and intralesional steroid injection. However three children had undergone colonic interposition and three undergone laparoscopic gastroduodenostomy and gastrojejunostomy.

TABLE 1. Endoscopic classification of esophageal injuries

Classification	Depth of mucosal involvement
Grade I	Superficial mucosal hyperemia, edema, and sloughing
Grade II	Transmural involvement with exudates, ulceration, and muscle involvement and pseudomembrane formation
Grade III	Eschar formation, obliteration of lumen, and deep ulceration
Grade IV	Erosion through the esophagus into the periesophageal tissue, mediastinum, pleural or peritoneal cavities

## DISCUSSION

A corrosive substance is one that will destroy and damage another surface or substance with which it comes into contact and has an ability to burn organic tissue by chemical action. Caustic substance ingestion by children is still an important public health issue, especially in developing countries because of unavailability of strict laws and obligations concerning household cleaning products.<sup>3</sup> In Turkey, the studies have shown that caustic substance ingestion has become first in the list of poisonings recently.<sup>7</sup> Sarioglu-Buke et al. and Temiz et al. stated that corrosive substance ingestion carries great risk of mortality and morbidity, decreases quality of life significantly, may lead to economic hardship due to medical costs, psychosocial problems including behavioral, educational and domestic problems and besides carries judicial issues.<sup>8,9</sup> Primary goal should be the prevention of caustic substance burns by using preventive medicine studies instead of management of these injuries. This problem is near totally preventable disease when necessary measures are provided. The children especially those less than five years old ie. infants and preschoolers are under higher risk of ingesting caustic substances if not enough attention is paid. These little children are not educated so cannot read the warnings on the "colorful", "bright" bottles which are very attractive for these curious, very mobile and explorative children.<sup>2</sup>

In U.S and Mexico, there are laws about warning labels, formulation and packaging of caustic substances in order to prevent ingestion of these substances.<sup>10</sup> Similarly European Union Legislation aimed achieving a high level of protection of human health and the environment from chemicals by using similar rules. It has been shown that child-resistant safety caps, warning labels have significantly decreased caustic substance ingestion in developed countries.<sup>2,10</sup> In Finland, for example, the production of some caustic substances which cause severe burn is forbidden.<sup>11</sup>

In this study group, some of the corrosive substances ingested by children were found to be bought from small markets or from the street vendors.<sup>12</sup> These substances were usually kept in various bottles, cups or containers after bought from the vendors. Most common containers were coke bottles and water bottles.<sup>8</sup> The importance of these unlabeled substances is that ingredients are unknown, their concentration is unknown



and they are usually odorless or colorless without an original bottle. Lower socioeconomic groups prefer to buy these substances because of their low cost. The results show that these unlabeled substances have a tendency to cause more severe burns and among these caustic substances unlabeled degreasers, descalers and surface cleaners cause relatively more severe burns. Besides, these unlabeled substances are not recorded in Poison Information Centers.<sup>13</sup>

Another important point in these caustic substance ingested patients is the discontinuation of follow-up. In our study only 49% of the patients came to outpatient clinics with their results. Remaining patients discontinued their follow-up. The underlying cause of this discontinuation may be the judicial issues of ingestion of these substances. The lost of follow-up of the patients is a limitation of the study.

In order to reduce the prevalence of caustic substance ingestion, public education precedes every movement in this issue. There should be laws which prohibit the availability of unlabeled substances in the small markets and there has to be strict penalties for those who sell these substances. Governments should be encouraged to implement enough legislation about caustic products regarding their formulation, warning labels and packaging.<sup>10</sup> The parents have to be educated to keep these caustic substances in their original child-proof bottles out of their reach.<sup>14</sup> The parents should be educated about caustic substances, dangers of unlabeled ones and about first aid upon ingestion ie. they should know that they shouldn't feed the child or enforce vomiting. Educational programs should be prepared to be shown in the media and Ministry of Health should prepare public informative broadcasts about caustic substances. Informative leaflets about

these substances and about their hazards should be distributed to children hospitals, therefore parents coming to these hospitals for any reason will be informed about caustic substances.

In Turkey, Ministry of Health published a notification about detergents and their active ingredients in December 2010. According to this notification, the caustic substances should have labels giving information about the ingredients and the percentage of active substances. This notification also emphasizes that packages of these substances shouldn't be similar to food and drink packages. Besides, this notification also includes prohibition about sale of caustics without original package and sale of unlabeled substances (*Table 2*).

A country wide meta-analysis should be carried out in order to constitute a common management protocol in the centers dealing with caustic substance ingestion.

## CONCLUSION

Caustic substances are seriously dangerous to children especially who are three years old or less. According to this analysis, degreasers and descalers cause injuries more than other caustic substances and injury is even more severe following unlabeled degreasers and descalers. The trade of these unlabeled substances should be prevented by strict obligations and penalties. Furthermore, legal issues should be used for keeping these substances out of reach of children and having child protection lids. ■

## REFERENCES

1. Kay M, Wyllie R. Caustic ingestions in children. *Curr Opin Pediatr* 2009;21(5):651-4.
2. McKenzie LB, Ahir N, Stolz U, Nelson NG. Household cleaning product-related injuries treated in US emergency departments in 1990-2006. *Pediatrics* 2010;126(3):509-16.

TABLE 2. Precautions to be taken in order to prevent caustic substance ingestion

### Suggested precautions

- Laws to prohibit the availability of unlabeled substances and strict penalties for those who sell these substances
- Child-proof caps
- Warning labels
- Parental education about caustic substances and their hazards
- Educational programs in the media
- Public informative broadcasts prepared by Ministry of Health
- Education by general practitioners about caustic substances and danger of "no-names"
- First aid by parents upon ingestion (ie. do not feed, do not enforce child to vomit, etc.)
- Informative leaflets about caustic substances and about their hazards to parents of patients in children hospitals
- Country wide meta-analysis about management protocols of the centers

3. Ekpe EE, Ete V. Morbidity and mortality of caustic ingestion in rural children: experience in a new cardiothoracic surgery unit in Nigeria. *ISRN Pediatr* 2012;2012:210632.
4. Arıcı MA, Ozdemir D, Oray NC, Buyukdeligoz M, et al. Evaluation of caustics and household detergents exposures in an emergency service. *Hum Exp Toxicol* 2012;31(6):533-8.
5. Aktug T, Bingol-Kologlu M, Vargun R, Demirel- Yılmaz E, et al. Just a deception: TS 5682 approval for household chlorine bleaches manufactured in Turkey. *19<sup>th</sup> Annual Meeting of the Turkish Association of Pediatric Surgeons with International Participation*. 2001, 7-11 October. Antalya, Turkey.
6. Dial CL, Bambini DA. Caustic Esophageal Injury and Perforation. In: Arensman RM, Bambini DA, Almond PS, (eds). *Vademecum Pediatric Surgery*. Georgetown, Texas; 2000. Págs.383-5.
7. Çam H, Kıray E, Taştan Y, Cerci Ozkan H. İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Acil Servisinde İzlenen Zehirlenme Olguları. *Türk Pediatri Arşivi* 2003;38(4):233-9.
8. Sarioglu-Buke A, Corduk N, Atesci F, Karabul M, et al. A different aspect of corrosive ingestion in children: Socio-demographic characteristics and effect of family functioning. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2006;70(10):1791-8.
9. Temiz A, Oguzkurt P, Serin Ezer S, Ince E, et al. Predictability of outcome of caustic ingestion by esophagogastroduodenoscopy in children. *World J Gastroenterol* 2012;18(10):1098-103.
10. Sánchez-Ramírez CA, Larrosa- Haro A, Vásquez-Garibay EM, Macías-Rosales R. Socio-demographic factors associated with caustic substance ingestion in children and adolescents. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2012;76(2):253-6.
11. Mamede RCM, de Mello Filho FV. Treatment of caustic ingestion: an analysis of 239 cases. *Dis Esophagus* 2002;15(3):210-3.
12. Kayaalp L, Odabaşı G, Doğangün B, Cavusoglu P, et al. Corrosive esophagitis in children: social and psychological aspects. *Türk Pediatri Arşivi* 2006;41(1):24-30.
13. Boybeyi O, Göllü G, Kisa U, Bahadır B, et al. Danger in labeled bottles: analysis of corrosive substances. *Turk J Gastroenterol* 2015;26(1):71-72.
14. Contini S, Swarray-Deen A, Scarpignato C. Oesophageal corrosive injuries in children: a forgotten social and health challenge in developing countries. *Bull World Health Organ* 2009;87(12):950-4p

# Administración satisfactoria de la vacuna triple viral mediante una prueba de provocación gradual en una paciente con anafilaxia después de una vacunación previa

*Successful administration of measles-rubella-mumps vaccine by graded challenge in a case with anaphylaxis after prior vaccination*

Dra. Tuba Tuncel<sup>a</sup>, Dra. Ozlem Sancaklı<sup>b</sup> y Dra. Ece Ozdogru<sup>b</sup>

## RESUMEN

La alergia al huevo es una de las alergias alimentarias más frecuentes durante la niñez, junto con la alergia a la leche de vaca. La vacuna triple viral (VTV), contra el sarampión, la rubéola y las paperas, es parte del calendario de vacunación pediátrica y contiene proteína de huevo. La recomendación aceptada en la actualidad es que la VTV debe administrarse en una sola dosis y bajo supervisión médica en los pacientes con alergia al huevo. Si bien se ha informado que la VTV es segura para estos pacientes, algunos tuvieron anafilaxia. En general, la anafilaxia después de una vacunación previa se considera una contraindicación. En este artículo, presentamos el caso de la administración satisfactoria de la VTV mediante el incremento gradual de la dosis a una paciente que tuvo anafilaxia después de una vacunación previa.

**Palabras clave:** anafilaxia, niño, alergia al huevo, vacuna triple viral.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2017.e89>

Texto completo en inglés: <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2017.eng.e89>

**Cómo citar:** Tuncel T, Sancaklı O, Ozdogru E. Administración satisfactoria de la vacuna triple viral mediante una prueba de provocación gradual en una paciente con anafilaxia después de una vacunación previa. *Arch Argent Pediatr* 2017;115(2):e89-e91.

## INTRODUCCIÓN

La alergia al huevo es una de las alergias alimentarias más frecuentes durante la niñez, junto con la alergia a la leche de vaca.<sup>1</sup> La vacuna triple viral (VTV), contra el sarampión, la rubéola y las paperas, es parte del calendario de vacunación

pediátrica y contiene proteína de huevo.<sup>2</sup> Se ha demostrado que la VTV es segura y eficaz, y las reacciones anafilácticas son aisladas.<sup>3,4</sup> Si bien se ha informado que la VTV es también segura para los pacientes con alergia al huevo, algunos tuvieron anafilaxia después de su administración.<sup>5</sup> En este artículo, presentamos el caso de la administración satisfactoria de la VTV mediante el aumento gradual de la dosis a una paciente que tuvo anafilaxia después de la aplicación de la VTV.

## A propósito de un caso

A la paciente se la evaluó en su primera consulta al departamento de alergias a los 9 meses de vida. Los antecedentes de la paciente indicaban que, a los 5 meses de vida, había tenido enrojecimiento e hinchazón alrededor de los labios y erupción pruriginosa en los ojos, el rostro y el cuerpo, sibilancias y tos, después de consumir leche maternizada que contenía leche de vaca. Se informó que había presentado reacciones similares después de consumir yogurt y huevo en distintos momentos. La examinó un pediatra y se le recomendó una dieta sin huevo ni leche, pero no se realizaron análisis de laboratorio. Su familia no le había dado alimentos con leche ni huevo, y la paciente no había presentado nuevos inconvenientes. A los 9 meses de vida, se le administró la VTV; a los 10 minutos tuvo enrojecimiento, prurito, sibilancias y dificultad respiratoria. Se la nebulizó con albuterol y epinefrina en la sala de emergencias. Uno de los médicos de la sala de emergencias derivó a la paciente a nuestra clínica debido a sospecha de alergia alimentaria y reacción alérgica posterior a la vacunación. Durante la consulta, no presentaba síntomas, y el examen físico era normal. El hemograma completo y el análisis bioquímico de la sangre eran normales. Las reacciones cutáneas y respiratorias en los antecedentes de la paciente, causadas por la leche, el huevo y la VTV, se consideraron compatibles con anafilaxia. Se le realizó una prueba intraepidérmica y se observó

- Izmir Kâtip Çelebi Üniversitesi, Facultad de Medicina, Departamento de Pediatría, División de Alergia e Inmunología Pediátricas, Hospital Universitario y de Investigación de Tepecik, Departamento de Pediatría. Esmirna, Turquía.
- Hospital Universitario y de Investigación de Tepecik, Departamento de Pediatría. Esmirna, Turquía.

## Correspondencia:

Dra. Tuba Tuncel: [ttuncel@yahoo.com.tr](mailto:ttuncel@yahoo.com.tr)

**Financiamiento:** Ninguno.

**Conflicto de intereses:** Ninguno que declarar.

Recibido: 23-5-2016

Aceptado: 11-10-2016

una zona indurada de 3 x 3 mm con el control positivo, de 5 x 5 mm con la yema de huevo, de 7 x 7 mm con la clara de huevo y de 5 x 5 mm con la leche de vaca. El resultado de la prueba intraepidérmica con gelatina fue negativo. A la paciente se le diagnosticó alergia al huevo y a la leche de vaca sin provocación debido a la anafilaxia después de la ingesta de alimentos y a los antecedentes y los hallazgos de laboratorio que coincidían con alergia alimentaria. A la paciente se le indicó dieta sin leche ni huevo. Se instruyó a los padres sobre cómo leer las etiquetas de los alimentos y también se le recetó un autoinyector de epinefrina. Cuando la paciente cumplió 1 año, se le realizaron nuevamente pruebas intraepidérmicas, y se observó que continuaba con sensibilidad al huevo y la leche. Se evaluó a la paciente para determinar si podía recibir la segunda dosis de la VTV, pauta al año de vida. Se planificó la administración de la VTV después de realizar pruebas de alergia con la solución de la vacuna. Una vez que se observó que la prueba intraepidérmica con la solución de la VTV (1:1) (Priorix® de Glaxo Smith Kline) era negativa, se realizó una prueba intradérmica, la cual fue positiva y produjo una zona indurada de 5 x 5 mm. Por ello, se decidió administrar la vacuna de manera gradual. Se administró el total de los 0,5 ml de la vacuna en dosis de 0,01 ml, 0,04 ml, 0,10 ml, 0,15 ml y 0,20 ml cada 20 minutos. No se observó ninguna reacción tras la administración de la vacuna en cinco dosis.

## DISCUSIÓN

Las alergias al huevo y la leche de vaca son las alergias alimentarias más frecuentes en los niños.<sup>1</sup> Evitar el consumo de los alimentos que causan la reacción alérgica es la base del tratamiento de los pacientes con alergias alimentarias.<sup>6</sup> Se ha analizado la administración de vacunas que contienen huevo, en particular la VTV, a pacientes con alergia al huevo. En publicaciones previas, se recomendaba la realización de una prueba cutánea con la vacuna seguida de la vacunación con dosis en aumento.<sup>7</sup> Sin embargo, los estudios posteriores indicaban que la VTV es segura para los niños con alergia al huevo, y que la gelatina podría ser la causante de las reacciones.<sup>8-11</sup> Actualmente, la recomendación aceptada es que la VTV debe administrarse en una dosis única bajo supervisión médica.<sup>2,4,12</sup> No obstante, algunos pacientes tienen anafilaxia después de recibirla.<sup>4,13</sup> En el caso de nuestra paciente, con base en los antecedentes y los análisis de laboratorio, se consideró que el

huevo presente en la VTV podría haber causado la anafilaxia que tuvo después de la vacunación.

Hasta 2011, en Turquía, la VTV se administraba en dos dosis, a los 12 meses y a los 6 años de edad.<sup>14</sup> Luego, a partir de la inmigración de países vecinos hacia Turquía, se produjo un aumento de los casos de sarampión; por lo que se comenzó a administrar la vacuna a los 9 meses de vida. La vacuna se repite a los 12 meses ya que no brinda inmunidad suficiente. Nuestra paciente tuvo anafilaxia después de recibir la VTV a los 9 meses. El riesgo de recurrencia de la anafilaxia con la segunda dosis era una realidad debido a que el período entre ambas dosis era muy breve y la paciente no había desarrollado tolerancia. No obstante, se decidió administrar la segunda dosis de la VTV una vez considerado el riesgo de sarampión. Si bien la anafilaxia después de una vacunación previa es una contraindicación, también se consideró la recomendación de administrar la vacuna de manera gradual después de una prueba cutánea.<sup>15</sup> Sin embargo, no existe información detallada en las publicaciones. Por este motivo, se realizaron pruebas intraepidérmicas e intradérmicas con la solución de la VTV; el resultado de la prueba intradérmica fue positivo. Por consiguiente, se administró la vacuna en cinco dosis en total. No se observaron inconvenientes después de la vacunación.

Podría ocurrir anafilaxia después de la administración de la VTV en los pacientes con alergia al huevo, como en nuestra paciente. Por lo tanto, la vacuna debe administrarse en un centro donde sea posible tratar la anafilaxia y donde los pacientes puedan permanecer bajo observación después de recibirla. Si se produce anafilaxia, la provocación gradual podría ser una opción para la administración de dosis futuras. Se presenta este caso para destacar que la VTV podría administrarse en dosis divididas sin que se produzca una reacción, incluso en los pacientes con anafilaxia después de la vacunación. ■

## REFERENCIAS

1. Nwaru BI, Hickstein L, Panesar SS, Roberts G, et al. EAACI Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines Group. Prevalence of common food allergies in Europe: a systematic review and meta-analysis. *Allergy* 2014;69(8):992-1007.
2. American Academy of Pediatrics. Measles. En: Pickering L ed. Red Book. 2012. Report of The Committee on Infectious Disease. 29<sup>th</sup> ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics; 2012. Págs.489-500.
3. D'Souza RM, Campbell-Lloyd S, Isaacs D, Gold M, et al. Adverse events following immunisation associated with the 1998 Australian Measles Control Campaign. *Commun Dis Intell* 2000;24(2):27-33.

4. McLean HQ, Fiebelkorn AP, Temte JL, Wallace GS, Centers for Disease Control and Prevention. Prevention of measles, rubella, congenital rubella syndrome, and mumps, 2013: summary recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep* 2013;62(RR-04):1-34.
5. Fıncı F, Uysal P, Tuncel T, Arıkan Ayyıldız Z, et al. Yumurta allerjisi olan bir olguda kızamık-kızamıkçık-kabakulak aşısı sonrası anafilaksi (poster presentation p17) *Turk Pediatri Ars* 2010;45:175.
6. Sampson HA, Aceves S, Bock SA, James J, et al. Food allergy: a practice parameter update-2014. *J Allergy Clin Immunol* 2014;134(5):1016-25.e43.
7. Herman JJ, Radin R, Schneiderman R. Allergic reaction to measles (rubeola) vaccine in patients hypersensitive to egg protein. *J Pediatr* 1983;102(2):196-9.
8. Freigang B, Jadavji TP, Freigang DW. Lack of adverse reactions to measles, mumps, and rubella vaccine in egg-allergic children. *Ann Allergy* 1994;73(6):486-8.
9. James JM, Burks AW, Roberson PK, Sampson HA. Safe administration of the measles vaccine to children allergic to eggs. *N Engl J Med* 1995;332(19):1262-6.
10. Patja A, Mäkinen-Kiljunen S, Davidkin I, Paunio M, et al. Allergic reactions to measles-mumps-rubella vaccination. *Pediatrics* 2001;107(2):E27.
11. Cerecedo Carballo I, Dieguez Pastor MC, Bartolomé Zavala B, Sánchez Cano M, et al. Safety of measles-mumps-rubella vaccine (MMR) in patients allergic to eggs. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2007;35(3):105-9.
12. Khakoo GA, Lack G. Recommendations for using MMR vaccine in children allergic to eggs. *BMJ* 2000;320(7239):929-32.
13. Yavuz ST, Sahiner UM, Sekerel BE, Tuncer A, et al. Anaphylactic reactions to measles-mumps-rubella vaccine in three children with allergies to hen's egg and cow's milk. *Acta Paediatr* 2011;100(8):e94-6.
14. Sağlık Bakanlığı Temel Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü, Genişletilmiş Bağışıklama Programı Genelgesi: 13.03.2009/7941 [Acceso: 12 de diciembre de 2015]. Disponible en: [www.saglik.gov.tr](http://www.saglik.gov.tr)
15. National Advisory Committee on Immunization (NACI). Supplementary statement MMR vaccine and anaphylactic hypersensitivity to egg or egg-related antigens. *Can Commun Dis Rep* 1996;22(14):113-5.



# Successful administration of measles-rubella-mumps vaccine by graded challenge in a case with anaphylaxis after prior vaccination

Tuba Tuncel, M.D.<sup>a</sup>, Ozlem Sancakli, M.D.<sup>b</sup> and Ece Ozdogru, M.D.<sup>b</sup>

## ABSTRACT

Egg allergy is one of the most common food allergies during childhood along with cow's milk allergy. The measles-mumps-rubella (MMR) vaccine is included in the pediatric immunization schedule and contains egg protein. The currently accepted opinion is that the MMR vaccination should be done in a single dose under medical observation in patients with egg allergy. Although it is reported that the MMR vaccine is safe for that patients, there are some patients who developed anaphylaxis. Generally, the development of anaphylaxis after the previous vaccination is reported as a contraindication. We present a successful administration of MMR vaccine by gradually increased doses for a patient who developed anaphylaxis after the previous vaccination.

**Key words:** anaphylaxis, child, egg allergy, measles-mumps-rubella vaccine.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2017.eng.e89>

**To cite:** Tuncel T, Sancakli O, Ozdogru E. Successful administration of measles-rubella-mumps vaccine by graded challenge in a case with anaphylaxis after prior vaccination. *Arch Argent Pediatr* 2017;115(2):e89-e91.

## INTRODUCTION

Egg allergy is one of the most common food allergies during childhood along with cow's milk allergy.<sup>1</sup> The measles-mumps-rubella (MMR) vaccine is included in the pediatric immunization schedule and contains egg protein.<sup>2</sup> The vaccination with MMR has been proven to be safe and effective and anaphylactic reaction is rare.<sup>3,4</sup>

- a. Izmir Katip Celebi University Medical Faculty, Department of Pediatrics, Division of Pediatric Allergy and Immunology, Izmir Tepecik Training and Research Hospital, Department of Pediatrics. Izmir, Turkey.
- b. Izmir Tepecik Training and Research Hospital, Department of Pediatrics. Izmir, Turkey.

*E-mail address:*

Tuba Tuncel, M.D.: [ttuncel@yahoo.com.tr](mailto:ttuncel@yahoo.com.tr)

*Funding:* None.

*Conflict of interest:* None.

Received: 5-23-2016

Accepted: 10-11-2016

Although it is reported that the MMR vaccine is also safe for the patients with egg allergy, there are some patients who developed anaphylaxis after MMR vaccine<sup>5</sup>. Herein, we present a successful administration of MMR vaccine by gradually increased doses for a patient who developed anaphylaxis after vaccination with MMR.

## Case report

The patient was evaluated in her first visit to the allergy clinic at 9 months old. The patient's history showed that when she was 5 months old, she presented redness and swelling around the lips and itchy rashes on the eyes, face and body, wheezing and cough, after the consumption of a cow's milk containing formula. It was reported that after yoghurt and egg were given at different times, similar reactions were seen. She was evaluated by a pediatrician and a diet without egg and milk was advised, although no laboratory investigations were carried out. The family has withheld foods that contain milk and eggs, and experienced no trouble. When she was 9 months old, she was vaccinated with MMR vaccine and within 10 minutes she experienced redness, itches, wheezing and shortness of breath; she was given nebulized albuterol and epinephrine in the emergency room. The patient had been directed to our clinic by the emergency room doctor with a suspicion of food allergy and post-vaccination allergic reactions. During the visit, she had no complaint and her physical examination was normal. The complete blood count and blood biochemical analysis were normal. The reactions in the skin and the respiratory system in the patient's history caused by milk, egg and the MMR vaccine were evaluated as compatible with anaphylaxis. Skin prick test was performed and an induration of 3x3 mm with positive control, 5x5 mm with egg yolk, 7x7 mm with egg whites, and 5x5 mm with cow's milk was determined. Prick-to-prick test with gelatin was negative. The patient was diagnosed with cow's milk and egg allergy without challenge due to the anaphylaxis which has developed after the food intake and the history and laboratory findings complying

with food allergies. The patient was given a diet without any milk and eggs. The parents were taught how to read labels and also an epinephrin auto-injector was prescribed. When the patient reached 12 months, the skin prick tests were performed again and it was seen that the egg and milk sensitivity persisted. The patient was evaluated for the second dose of MMR which is for the 12<sup>th</sup> month of life. MMR vaccination was planned for the patient after the allergy tests with the vaccine solution. After the prick test performed with the MMR vaccine solution (1:1) (Priorix® Glaxo Smith Kline) was negative, an intradermal test was performed and it was positive with a 5x5 mm induration. Therewith, the vaccination was decided to be done with graded challenge. The total of 0.5 ml vaccine were administered as 0.01, 0.04, 0.10, 0.15 and 0.20 ml doses every 20 minutes. No reaction was seen in the patient following the five step vaccination.

## DISCUSSION

Cow's milk and egg allergies are the most common reasons of food allergies among children.<sup>1</sup> Avoidance of the foods that cause the allergic reaction is the base of the treatment in patients with food allergies.<sup>6</sup> The administration of egg containing vaccines particularly MMR to the patients with egg allergy has been discussed. In the earlier publications, it was advised that the skin test should be performed with the vaccine followed by the vaccination with the incremental doses.<sup>7</sup> However, later studies indicated that MMR vaccination is safe for children with egg allergy, and gelatin may be responsible for the reactions.<sup>8-11</sup> The currently accepted opinion is that the MMR vaccination should be done in a single dose under medical observation.<sup>2,4,12</sup> Nevertheless, there are patients who developed anaphylaxis following the MMR vaccine.<sup>4,13</sup> In our patient, based on detailed history and laboratory investigations, it is considered that the egg content of MMR may be responsible for the anaphylaxis after vaccination.

Until 2011, MMR vaccine was administrated at two doses as 12 months and 6 years old in Turkey.<sup>14</sup> Then, following the immigration from neighboring countries to Turkey, a rise in the measles cases was seen and the first dose of the vaccination pulled to the age of 9 months. The vaccination is repeated at 12 months because it does not provide enough immunity. In our case, anaphylaxis was developed after the MMR vaccine in the 9<sup>th</sup> month. The risk of recurrence

of the anaphylaxis with second dose was present due to the fact that the period between the two vaccinations was very short and tolerance was not developed. However, the second dose of MMR vaccination was decided when the risk of measles is considered. Although the development of anaphylaxis after the previous vaccination is reported as a contraindication, there was also a suggestion that the vaccination can be administered gradually after the skin test.<sup>15</sup> But there is no detailed information in the literature. For this purpose, prick and intradermal tests was performed with the MMR vaccine solution and the intradermal test was positive. Thereupon vaccination was carried out on five steps in total. There were not any problems presented after the vaccination.

Anaphylaxis may develop after the MMR vaccine in the cases with egg allergy as in our patient. Therefore, vaccination should be done in the center where the treatment of anaphylaxis can be carried out and the patients should be observed after the vaccination. If anaphylaxis develops, graded challenge may be an option for other doses. This case is presented in order to emphasize that the MMR vaccine could be administered in divided doses without any reaction even in the cases with anaphylaxis after the vaccination. ■

## REFERENCES

1. Nwaru BI, Hickstein L, Panesar SS, Roberts G, et al. EAACI Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines Group. Prevalence of common food allergies in Europe: a systematic review and meta-analysis. *Allergy* 2014;69(8):992-1007.
2. American Academy of Pediatrics. Measles. In: Pickering L ed. Red Book. 2012. Report of The Committee on Infectious Disease. 29<sup>th</sup> ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics, 2012.P.489-500.
3. D'Souza RM, Campbell-Lloyd S, Isaacs D, Gold M, et al. Adverse events following immunisation associated with the 1998 Australian Measles Control Campaign. *Commun Dis Intell* 2000;24(2):27-33.
4. McLean HQ, Fiebelkorn AP, Temte JL, Wallace GS, Centers for Disease Control and Prevention. Prevention of measles, rubella, congenital rubella syndrome, and mumps, 2013: summary recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep* 2013;62(RR-04):1-34.
5. Fıncı F, Uysal P, Tuncel T, Arıkan Ayyıldız Z, et al. Yumurta allerjisi olan bir olguda kızamık-kızamıkçık-kabakulak a ısı sonrası anafilaksi (poster presentation p17) *Turk Pediatri Ars* 2010;45:175.
6. Sampson HA, Aceves S, Bock SA, James J, et al. Food allergy: a practice parameter update-2014. *J Allergy Clin Immunol* 2014;134(5):1016-25.e43.
7. Herman JJ, Radin R, Schneiderman R. Allergic reaction to measles (rubeola) vaccine in patients hypersensitive to egg protein. *J Pediatr* 1983;102(2):196-9.
8. Freigang B, Jadavji TP, Freigang DW. Lack of adverse

- reactions to measles, mumps, and rubella vaccine in egg-allergic children. *Ann Allergy* 1994;73(6):486-8.
9. James JM, Burks AW, Roberson PK, Sampson HA. Safe administration of the measles vaccine to children allergic to eggs. *N Engl J Med* 1995;332(19):1262-6.
  10. Patja A, Mäkinen-Kiljunen S, Davidkin I, Paunio M, et al. Allergic reactions to measles-mumps-rubella vaccination. *Pediatrics* 2001;107(2):E27.
  11. Cerecedo Carballo I, Dieguez Pastor MC, Bartolomé Zavala B, Sánchez Cano M, et al. Safety of measles-mumps-rubella vaccine (MMR) in patients allergic to eggs. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2007;35(3):105-9.
  12. Khakoo GA, Lack G. Recommendations for using MMR vaccine in children allergic to eggs. *BMJ* 2000;320(7239):929-32.
  13. Yavuz ST, Sahiner UM, Sekerel BE, Tuncer A, et al. Anaphylactic reactions to measles-mumps-rubella vaccine in three children with allergies to hen's egg and cow's milk. *Acta Paediatr* 2011;100(8):e94-6.
  14. Sağlık Bakanlığı Temel Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü, Genişletilmiş Bağışıklama Programı Genelgesi: 13.03.2009/7941 [Accessed on: December 12, 2015 ] Available in: <https://www.saglik.gov.tr>
  15. National Advisory Committee on Immunization (NACI). Supplementary statement MMR vaccine and anaphylactic hypersensitivity to egg or egg-related antigens. *Can Commun Dis Rep* 1996;22(14):113-5.

# Infección mortal por *Clostridium perfringens* con hemólisis tras quimioterapia en un adolescente

*A fatal Clostridium perfringens infection with hemolysis after chemotherapy in an adolescent*

Dr. Musa G. Kukul<sup>a</sup>, Dra. Kısmet Ciki<sup>a</sup>, Dra. Eda Karadag-Oncel<sup>b</sup>, Dr. Ali B. Cengiz<sup>b</sup>, Dr. Baris Kuskonmaz<sup>c</sup>, Dra. Betul Tavil<sup>c</sup> y Dr. Selman Kesici<sup>d</sup>

## RESUMEN

La gangrena gaseosa, o mionecrosis clostridial, es una de las enfermedades infecciosas más graves, y se caracteriza por la rápida y progresiva destrucción de los tejidos blandos profundos y la producción de gas dentro de los tejidos. Presentamos un caso de gangrena gaseosa espontánea mortal causada por *Clostridium perfringens* en un paciente con leucemia linfocítica aguda durante la fase de quimioterapia de inducción de la remisión.

**Palabras clave:** gangrena gaseosa, niño, niña, hemólisis.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2017.e92>

Texto completo en inglés:

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2017.eng.e92>

**Cómo citar:** Kukul MG, Ciki K, Karadag-Oncel E, et al. Infección mortal por *Clostridium perfringens* con hemólisis tras quimioterapia en un adolescente. *Arch Argent Pediatr* 2017;115(2):e92-e95.

## INTRODUCCIÓN

El género *Clostridium* está formado por bacilos grampositivos formadores de esporas, responsables del 10% de las infecciones por anaerobios con una amplia variedad de focos infecciosos. Se han descrito varias

especies (*C. perfringens*, *C. novyi*, *C. septicum*, *C. bifermentans*, *C. sordellii*, etc.), entre las cuales la *C. perfringens* se ha identificado como la causa más frecuente de gangrena gaseosa.<sup>1,2</sup>

Las especies de *Clostridium* están presentes en la microflora intestinal y vaginal habituales, y en el suelo. La gran mayoría de las infecciones por clostridios son de origen endógeno. Incluso aquellas que resultan de traumatismos y contaminación de una herida con organismos extraños normalmente involucran a la especie *C. perfringens* u otras provenientes de la microflora endógena, en especial del intestino.<sup>1,3</sup>

Algunas infecciones por *C. perfringens* son celulitis, fascitis necrosante y mionecrosis grave (gangrena gaseosa). La mionecrosis por *Clostridium* puede ocurrir en ausencia de una herida traumática, lo que se denomina mionecrosis espontánea, y es causada por la diseminación bacteriémica de *C. perfringens* o de *C. septicum* en el músculo. En la mionecrosis espontánea, la fuente de bacterias es, en general, el intestino, y los factores habituales de predisposición son las lesiones en la mucosa de los intestinos o las úlceras producidas por la quimioterapia citotóxica.<sup>1-3</sup>

La mionecrosis por *Clostridium* es poco frecuente, y la tasa de mortalidad alcanza el 90% con tratamiento precoz e intensivo, especialmente en los pacientes que presentan neoplasias subyacentes, inmunosupresión y neutropenia.<sup>1,4</sup> El pronóstico de supervivencia está estrechamente relacionado con la gravedad de la enfermedad y el enfoque terapéutico inmediato. Si el tratamiento quirúrgico se demora, la muerte es inevitable.<sup>1,2</sup> Presentamos un caso mortal de mionecrosis por *Clostridium* con hemólisis tras infección por *C. perfringens* en un adolescente con leucemia linfocítica aguda (LLA).

## Caso clínico

Un joven de 17 años ingresó con agotamiento y epistaxis espontánea. La exploración

- Departamento de Pediatría, Facultad de Medicina, Universidad Hacettepe. Turquía.
- Departamento de Pediatría, División de Enfermedades Pediátricas Infecciosas, Facultad de Medicina, Universidad Hacettepe. Turquía.
- Departamento de Pediatría, Hematología Pediátrica, Facultad de Medicina, Universidad Hacettepe. Turquía.
- Departamento de Pediatría, Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos, Facultad de Medicina, Universidad Hacettepe. Turquía.

### Correspondencia:

Dra. Eda Karadag-Oncel: [dredakaradag@gmail.com](mailto:dredakaradag@gmail.com)

**Financiamiento:** Ninguno.

**Conflicto de intereses:** Ninguno que declarar.

Recibido: 28-6-2016

Aceptado: 20-10-2016

física reveló hepatoesplenomegalia, y sus resultados de laboratorio mostraron anemia moderada, hiperleucocitosis y trombocitopenia (hemoglobina: 10,6 g/dl, fórmula leucocítica: 404 900/mm<sup>3</sup> y trombocitos: 52 000/mm<sup>3</sup>). La biopsia de médula ósea reveló LLA; se requirieron dos leucocitaféresis y se inició la quimioterapia.

El día 11 de la quimioterapia, el joven comenzó a sentir un dolor abdominal intenso y, poco después, se quejó de dolor en las piernas, en la cara dorsal del muslo. La palpación en el abdomen le producía dolor y las extremidades inferiores estaban edematosas y extremadamente sensibles; sin embargo, el pulso podía palparse y no había crepitación, cambio de color ni eritema. Los análisis de laboratorio mostraron pancitopenia, y los resultados del análisis bioquímico de la sangre fueron normales. No había signos de infección, como fiebre, ni aumento de la proteína C reactiva. La ecografía abdominal fue normal, sin resultados específicos que sugirieran enterocolitis neutropénica ni otra patología abdominal.

El dolor persistió durante 6 horas, y luego el paciente mostró alteraciones del estado mental y poco a poco dejó de responder. La exploración física era indicativa de choque, extremidades frías y pálidas, y pulso filiforme. Después de obtener cultivos de sangre se inició tratamiento empírico con meropenem y vancomicina. Se lo intubó, se le administró de inmediato líquido intravenoso y un cardiotónico, y se lo transfirió a la unidad de cuidados intensivos. Se observó

crepitación en la pierna derecha, en la parte dorsolateral del muslo. Ante la posibilidad de que hubiera una fascitis necrosante y gangrena gaseosa, se añadió clindamicina. Los resultados de laboratorio revelaron pancitopenia y avance de la anemia, lo que sugirió una hemólisis masiva (hemoglobina: 2,8 g/dl, fórmula leucocitaria: 600/mm<sup>3</sup> y trombocitos: 16 000/mm<sup>3</sup>). Se le hicieron transfusiones de hemoderivados. Los resultados radiológicos mostraron grandes cantidades de gas subcutáneo e intramuscular (Figura 1), y se consultó a un cirujano ortopédico.

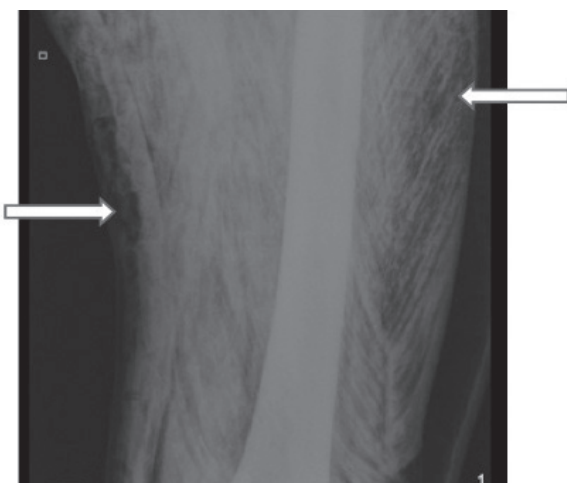
En cuestión de minutos, hizo un paro cardíaco. Se aplicó reanimación cardiopulmonar sin éxito, y el paciente murió. Los resultados de los cultivos estuvieron después de su muerte. En un hemocultivo para aerobios se aisló *Escherichia coli*, mientras que el cultivo obtenido en condiciones anaeróbicas por aspiración de líquidos del músculo cuadrado reveló *C. perfringens*.

## DISCUSIÓN

*Clostridium perfringens* es un bacilo anaerobio grampositivo que se encuentra en el suelo y en la flora habitual de la piel y los intestinos. Rara vez es causa de bacteriemia y sepsis. Las esporas de clostridio se adquieren por traumatismos o heridas quirúrgicas. *C. perfringens* es la causa principal de gangrena gaseosa después de un traumatismo.<sup>2</sup> *C. septicum* es la causa habitual de gangrena gaseosa espontánea, que ocurre en huéspedes inmunodeprimidos, en especial en pacientes que están recibiendo quimioterapia. Además de los pacientes con neutropenia adquirida, también están en situación de riesgo los pacientes con neutropenia cíclica y congénita, especialmente como consecuencia de un foco abdominal, con un riesgo aun mayor si hay alteraciones en la barrera mucosa.<sup>2</sup>

En nuestro caso, la fuente probable de la infección por *C. perfringens* es el tubo digestivo, con posibles filtraciones en la mucosa del intestino, lo que permitió la rápida diseminación en el torrente sanguíneo. Hasta la fecha, varios casos han abordado el aparato digestivo como fuente de infección. En muchos informes, la inmunodeficiencia generada por la quimioterapia intensa aparece como la más notable. Los efectos citotóxicos de los antineoplásicos en el aparato digestivo crean un portal de entrada al torrente sanguíneo. La penetración bacteriana a través de la barrera mucosa deficiente durante la neutropenia origina una cantidad importante de infecciones en el torrente sanguíneo.

FIGURA 1. Radiografía del muslo de un niño con gangrena gaseosa y grandes cantidades de gas subcutáneo e intramuscular (flechas)





Las infecciones por *C. perfringens* se asocian con una amplia variedad de enfermedades, desde gastroenteritis autolimitada hasta gangrena gaseosa potencialmente mortal. La mionecrosis clostridial, conocida también como gangrena gaseosa, es una enfermedad rara y devastadora que requiere antibioticoterapia y desbridamiento quirúrgico urgentes. El desbridamiento quirúrgico precoz es fundamental, dado que las concentraciones de los antibióticos no alcanzan los valores óptimos dentro del tejido necrótico. Los tratamientos estándar son la penicilina y la clindamicina.<sup>1</sup>

Hasta donde sabemos, solo se notificaron cuatro casos de gangrena gaseosa debida a infección por *C. perfringens* en el grupo etario pediátrico: tres de los pacientes sufrían de leucemia linfocítica aguda, como en el caso de nuestro paciente, y el otro padecía linfoma no hodgkiniano.<sup>3-5</sup> En la *Tabla 1*, se muestran los hallazgos clínicos y el desenlace de cada uno de estos pacientes.

Dado que a menudo el diagnóstico se demora, la gangrena gaseosa espontánea conlleva una alta mortalidad. Antes de que los médicos puedan reconocerla, con frecuencia el cuadro clínico ha avanzado a un estadio tal que la bacteriemia y la septicemia ya se han desarrollado. En presencia de dolor abdominal intenso o dolor en las extremidades sin causa específica en pacientes inmunosuprimidos, una tomografía computarizada puede resultar útil para hacer un diagnóstico precoz de la gangrena gaseosa.<sup>5</sup> En nuestro caso, los signos de dolor abdominal y dolor de extremidades inferiores con los que se presentó el paciente fueron seguidos de inmediato por descompensación hemodinámica. Se administró el tratamiento indicado con antibióticos; sin embargo, dado el rápido deterioro de su estado, no pudo realizarse una intervención quirúrgica.

En nuestro paciente, el aislamiento de *E. coli* en el hemocultivo para aerobios también se

Tabla 1. Resumen de los casos de gangrena gaseosa espontánea por *Clostridium perfringens* en el grupo etario de pediatría

Referencias	Minutti et al. <sup>3</sup>	Temple et al. <sup>4</sup>	Temple et al. <sup>4</sup>	Dontchos et al. <sup>5</sup>	Nuestro caso
Edad en años/sexo	7/M	16/M	18/M	14/F	17/M
Enfermedad preexistente	LLA (durante la inducción de la remisión)	LLA (durante la quimioterapia de inducción tras la primera recaída)	LNH (después de la quimioterapia de reinducción tras la primera recaída)	LLA (durante la inducción de la remisión)	LLA (durante la inducción de la remisión)
Síntomas	Dolor en las piernas	Dolor en los muslos	Fiebre neutropénica y dolor en las pantorrillas	Dolor en las piernas y caderas	Dolor abdominal, dolor en las piernas
Exploración física con anomalías al momento del ingreso	Fiebre baja	Sensibilidad, tumefacción y crepitación en los muslos	Sensibilidad y tumefacción en los muslos	Sensibilidad y tumefacción en los muslos	Sensibilidad y tumefacción en los muslos
Hemólisis concomitante	No	No	No	No	Sí
Antibióticos administrados	Cefazolina, ceftazidima, gentamicina (para la fiebre neutropénica), luego se agregaron piperacilina y clindamicina	Cefepime, clindamicina, gentamicina	Cefepime, clindamicina, gentamicina	Ceftazidima, gentamicina	Meropenem, clindamicina, vancomicina
Cirugía	Durante el desbridamiento.	Desarticulación de la cadera izquierda	Amputación por encima de la rodilla	Desbridamiento extenso seguido de amputación bilateral por encima de la rodilla	No pudo hacerse debido a la situación hemodinámica
Desenlace	Murió en el término de las primeras horas	Murió, 18 horas después	Sobrevivió	Sobrevivió	Murió, 6 horas después

M: masculino; F: femenino; LLA: leucemia linfocítica aguda; LNH: linfoma no hodgkiniano.

consideró coinfección con *C. perfringens*; estos microorganismos provienen de la flora intestinal como consecuencia de una barrera mucosa deficiente que permite su filtración.

Según los informes, la mortalidad por bacteriemia causada por *C. perfringens* es del 54% en el grupo etario pediátrico.<sup>6</sup> En un estudio en el que participaron 40 pacientes adultos, la tasa de mortalidad y la mediana del tiempo transcurrido hasta su muerte fueron del 80% al cabo de 8 horas cuando había hemólisis.<sup>7</sup> En otro estudio realizado en 50 pacientes, se informó una tasa de mortalidad del 74%, mientras que la mediana del tiempo transcurrido hasta la muerte fue de 9,7 horas en los casos de septicemia por *C. perfringens* complicada con hemólisis.<sup>8</sup> La hemólisis masiva intravascular es una complicación muy conocida que se presenta en el 15% de los casos de bacteriemia por *C. perfringens*, y se informa una mortalidad del 90% en el grupo etario pediátrico.<sup>9</sup> La toxina alfa (fosfolipasa C) rompe la membrana de los eritrocitos hidrolizando la esfingomielina y la lecitina. También lisa leucocitos, plaquetas, células endoteliales y las membranas plasmáticas de las células musculares.<sup>6,9</sup> Tiene un rol importante en la hemólisis asociada con *C. perfringens*. En nuestro paciente, la bacteriemia inducida por *C. perfringens* posiblemente haya resultado en una hemólisis masiva intravascular, y el nivel de hemoglobina disminuyó con rapidez. Se hicieron transfusiones intensivas y se administró tratamiento con cardiotónicos. Lamentablemente, su estado empeoró y el paciente murió después de un paro cardíaco, sin responder a los protocolos de reanimación cardiopulmonar avanzada.

En el caso de pacientes neutropénicos con dolores muy intensos sin explicación, debe tenerse presente el diagnóstico de gangrena gaseosa. Incluso con un diagnóstico y tratamiento precoces, quizás no pueda evitarse su morbimortalidad. La alta tasa de mortalidad se debe en parte a la hemólisis masiva intravascular que acompaña el cuadro, que es una complicación poco frecuente pero claramente descrita de septicemia por *C. perfringens* y es el probable desencadenante de la descompensación hemodinámica aguda. ■

## REFERENCIAS

1. Bryant AE, Stevens DL. Clostridial myonecrosis: new insights in pathogenesis and management. *Curr Infect Dis Rep* 2010;12(5):383-91.
2. Stevens DL, Aldape MJ, Bryant AE. Life-threatening clostridial infections. *Anaerobe* 2012;18(2):254-9.
3. Minutti CZ, Immergluck LC, Schmidt ML. Spontaneous gas gangrene due to *Clostridium perfringens*. *Clin Infect Dis* 1999;28(1):159-60.
4. Temple AM, Thomas NJ. Gas gangrene secondary to *Clostridium perfringens* in pediatric oncology patients. *Pediatr Emerg Care* 2004;20(7):457-9.
5. Dontchos BN, Ricca R, Meehan JJ, Swanson JO. Spontaneous *Clostridium perfringens* myonecrosis: Case report, radiologic findings, and literature review. *Radiol Case Rep* 2015;8(3):806.
6. Stevens DL, Bryant AE. The role of clostridial toxins in the pathogenesis of gas gangrene. *Clin Infect Dis* 2002;35(Suppl1): S93-100.
7. van Bunderen CC, Bomers MK, Wesdorp E, Peerbooms P, et al. *Clostridium perfringens* septicaemia with massive intravascular haemolysis: a case report and review of the literature. *Neth J Med* 2010;68(9):343-6.
8. Simon TG, Bradley J, Jones A, Carino G. Massive intravascular hemolysis from *Clostridium perfringens* septicemia: a review. *J Intensive Care Med* 2014;29(6):327-33.
9. Caya JG, Truant AL. Clostridial bacteremia in the non-infant pediatric population: a report of two cases and review of the literature. *Pediatr Infect Dis J* 1999;18(3):291-8.

# A fatal *Clostridium perfringens* infection with hemolysis after chemotherapy in an adolescent

Musa G. Kukul, M.D.<sup>a</sup>, Kismet Ciki, M.D.<sup>a</sup>, Eda Karadag-Oncel, M.D.<sup>b</sup>, Ali B. Cengiz, M.D.<sup>b</sup>, Baris Kuskonmaz, M.D.<sup>c</sup>, Betul Tavil, M.D.<sup>c</sup> and Selman Kesici, M.D.<sup>d</sup>

## ABSTRACT

Gas gangrene, clostridial myonecrosis, is one of the most serious infectious diseases, characterized by rapidly progressive destruction of deep soft tissues and production of gas within the tissues. We presented a case of fatal spontaneous gas gangrene due to *Clostridium perfringens* in a patient with acute lymphoblastic leukemia during remission induction chemotherapy phase.

**Key words:** gas gangrene, child, hemolysis.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2017.eng.e92>

**To cite:** Kukul MG, Ciki K, Karadag-Oncel E, et al. A fatal *Clostridium perfringens* infection with hemolysis after chemotherapy in an adolescent. *Arch Argent Pediatr* 2017;115(2):e92-e95.

## INTRODUCTION

Clostridia species are gram-positive spore-forming bacilli that give rise to 10% of anaerobic infections with a wide range of clinical sites. Several species have been described (*C. perfringens*, *C. novyi*, *C. septicum*, *C. bifermentans*, *C. sordellii*, etc.), among which *C. perfringens* has been reported to be the most frequent cause of gas gangrene.<sup>1,2</sup>

Clostridia species are members of normal intestinal and vaginal flora, and are ubiquitous in soil. The vast majority of clostridial infections are of endogenous origin. Even those secondary to trauma and contamination of a wound with foreign bodies usually involve *C. perfringens* or other clostridia from the endogenous flora, mainly the intestinal tract.<sup>1,3</sup>

The spectrum of *C. perfringens* infection includes cellulitis, necrotizing fasciitis, and severe myonecrosis (gas gangrene). Clostridial myonecrosis may occur in the absence of a traumatic wound, so-called spontaneous myonecrosis, and is caused by bacteremic seeding of muscle with either *C. perfringens* or *C. septicum*. In spontaneous myonecrosis, the source of the bacteria typically is the intestines, and the common predisposing factors are mucosal damages of the intestines or ulcerations produced by cytotoxic chemotherapy.<sup>1,3</sup>

*Clostridium* myonecrosis is uncommon and mortality rate is up to 90% with early and aggressive treatment, especially in patients with an underlying malignancy, immunosuppression, and neutropenia.<sup>1,4</sup> The prognosis for survival bound up with the disease severity and immediate therapeutic approach. Death is inevitable if surgical treatment is delayed.<sup>1,2</sup> We present a fatal case of clostridial myonecrosis with hemolysis secondary to *C. perfringens* in an adolescent with acute lymphoblastic leukemia (ALL).

## CASE REPORT

A 17-year-old boy admitted with complaints of fatigue and spontaneous epistaxis. Physical examination revealed hepatosplenomegaly and his laboratory results demonstrated moderate anemia, hyper leukocytosis and thrombocytopenia (hemoglobin 10.6 g/dl, WBC 404900/mm<sup>3</sup> and platelets 52000/mm<sup>3</sup>). A bone marrow biopsy revealed ALL; leukapheresis was required two times, and chemotherapy was started.

On day 11 of chemotherapy, he began to suffer from severe abdominal pain, shortly after he complained of leg pain in the dorsal thigh. His abdomen was tender on examination

- Department of Pediatrics, Faculty of Medicine, Hacettepe University.
- Department of Pediatrics, Division of Pediatric Infectious Diseases, Faculty of Medicine, Hacettepe University.
- Department of Pediatrics, Pediatric Hematology, Faculty of Medicine, Hacettepe University.
- Department of Pediatrics, Pediatric Intensive Care Unit, Faculty of Medicine, Hacettepe University.

*E-mail address:*

Eda Karadag-Oncel, M.D.: [dredakaradag@gmail.com](mailto:dredakaradag@gmail.com)

*Funding:* None.

*Conflict of interest:* None.

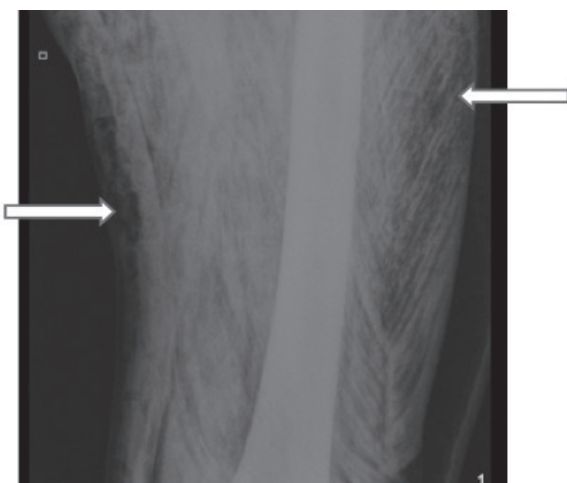
Received: 6-28-2016

Accepted: 10-20-2016

and lower extremities were edematous and exquisitely tender; however, his pulses were palpable; crepitus, discoloration or erythema were not present. Laboratory examinations showed pancytopenia, with normal blood chemistry. There were neither infection signs, including fever, nor increased C-reactive protein. Abdominal ultrasonography was normal, with no specific finding suggesting neutropenic enterocolitis or any other abdominal pathology.

The pain persisted 6 hours and then the patient exhibited altered mental status and became progressively unresponsive. Physical examination was consistent with shock, with cold and pale extremities and filiform pulses. After blood cultures were obtained, empirical therapy with meropenem and vancomycin was started. He was intubated, intravenous fluid and positive inotropic medication were started immediately and transferred to the intensive care unit. Crepitation was noted in its right leg in the dorsolateral part of the thigh. Considering the possibility of necrotizing fasciitis and gas gangrene, clindamycin was added. Laboratory examination revealed pancytopenia and progression of anemia suggesting a massive hemolysis (hemoglobin 2.8 g/dl, white blood cell count 600/mm<sup>3</sup> and platelet count 16000/mm<sup>3</sup>) and blood product transfusions were made.

FIGURE 1. Thigh radiograph of a child with gas gangrene and large amounts of subcutaneous and intramuscular gas are noted and showed with arrows



Radiological findings showed large amounts of subcutaneous and intramuscular gas (Figure 1) while orthopedic surgeon was consulted.

Cardiac arrest occurred within minutes. Cardiopulmonary resuscitation was unsuccessful and the patient died. After his death, the results of cultures came out. *Escherichia coli* was isolated at aerobic blood culture while culture obtained in an anaerobic manner by fluid aspiration from the quadratus muscle demonstrated *C. perfringens*.

## DISCUSSION

*Clostridium perfringens* is an anaerobic gram positive bacillus found in soil and in the normal flora of skin and intestines. *Clostridium perfringens* is an unusual cause of bacteremia and sepsis. Clostridial spores mainly acquired via trauma or surgical wounds. *C. perfringens* is the major cause when gas gangrene occurs after trauma.<sup>2</sup> *C. septicum* is the typical cause of spontaneous gas gangrene, which occurs in immunocompromised hosts, especially in patients receiving chemotherapy. Besides acquired neutropenia, cyclic and congenital neutropenia patients are also at risk, especially due to abdominal focus with increased risk if mucosal barrier is impaired.<sup>2</sup>

The likely source of *C. perfringens* infection in our case is the gastrointestinal tract, possible mucosal leakage at intestines, leading rapid spread to the blood stream. To date, several cases have addressed the gastrointestinal system as source of infection. In many reports, immunodeficiency secondary to aggressive chemotherapy appears to be most remarkable. Cytotoxic effects of chemotherapeutic agents on the gastrointestinal system cause a portal of entry into the blood stream. A relevant number of bloodstream infections are originated from bacterial penetration of the impaired mucosal barrier during neutropenia.

*C. perfringens* infections have a wide range of diseases, from self-limited gastroenteritis to a life-threatening gas gangrene. Clostridial myonecrosis, also known as gas gangrene, is a rare and devastating illness. Antibiotic therapy and surgical debridement should be immediately performed. Early surgical debridement is of critical value as concentrations of antibiotics do not reach optimal values within necrotic tissue. Penicillin and clindamycin are the standard therapies.<sup>1</sup>

To the best of our knowledge, there are only four cases of spontaneous gas gangrene reported due to *C. perfringens* in pediatric age group, three

suffering from acute lymphoblastic leukemia, like our case, and one with non-Hodgkin lymphoma.<sup>3-5</sup> Clinical findings and outcomes of these patients were shown in *Table 1*.

As the diagnosis is often delayed, spontaneous gas gangrene has high mortality. Before physicians can recognize it, the clinic has often progressed to such a late stage that bacteremia and sepsis have already developed. In the presence of severe abdominal pain or extremity pain with undefined cause in immunosuppressed patients, computed tomography can be useful to early determine gas gangrene.<sup>5</sup> Presenting signs in our case were abdominal and leg pain, and were immediately followed by hemodynamic decompensation. Appropriate antibiotic treatment was given; however, surgical intervention could not have performed due to a very rapid deterioration of his status.

In our patient, isolation of *E. coli* at aerobic blood culture was also considered coinfection with *C. perfringens*; these microorganisms

come from the intestinal flora because of the impaired mucosal barrier and mucosal leakage of organisms.

Mortality of *C. perfringens* bacteremia is reported to be 54% in pediatric age group.<sup>6</sup> In a study including 40 adult patients, mortality rate and median time to death is reported to be 80% at 8 hours when hemolysis is present.<sup>7</sup> In another study, including 50 adult patients, mortality rate is reported to be 74% while median time to death was 9.7 hours in *C. perfringens* sepsis complicated with hemolysis.<sup>8</sup> Massive intravascular hemolysis is a well-known complication occurring 15% of all *C. perfringens* bacteremia and mortality is reported to be 90% in pediatric age group.<sup>9</sup> The alfa toxin (phospholipase C), disrupt red cell membrane by hydrolyzing sphingomyelin and lecithin. It also lyses white blood cells, platelets, endothelial cells, and the plasma membranes of muscle cells.<sup>6,9</sup> It plays an important role in hemolysis associated with *C. perfringens*. In our patient, *C. perfringens* bacteremia possibly resulted in

TABLE 1. Summary of spontaneous gas gangrene cases caused by *Clostridium perfringens* at the pediatric age group

References	Minutti et al. <sup>3</sup>	Temple et al. <sup>4</sup>	Temple et al. <sup>4</sup>	Dontchos et al. <sup>5</sup>	Our case
Age in years/gender	7/M	16/M	18/M	14/F	17/M
Underlying disease	ALL (during remission induction)	ALL (during induction chemotherapy after first relapse)	NHL (after reinduction chemotherapy after first relapse)	ALL (during remission induction)	ALL (during remission induction)
Presenting symptoms	Leg pain	Thigh pain	Neutropenic fever and calf pain	Leg and hip pain	Abdominal pain, leg pain
Abnormal finding on physical examination at admission	Low grade fever	Tenderness and swelling at the thigh, crepitus at thigh	Tenderness and swelling at thigh	Tenderness and swelling at thigh	Tenderness and swelling at thigh
Concomitant hemolysis	No	No	No	No	Yes
Antibiotics given	Cefazolin, ceftazidime, gentamicine (for neutropenic fever), later piperacillin and clindamycin added	Cefepime, clindamycin, gentamicin	Cefepime, clindamycin, gentamicin	Ceftazidime, gentamicin	Meropenem, clindamycin, vancomycin
Surgery	During debridement, died	Left hip disarticulation	Above-the-knee amputation	Extensive debridement followed by bilateral above-the-knee amputation	Could not be attempted due to hemodynamic status
Outcome	Died, within the first couple of hours	Died, 18 <sup>th</sup> hour	Survived	Survived	Died, 6 <sup>th</sup> hour

M, male; F, female; ALL, acute lymphoblastic leukemia; NHL, nonhodgkin lymphoma.



massive intravascular hemolysis and hemoglobin level rapidly decreased. Aggressive transfusions and positive inotropic treatments were executed; unfortunately his condition deteriorated and he died after cardiac arrest unresponsive to advanced life support protocols.

For neutropenic patients with unexplained excruciating pain, diagnosis of gas gangrene infection should be kept in mind. Even with early diagnosis and treatment, morbidity and mortality may not be prevented. High level of mortality rate is partly a result of accompanying massive intravascular hemolysis, which is a rare but well described complication of *C. perfringens* sepsis, probably triggering the acute hemodynamic decompensation. ■

## REFERENCES

1. Bryant AE, Stevens DL. Clostridial myonecrosis: new insights in pathogenesis and management. *Curr Infect Dis Rep* 2010;12(5):383-91.
2. Stevens DL, Aldape MJ, Bryant AE. Life-threatening clostridial infections. *Anaerobe* 2012;18(2):254-9.
3. Minutti CZ, Immergluck LC, Schmidt ML. Spontaneous gas gangrene due to *Clostridium perfringens*. *Clin Infect Dis* 1999;28(1):159-60.
4. Temple AM, Thomas NJ. Gas gangrene secondary to *Clostridium perfringens* in pediatric oncology patients. *Pediatr Emerg Care* 2004;20(7):457-9.
5. Dontchos BN, Ricca R, Meehan JJ, Swanson JO. Spontaneous *Clostridium perfringens* myonecrosis: Case report, radiologic findings, and literature review. *Radiol Case Rep* 2015;8(3):806.
6. Stevens DL, Bryant AE. The role of clostridial toxins in the pathogenesis of gas gangrene. *Clin Infect Dis* 2002;35(Suppl 1):S93-100.
7. van Bunderen CC, Bomers MK, Wesdorp E, Peerbooms P, et al. *Clostridium perfringens* septicaemia with massive intravascular haemolysis: a case report and review of the literature. *Neth J Med* 2010;68(9):343-6.
8. Simon TG, Bradley J, Jones A, Carino G. Massive intravascular hemolysis from *Clostridium perfringens* septicemia: a review. *J Intensive Care Med* 2014;29(6):327-33.
9. Caya JG, Truant AL. Clostridial bacteremia in the non-infant pediatric population: a report of two cases and review of the literature. *Pediatr Infect Dis J* 1999;18(3):291-8.

# Dolor abdominal como presentación por intoxicación por plomo. Caso clínico

*Abdominal pain as a presentation by lead poisoning. Case report*

Dr. Daniel M. Mottier<sup>a</sup> y Dra. Elda Cargnel<sup>b</sup>

## RESUMEN

La intoxicación aguda por plomo no es una patología que con frecuencia vemos en el consultorio de pediatría. Los síntomas por intoxicación por plomo pueden ser digestivos o neurológicos, y, muchas veces, se puede confundir con otras patologías. De ahí, la importancia de tener presente y pensar en esta patología y, ante la alta sospecha, pedir estudios complementarios que confirmen la intoxicación por plomo. Este es el caso de un niño de 9 años, que consulta por dolor abdominal agudo acompañado de vómitos. Luego de realizar un minucioso examen físico y una detallada anamnesis, se tiene una alta sospecha diagnóstica de intoxicación "aguda" por plomo, motivo por el cual se interna. Después de tomar una muestra venosa para confirmar el nivel de plomo, se realiza un tratamiento con quelante, bajo la supervisión de un especialista en toxicología.

**Palabras clave:** intoxicación por plomo, quelantes, pediatría.

## ABSTRACT

Acute lead poisoning is not a common pathology seen in the pediatrician's office. Lead poisoning symptoms can be digestive or neurological, and they can be confused with other pathologies. That is the reason why it should be considered and, in case of doubt, complementary studies to confirm lead poisoning should be requested.

This is the case of a nine-year-old child that comes to the office with a strong abdominal pain and vomiting, and after a close physical examination and a detailed anamnesis, a suspicious diagnosis of "acute" lead poisoning is obtained. Therefore, the infant is hospitalized, and after taking a venous sampling to confirm the lead level, a chelation therapy is performed under the toxicology expert's supervision.

**Key words:** lead poisoning, chelating agents, pediatrics.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2017.e96>

**Cómo citar:** Mottier D, Cargnel E. Dolor abdominal como presentación por intoxicación por plomo. Caso clínico. *Arch Argent Pediatr* 2017; 115(2):e96-e98.

a. Servicio de Pediatría, Hospital Complejidad VI Cutral Có, Plaza Huincul.

b. Unidad de Toxicología, Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez, Ciudad Autónoma de Buenos Aires.

## Correspondencia:

Dr. Daniel M. Mottier, [danielmottier@yahoo.com.ar](mailto:danielmottier@yahoo.com.ar)

**Financiamiento:** Ninguno.

**Conflicto de intereses:** Ninguno que declarar.

Recibido: 4-8-2016

Aceptado: 9-11-2016

## INTRODUCCIÓN

La intoxicación por plomo fue descrita a lo largo del tiempo con distintos términos, como "gota por plomo", "enfermedad del minero", "saturnismo", entre otros.<sup>1</sup> El plomo (Pb) ha sido usado por los humanos, por lo menos, desde hace 7000 años para diversos propósitos, debido a que es fácil de extraer y trabajar, pero también es un metal pesado muy dispersable.<sup>2</sup> Se difundió mucho durante la Revolución Industrial y su empleo se generalizó en distintas actividades, lo que generó una contaminación masiva y profunda a nivel ambiental.

Las fuentes de exposición son múltiples y variadas; existen cientos de productos que contienen plomo, como pilas, acumuladores, en la industria plástica, en viejas cañerías de agua, revestimientos de cables, cosméticos, juguetes, pinturas, entre otros.<sup>3</sup>

Este es el caso de un niño con ingesta reciente de plomo y presentación aguda de dolor abdominal, cefalea y vómitos, que hace sospechar un diagnóstico poco frecuente: la intoxicación "aguda" por plomo.

## Reporte de caso

Se trata de un niño de 9 años de sexo masculino que ingresa al Servicio de Pediatría con diagnóstico de abdomen agudo. Refiere vómitos de 3 días de evolución, afebril, cefalea y, en las últimas 24 horas, se agrega dolor abdominal tipo cólico, por momentos, de elevada intensidad con defensa abdominal, el cual hace sospechar un abdomen agudo quirúrgico. Como antecedentes, niño eutrófico, con desarrollo y crecimiento normales, con vacunas completas para la edad, con hábitos de pica y una familia disfuncional con padres separados.

Al momento del examen, se observa colaborador, con Glasgow máximo, leve palidez cutánea mucosa, deshidratación leve. Función cardiocirculatoria y respiratoria normal, presión arterial de 80/60 mmHg, pulso de 90 latidos por minuto, frecuencia respiratoria de 16 respiraciones por minuto, temperatura axilar de 36,1 °C. Abdomen blando y, por momentos,

con cólicos intensos, ruidos hidroaéreos y escaso dolor ante la palpación profunda en ambas fosas iliacas. Catarsis y diuresis positiva en las últimas 4 horas. Sin rigidez de nuca, reflejos pupilares normales. Fauces y oídos normales.

Análisis de laboratorio de 10 670 glóbulos blancos/mm<sup>3</sup> (neutrófilos: 71%; linfocitos: 22%; y monocitos: 6%); hematocrito: 37%; hemoglobina: 13,2 g/dl; plaquetas: 411 000/mm<sup>3</sup>; Na: 140 mmol/L; K: 4,4 mmol/L; estado ácido base: normal; uremia: 13,7 mg/dl; creatinina: 0,47 mg/dl; GOT: 18 U/L; GPT: 11 U/L; Ca: 8,9 mg/dl; caiónico: 4,5 mg/dl; Mg: 1,32 mg/dl; P: 5,3 mg/dl; y sedimento urinario: normal.

En la radiografía de abdomen de pie, se observa un aumento de materia fecal en todo el marco colónico predominantemente bajo e imágenes radiopacas en número de 4 con un tamaño aproximado de 1 cm de diámetro, tamaño irregular y múltiples imágenes de 1 a 2 milímetros distribuidas en la región baja del intestino grueso (Figura 1).

FIGURA 1. Radiografía de abdomen de pie con las imágenes radiopacas distribuidas en el marco colónico bajo



Por ello, a continuación, se vuelve a interrogar al paciente sobre hábitos de ingesta y/o de pica. El padre refiere que el niño, desde muy temprana edad, ingiere, con frecuencia, distintos elementos, como botones, algodón, telgopor, crayones, etc. También refiere que, en la actualidad, se encuentra a cargo del niño por estar separado de su madre.

Al momento del interrogatorio, el niño responde haber ingerido una barra de plomo de las que utiliza el padre para soldar y que encontró en la caja de herramientas. Se sospecha, entonces, intoxicación aguda por plomo y, en ese sentido, se solicita plumbemia.

Ante la presencia de vómitos, cefalea y una concentración sanguínea de plomo (CSP) de 32,8 mcg/dl, se realiza una interconsulta con la Unidad de Toxicología del Hospital Ricardo Gutiérrez en Buenos Aires y se decide realizar un tratamiento con quelante, con edetato de calcio disódico (CaNa<sub>2</sub> EDTA), de 15 mg/kg una vez/día durante 5 días en dextrosa al 5% endovenoso, que es una dosis pequeña y respeta el *Vademécum Pediátrico del Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez* de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires (CABA), capítulo "Toxicología". Además, se indica polietilenglicol para forzar la catarsis, tras lo cual la presenta y, luego de aproximadamente 5 días, desaparecen las imágenes radiopacas, por lo que se interpreta la eliminación de partículas de plomo. El control posterior a los 6 días de plumbemia fue de 13 mcg/dl y plumburia de 24 mcg/dl.

Luego de 6 días de internación y sin síntomas, se decide otorgar el alta con seguimiento clínico con controles mensuales, como así también un primer contacto con un psicoterapeuta.

## DISCUSIÓN

En el caso presentado, el niño tenía dolor abdominal tipo cólico, con defensa abdominal por momentos, con vómitos y cefaleas, por lo que se sospechó, al ingresar, un abdomen agudo quirúrgico. En los niños, entre un 32% y un 42% del plomo ingerido se absorbe por vía digestiva.<sup>4</sup> La decisión de realizar terapia quelante en el niño con CaNa<sub>2</sub> EDTA 20% (único quelante disponible en el país) se debió a que presentó síntomas, pese a encontrarse en un valor comprendido entre 20 y 44 mcg/dl,<sup>5</sup> como así también se tuvo en cuenta la falta de eliminación en las primeras horas del tóxico, que se encontraba en el tracto digestivo. El CaNa<sub>2</sub> EDTA aumenta la excreción urinaria de plomo y elimina eficientemente el

plomo del comportamiento extracelular. Cabe destacar que los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (*Centers for Disease Control and Prevention*; CDC, por sus siglas en inglés), ante una intoxicación aguda por plomo, recomiendan la internación inmediata, confirmar con una muestra venosa el nivel de plomo en la sangre, considerar el tratamiento de quelación y controlar la hidratación y el nivel de electrolitos. Ante un paciente con alta sospecha diagnóstica de intoxicación por plomo agudo, se debe iniciar en forma rápida el tratamiento que contempla desde medidas de eliminación hasta la utilización de quelantes y seguir el control desde el punto de vista clínico y bioquímico.<sup>6</sup>

La CSP es el método diagnóstico más sensible para la intoxicación por plomo.<sup>7</sup> Además del saneamiento del medio ambiente (principalmente, donde vive el niño), se debe seguir un tratamiento dietético. Si estamos ante un niño con deficiencia de hierro, zinc, proteínas, calcio y vitamina C, aumenta el riesgo de una mayor absorción del plomo ingerido.<sup>8</sup> El plomo es una sustancia tóxica cuya exposición se cobra cada año un total estimado de 143 000 vidas, y se registran las tasas más altas de mortalidad en las regiones en desarrollo. La Organización Mundial de la Salud (OMS) estima una incidencia de 600 000 casos de discapacidad intelectual por exposición "crónica" al plomo. Los CDC y la Academia Americana de Pediatría recomiendan la vigilancia con un control activo tanto en el desarrollo neurológico como cognitivo hasta los 6 años a fin de detectar los problemas en el desarrollo y la maduración neurológicos a tiempo, ya que los valores elevados de plomo en sangre pueden producir un efecto tóxico neurológico y no siempre manifestarse de inmediato.<sup>9</sup>

## CONCLUSIÓN

Es importante que todo pediatra, y aún más siendo de un hospital del interior o de mediana complejidad, desarrolle siempre el hábito de

un detallado interrogatorio y un examen físico completo, y que escuche no solo a los padres, sino lo que el mismo paciente dice con respecto a lo que le sucede. Estudiar el contexto psicosocial del paciente nos ayuda, como en este caso, a detectar los problemas que atraviesa y a poder abordarlo interdisciplinariamente, lo que le da un espacio psicoterapéutico al niño y un espacio de ayuda a la crianza a los padres, que fue lo que se realizó en este caso. ■

## REFERENCIAS

1. Chandran L, Cataldo R. Intoxicación por plomo: cuestiones básicas y nuevos desarrollos. *Pediatrics in Review en español* 2011;32:171-7.
2. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Advisory Committee on Childhood Lead Poisoning Prevention. Low level lead exposure harms children: a renewed call for primary prevention. [online] Atlanta, GA: US Department of Health and Human Services, CDC, Advisory Committee on Childhood Lead Poisoning Prevention; 2012. [Acceso: agosto de 2012]. Disponible en: [http://www.cdc.gov/nceh/lead/acclpp/final\\_document\\_010412.pdf](http://www.cdc.gov/nceh/lead/acclpp/final_document_010412.pdf).
3. Markowitz M. Intoxicación por plomo. En: Kliegman R, Jenson H, Behrman R, Stanton B. *Nelson Tratado de Pediatría*. 18.ª ed. Barcelona: Elsevier; 2009:2913-17.
4. Tokar EJ, Boyd WA, Freedman JH, Walkes MP. Toxic Effects of Metals. En Klaassen CD ed. *Cassaret and Doull's toxicology: the basic science of poisons*. 8th ed. New York: McGraw Hill; 2013. Págs.993-4.
5. OMS. Intoxicación por plomo y salud. Nota descriptiva N.º 379. Septiembre de 2016. [Acceso: 10 de noviembre de 2016]. Disponible en: [www.who.int/mediacentre/factsheets/fs379/es](http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs379/es).
6. Guía de prevención, diagnóstico, tratamiento y vigilancia epidemiológica de las intoxicaciones ambientales infantiles con plomo. Buenos Aires: Ministerio de Salud Presidencia de la Nación; 2013. [Acceso: 10 de noviembre de 2016]. Disponible en: [http://www.msal.gov.ar/images/stories/bes/graficos/0000000293cnt-guia\\_intoxicaciones\\_con\\_plomo\\_2013.pdf](http://www.msal.gov.ar/images/stories/bes/graficos/0000000293cnt-guia_intoxicaciones_con_plomo_2013.pdf).
7. American Academy of Pediatrics, Committee on Environmental health. Lead exposure in children: prevention, detection, and management. *Pediatrics* 2005;116(4):1036-46.
8. Garcia RC, Snodgrass WR. Lead toxicity and chelation therapy. *Am J Health Syst Pharm* 2007;64(1):45-53.
9. Woolf AD, Goldman R, Bellinger DC. Update on the clinical management of childhood lead poisoning. *Pediatr Clin North Am* 2007;54(2):271-94.



# Del fenotipo neuropsiquiátrico al cuidado clínico del síndrome de Angelman: descripción de siete casos

*Neuropsychiatric phenotype of Angelman syndrome and clinical care: report of seven cases*

Dr. Juan E. Cote-Orozco<sup>a</sup>, Dra. Paola del Rocío Mera-Solarte<sup>b</sup> y Dra. Eugenia Espinosa-García<sup>c</sup>

## RESUMEN

El síndrome de Angelman es un trastorno neurogenético debido a la falta o reducción en la expresión del gen *UBE3A* en el cromosoma 15, el cual codifica la proteína ubiquitina ligasa E3A, que tiene un papel integral en el desarrollo sináptico y la plasticidad neuronal. Se manifiesta por retraso en el neurodesarrollo o discapacidad intelectual, comportamiento característico y epilepsia.

Se describen las características clínicas de siete pacientes con deleción del cromosoma 15q11-13 y su manejo integral. Por la expectativa de vida, es importante conocer y manejar las comorbilidades de forma interdisciplinaria para lograr mejorar la calidad de vida de los afectados. Se realiza una revisión de la literatura sobre la aproximación integral al diagnóstico y cuidado clínico a largo plazo de los pacientes con síndrome de Angelman.

**Palabras clave:** síndrome de Angelman, cromosoma 15q11-13, *UBE3A*, niño, impronta molecular.

## ABSTRACT

Angelman syndrome is a neurogenetic disorder caused by a lack or reduction of expression of *UBE3A* located within chromosome 15, which codes for ubiquitin protein ligase E3A, which has a key role in synaptic development and neural plasticity. Its main features are developmental delay/intellectual disability, lack of speech, a characteristic behavioural profile, and epilepsy.

We describe clinical features and management of seven cases with 15q11-13 deletion. Due to their life expectancy, knowing and managing its comorbidities is crucial to improve their quality of life. We review the diagnosis and long-term clinical care of patients with Angelman syndrome.

**Key words:** Angelman syndrome, chromosome 15q11-13, *UBE3A*, child, molecular imprinting.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2017.e99>

**Cómo citar:** Cote-Orozco JE, Mera-Solarte P del R, Espinosa-García E. Del fenotipo neuropsiquiátrico al cuidado clínico del síndrome de Angelman: descripción de siete casos *Arch Argent Pediatr* 2017;115(2):e99-e103.

- Universidad Militar Nueva Granada, Bogotá, Colombia.
- Servicio de Neurología Pediátrica, Hospital Militar Central, Bogotá, Colombia.
- Servicio de Neurología Pediátrica, Instituto de Ortopedia Infantil Roosevelt, Bogotá, Colombia.

## Correspondencia:

Dr. Juan E. Cote Orozco, je.coteorozco@gmail.com

**Financiamiento:** Ninguno.

**Conflicto de intereses:** Ninguno que declarar.

Recibido: 7-8-2016

Aceptado: 7-12-2016

## INTRODUCCIÓN

El síndrome de Angelman (SA) es un trastorno de impronta neurogenética debida a una alteración en la expresión del gen de la proteína ubiquitina ligasa (*UBE3A*) en el cromosoma 15, con un papel esencial en la vía celular de ubiquitina-proteasoma, fundamental en el desarrollo sináptico y la plasticidad neuronal.<sup>1,2</sup> Tiene una incidencia estimada de 1 en 15 000 y una prevalencia de 1 en 10 000-20 000.<sup>3</sup>

En 1965, Harry Angelman describió a los “niños marioneta”, basado en las características físicas, paroxismos de risa y movimientos atáxicos.<sup>4</sup> Desde 1982, se introdujo el nombre de “SA”.<sup>5</sup> El último consenso de los criterios diagnósticos fue establecido en 2005.<sup>6</sup>

El objetivo del presente artículo es revisar las características clínicas del SA, el abordaje diagnóstico y el manejo integral a través de siete casos que se presentaron en nuestro Departamento de Neurología Pediátrica.

## CASOS CLÍNICOS

Se describen siete pacientes (*Tabla 1*) con la confirmación molecular de SA con deleción *de novo* del cromosoma 15q11.2-13.1 mediante hibridación fluorescente *in situ* (*fluorescent in situ hybridization*; FISH, por sus siglas en inglés) con cariotipo por bandejo G normal (*Tabla 1*). Todos ellos con el fenotipo neuropsiquiátrico clásico, retraso en el desarrollo o discapacidad intelectual, hipotonía, compromiso grave del lenguaje expresivo, 4 con las facies típicas, 6 con epilepsia manejada según la semiología de crisis, 1 con convulsiones y distonías paroxísticas por fiebre, 5 con trastornos del sueño (los pacientes 2 y 3 requerían melatonina). El retraso del crecimiento intrauterino y/o prematuridad con hipotonía en el período neonatal fue común, lo cual retrasó el diagnóstico hasta presentar el fenotipo característico. Todos se encuentran en manejo integral, que incluye terapia física, ocupacional y fonoaudiológica y las diferentes



especialidades pediátricas; se dio a los padres ayuda psicológica y asesoramiento genético.

## DISCUSIÓN

Los casos descritos presentaron las características fenotípicas expuestas inicialmente por Angelman, como retraso en el desarrollo, trastornos del movimiento o del balance, lenguaje nulo o limitado y comportamiento característico.<sup>4</sup>

Las características adicionales incluyen dificultades en la alimentación (66%), enfermedad del reflujo gastroesofágico (71%), aplausos frecuentes (63%), risa fácilmente provocada (60%), períodos cortos de atención (92%).<sup>2</sup> La microcefalia se presenta en el 80%, con mayor incidencia en los que tienen el genotipo de delección,<sup>2</sup> como en cuatro de los casos reportados (casos 1, 2, 4 y 7). Otras características clásicas

TABLA 1. Descripción de los siete casos clínicos

Caso	Edad actual/ sexo	Clínica	Antecedentes	Manejo antiepiléptico
1	2 años/F	Retraso psicomotor, ausencia del lenguaje, pobre ganancia ponderal, insomnio de conciliación y mantenimiento. Microcefálica, con cabello rubio y ojos claros, siempre sonriente (figura 1), contacto visual parcial, hipotónica axial, hiperrefléctica, atáxica, con tremor. EEG anormal por trazos de polipunta de origen centroparietal bilateral. Con crisis de ausencia.	Prematura de 36 semanas, adaptación espontánea, ictericia neonatal, hipotonía neonatal.	Ácido valproico.
2	10 años/F	Pobre lenguaje verbal, estereotipias con las manos, conducta hiperactiva, insomnio de conciliación, piel muy blanca, ojos claros (padres de ojos oscuros), nariz en gancho, prognatismo mandibular, microcefalia. Actualmente, con epilepsia focal refractaria con crisis tónico-clónicas generalizadas y mioclónicas, DI grave. EEG anormal.	Cesárea a término, con restricción de crecimiento intrauterino, hipotonía neonatal, retraso psicomotor. Hipotiroidismo materno, antecedente de familiares con esquizofrenia.	Levetiracetam y ácido valproico.
3	9 años/M	Ausencia del lenguaje verbal, ataques prolongados de risa inmotivada, espectro autista, ataxia, hiperreflexia, marcha asistida, tremor. Rubio, de ojos azules, prognatismo mandibular. Actualmente, con epilepsia refractaria (crisis focales y ausencias), síndrome de apnea del sueño, DI, reflujo gastroesofágico. EEG anormal.	Hipotonía neonatal, retraso psicomotor. Sin antecedentes familiares relevantes.	Lamotrigina, levetiracetam, clobazam.
4	7 años/F	Ausencia del lenguaje verbal, insomnio, múltiples despertares, una hospitalización por <i>status</i> de ausencia. Sonrisa inmotivada frecuente, piel trigueña, ojos cafés, boca ancha, dientes espaciados, estrabismo convergente, microcefalia. EEG con actividad interictal con múltiples focos, crisis de ausencia, DI, reflujo gastroesofágico.	Restricción de crecimiento intrauterino, sepsis neonatal tardía por neumonía. Hipotonía neonatal, retraso psicomotor. Sin antecedentes familiares relevantes.	Ácido valproico y topiramato.
5	14 años/M	DI, pobre lenguaje, risas inmotivadas, personalidad fácilmente excitable, epilepsia refractaria. Piel trigueña, ojos cafés. EEG anormal, con crisis de ausencia y clónicas focales.	Antecedentes de prematuridad de 34 semanas.	Lamotrigina y ácido valproico.
6	2 años/F	Crisis facilitada por fiebre y distonias paroxísticas, en especial, en cuadros febriles, retraso psicomotor, ausencia del lenguaje, apariencia constantemente feliz y comportamiento excitable, fascinación por el agua. EEG anormal.	Apneas centrales, sin mutaciones en PHOX2B. Prematura por placenta previa, bajo peso al nacer.	Levetiracetam.
7	12 años/M	Ausencia de lenguaje verbal, episodios de euforia inmotivada, constantemente sonriente, estereotipias tipo aleteo. Piel y cabello claros, prognatismo mandibular, microcefalia, dientes separados, hipotonía generalizada, ataxia, tremor. Epilepsia con crisis de ausencia, DI grave, insomnio de conciliación, reflujo gastroesofágico. EEG anormal.	Hipotonía neonatal, ictericia neonatal leve, retraso psicomotor.	Ácido valproico.

F: femenino; M: masculino; DI: discapacidad intelectual; EEG: electroencefalograma.

incluyen hipopigmentación de la piel y el cabello, prognatismo, boca ancha, dientes espaciados (Figura 1). El diagnóstico diferencial es amplio e incluye los síndromes de Mowat-Wilson, Pitt-Hopkins, Christianson, tetrasomía 15q, Rett, Prader-Willi, deleción cromosómica 2q23.1, Phelan-McDermid, Kleefstra, Koolen-de Vries, haploinsuficiencia de MBD5, entre otros,<sup>7</sup> por lo que se requiere la confirmación molecular.<sup>8</sup>

Existen cuatro defectos moleculares conocidos que producen SA: deleciones maternas del cromosoma 15q11-13;<sup>9</sup> disomía uniparental (DUP), en la que ambas copias del cromosoma 15 se heredan del padre; defectos del centro de impronta (CI), que causan que el cromosoma materno tenga la metilación y el patrón de expresión sea el de un cromosoma paterno; mutaciones puntuales en *UBE3A*, lo cual genera un producto del gen no funcional. De los cuatro subtipos moleculares, el más común (68%) es la microdeleción de la región 15q11-13,<sup>8</sup> confirmada en nuestros pacientes. La mayoría de las deleciones ocurren *de novo* con una tasa de recurrencia baja.<sup>1</sup> Las mutaciones dentro del gen *UBE3A* comprenden el segundo genotipo más frecuente (12%). La DUP se da en el 7% de los

casos, generada por un error en la segregación somática o por translocación robertsoniana. El defecto del CI es raro (2%-4%); puede deberse a epimutación o deleción del CI corriente arriba del *UBE3A*.<sup>1</sup>

La Figura 2 muestra un algoritmo propuesto para la identificación molecular del SA, con los riesgos de recurrencia en caso de ser heredado o esporádico. Actualmente, el estudio de elección por su alta sensibilidad debe ser la amplificación de sondas dependiente de ligandos múltiples (*multiplex ligation probe amplification*; MLPA, por sus siglas en inglés) específica de metilación.

El fenotipo de los casos presentados de deleciones maternas, por lo general, es el más grave por la pérdida de genes vecinos a *UBE3A*. Un grupo de tres genes de receptores de GABA localizados en la región de la deleción puede tener un papel en la neuropatología. En las cohortes de DUP y defectos del CI, se ha encontrado menor incidencia en las convulsiones, microcefalia, al igual que un menor grado de retraso en el desarrollo y alteraciones comunicativas. Esto puede deberse a que se preservan las dos copias intactas de *UBE3A* en estos subtipos. Los individuos con mutaciones en el *UBE3A* manifiestan un fenotipo de gravedad intermedia.<sup>9</sup>

El manejo debe enfocarse en las condiciones que generan más impacto en la calidad de vida y producen mayor deterioro neurológico. El control inadecuado de la epilepsia, los trastornos de sueño y comorbilidades psiquiátricas puede empeorar su condición.

La epilepsia suele ser refractaria, con crisis tónico-clónicas focales o generalizadas, ausencias o mioclonías. De un 44% a un 77% requiere politerapia. En nuestros casos, el ácido valproico ha mostrado mejor respuesta. Cuando se presentan mioclonías, la adición de benzodiazepinas es efectiva. Otras opciones son lamotrigina, etosuximida y topiramato, dependiendo del tipo de crisis. El vigabatrin, fenobarbital, carbamazepina y oxcarbazepina pueden no mejorar e, incluso, exacerbar las crisis.<sup>11</sup> Dentro de los movimientos anormales, el hallazgo de las distonías paroxísticas del caso 6, de acuerdo con nuestro conocimiento, no ha sido reportado en SA pero sí en SA-like ligado a X,<sup>7</sup> y se ha logrado buena respuesta con levetiracetam.

Los pacientes con SA presentan discapacidad intelectual con compromiso significativo en el lenguaje y un gran porcentaje conserva la comunicación no verbal. Por este motivo, la terapia fonoaudiológica, con comunicación

FIGURA 1. Fotografía de paciente con síndrome de Angelman



Se observa el rostro afilado, nariz ganchosa, sonriente y con la lengua protruida (lo cual hacía frecuentemente), con cabello rubio y ojos azules (cuando ambos padres eran de tez y cabello oscuro). Fotografía publicada con consentimiento de los padres.

alternativa y aumentativa, puede jugar un rol fundamental en su desempeño social.<sup>10</sup>

El papel de la medicina física y rehabilitación es importante por los trastornos del tono y marcha (ataxia, espasticidad, tremor, hipotonía e hipertonía).<sup>6</sup> La terapia física y ocupacional tienen como finalidad preservar la independencia y la movilidad.<sup>8</sup> Es recomendable realizar actividades que involucren juego con agua, ya que su fascinación por ella facilita el desarrollo de las terapias. Deben prevenirse las contracturas y debe indicarse el uso de órtesis para prevenir deformidad. La higiene postural debe fomentarse, ya que, en más del 50% de adultos y 20% de niños con SA, se presenta escoliosis. Es necesario, en estos casos, el seguimiento radiográfico y, dependiendo de la gravedad, se requerirá intervención por Ortopedia.

Las comorbilidades psiquiátricas son variadas e inherentes a esta entidad, por lo que se debe tener seguimiento de psiquiatría infantil y psicología. Es frecuente encontrar hiperactividad, manifiesta en la actitud sonriente,

estereotipias características y actitud pueril, que puede ir desapareciendo con la edad.<sup>12</sup> El trastorno obsesivo compulsivo, los trastornos de ansiedad con formas de presentación atípica y la agresividad pueden encontrarse en SA.<sup>11</sup>

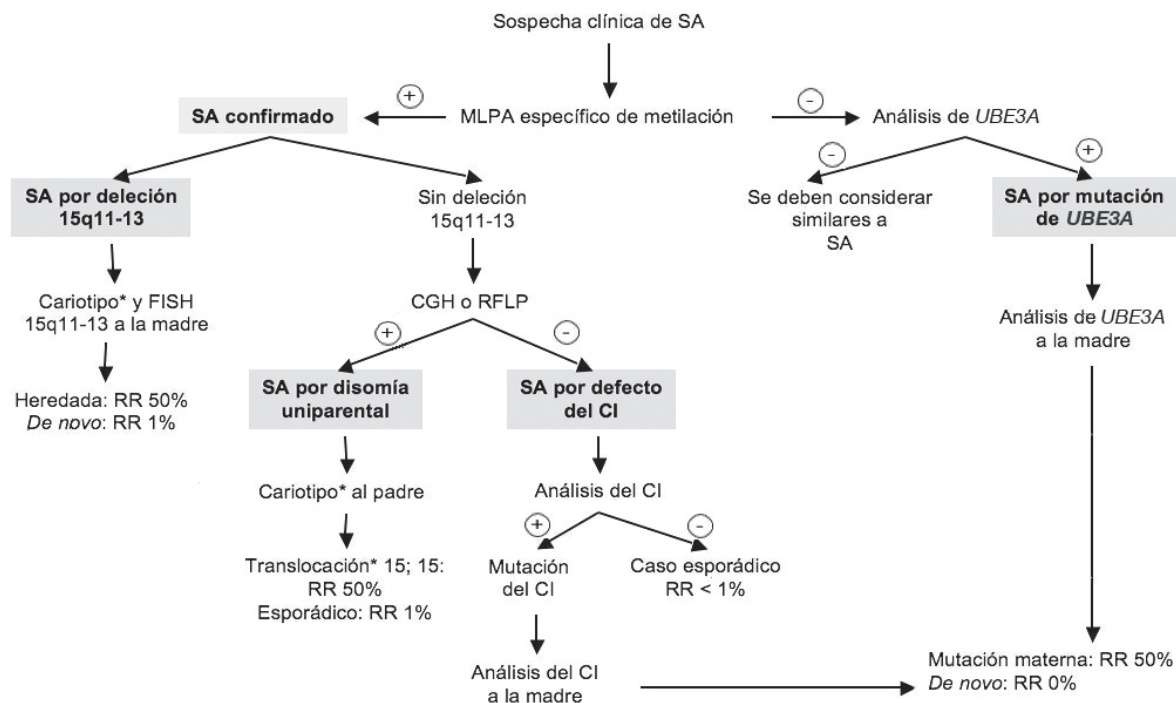
Los trastornos del sueño son frecuentes y pueden llevar al deterioro cognitivo y conductual, además de descontrolar la epilepsia.

Cinco de los casos reportados presentaron insomnio de conciliación o de mantenimiento con buena respuesta a la higiene del sueño, que requirió, en 2, melatonina, 1 mg en las noches, pero pueden administrarse de 0,3 a 5,0 mg.<sup>13</sup>

Es frecuente que se presenten trastornos de la alimentación y requieren seguimiento de peso. Deben fomentarse patrones dietarios adecuados y estilos de vida, pues la obesidad puede ser parte del SA. En caso de constipación, la ingesta de líquidos y de comida rica en fibra suele ser suficiente para su manejo.

Como en tres de los casos descritos, el reflujo gastroesofágico puede presentarse y el manejo se centra en medidas generales antirreflujo

FIGURA 2. Algoritmo para el diagnóstico molecular del síndrome de Angelman



CGH: hibridación genómica comparativa; CI: centro de impronta; FISH: hibridación fluorescente in situ; RFLP: polimorfismos de longitud de fragmentos de restricción; RR: riesgo de recurrencia; SA: síndrome de Angelman; MLPA: multiplex ligation probe amplification.  
\* Translocación robertsoniana.

(como manejo postural, higiene alimentaria) y, en casos más graves, podría requerir espesores, medicamentos (antiácidos, inhibidores de bomba de protones o procinéticos) o, incluso, funduplicatura.

El seguimiento por Oftalmología es fundamental debido a la frecuencia elevada de alteraciones oftalmológicas, como ametropía, astigmatismo, hipermetropía, estrabismo y miopía.<sup>11</sup>

Los tratamientos actuales del SA se centran en el manejo sintomático, ya que aún no hay terapias que traten la causa molecular de la enfermedad. Sin embargo, este concepto está evolucionando gracias a los avances de la terapia molecular con factores de transcripción artificiales, que, en modelos murinos, han mostrado rescates fenotípicos.<sup>14</sup>

## CONCLUSIÓN

El SA es una forma de discapacidad intelectual generado por un defecto de impronta genómica que resulta en una deficiencia de la proteína *UBE3A*, que cumple funciones críticas en el desarrollo neuronal. Fenotípicamente, tiene unas características físicas y neuropsiquiátricas clásicas que pueden ayudar a distinguirlo de otros síndromes similares. Es necesario el diagnóstico molecular para diferenciar su subtipo, realizar la correlación fenotipo-genotipo y brindar asesoramiento genético a la familia. Conocer las características clínicas y la neuropatología molecular de este síndrome es fundamental para establecer el tratamiento integral de las comorbilidades. ■

## REFERENCIAS

1. Dagli A, Buiting K, Williams CA. Molecular and clinical aspects of Angelman syndrome. *Mol Syndromol* 2012;2(3-5):100-12.
2. Tan WH, Bacino CA, Skinner SA, Anselm I, et al. Angelman syndrome: Mutations influence features in early childhood. *Am J Med Genet A* 2011;155A(1):81-90.
3. Kyllerman M. On the prevalence of Angelman syndrome. *Am J Med Genet* 1995;59(3):405.
4. Angelman H. "Puppet" Children A Report on Three Cases. *Dev Med Child Neurol* 1965;7(6):681-8.
5. Williams CA, Frias JL. The Angelman ("happy puppet") syndrome. *Am J Med Genet* 1982;11(4):453-60.
6. Williams CA, Beaudet AL, Clayton-Smith J, Knoll JH, et al. Angelman syndrome 2005: Updated consensus for diagnostic criteria. *Am J Med Genet A* 2006;140(5):413-8.
7. Tan W-H, Bird LM, Thibert RL, Williams CA. If not Angelman, what is it? a review of Angelman-like syndromes. *Am J Med Genet A* 2014;164A(4):975-92.
8. Bird L. Angelman syndrome: review of clinical and molecular aspects. *Appl Clin Genet* 2014;7:93-104.
9. Sahoo T, Peters SU, Madduri NS, Glaze DG, et al. Microarray based comparative genomic hybridization testing in deletion bearing patients with Angelman syndrome: genotype-phenotype correlations. *J Med Genet* 2006;43(6):512-6.
10. Calculator SN. Description and Evaluation of a Home-Based, Parent-Administered Program for Teaching Enhanced Natural Gestures to Individuals With Angelman Syndrome. *Am J Speech Lang Pathol* 2016;25(1):1-13.
11. Thibert RL, Larson AM, Hsieh DT, Raby AR, et al. Neurologic manifestations of Angelman syndrome. *Pediatr Neurol* 2013;48(4):271-9.
12. Adams D, Horsler K, Oliver C. Age related change in social behavior in children with Angelman syndrome. *Am J Med Genet A* 2011;155A(6):1290-7.
13. Braam W, Didden R, Smits MG, Curfs LM. Melatonin for chronic insomnia in Angelman syndrome: a randomized placebo-controlled trial. *J Child Neurol* 2008;23(6):649-54.
14. Tan W-H, Bird LM. Pharmacological therapies for Angelman syndrome. *Wien Med Wochenschr* 2016;[Epub ahead of print].



# Asociación de craneofaringioma y síndrome de Klinefelter en la transición puberal: un desafío diagnóstico

## *Craniopharyngioma and Klinefelter syndrome during the pubertal transition: A diagnostic challenge*

Dra. Yamile Mocarbel<sup>a</sup>, Prof. Graciela Arévalo de Cross<sup>a</sup>, Dra. Marie C. Lebrethon<sup>b</sup>, Dr. Albert Thiry<sup>c</sup>, Prof. Albert Beckers<sup>d</sup> y Dr. Hernan Valdes-Socin<sup>d</sup>

### RESUMEN

Los craneofaringiomas son de los tumores hipofisarios más frecuentes en la niñez y, sea por su evolución o por el tratamiento que requieren, pueden comprometer el desarrollo puberal. El síndrome de Klinefelter es la causa más frecuente de hipogonadismo hipergonadotrópico en el varón. La presentación concomitante de ambas entidades es extremadamente baja (1/10<sup>6</sup>) y plantea un interrogante acerca de una probable asociación fisiopatológica.

Se presenta el caso de un paciente belga de 18 años, con diagnóstico de craneofaringioma en la niñez y panhipopituitarismo luego del tratamiento quirúrgico y radioterápico. Al llegar a los 14 años, se inició la inducción puberal con gonadotropinas. Ante la falta de respuesta clínica, se completó una evaluación genética, que evidenció, de manera homogénea, una trisomía XXY.

La falta de respuesta al tratamiento de inducción con gonadotropina exógena reveló la asociación de hipogonadismo primario y secundario, que demostró la importancia del seguimiento multidisciplinario que estos pacientes requieren.

**Palabras clave:** síndrome de Klinefelter, craneofaringioma, neoplasias hipofisarias, hipogonadismo, pubertad.

### ABSTRACT

Craniopharyngioma is the most common pituitary tumor in childhood. It can compromise the pubertal development because of its evolution or treatment. Syndrome of Klinefelter is the most common cause of hypogonadotropic hypogonadism in males. The concomitant presentation of both entities is extremely low (1/10<sup>6</sup>) and the pathophysiological association is questioned. We present the case of a 18-year-old Belgian patient. He had a diagnosis of craniopharyngioma in childhood and he presented with panhypopituitarism after radiotherapy and surgical treatment. At the age of 14, he started pubertal induction with gonadotropin therapy without clinical response.

- División Endocrinología, Hospital de Clínicas, Universidad de Buenos Aires (UBA), Argentina.
- Servicio de Pediatría, Centro Hospitalario Universitario (CHU), Lieja, Bélgica.
- Servicio de Patología, Centro Hospitalario Universitario (CHU), Lieja, Bélgica.
- Servicio de Endocrinología, Centro Hospitalario Universitario (CHU), Lieja, Bélgica.

### Correspondencia:

Dr. Hernán Valdes-Socin: hg.valdessocin@chu.ulg.ac.be

Financiamiento: Ninguno.

Conflicto de intereses: Ninguno que declarar.

Recibido: 26-8-2016

Aceptado: 14-10-2016

A genetic evaluation confirmed a homogeneous 47, XXY karyotype. Failure of exogenous gonadotropin therapy revealed the hidden association of primary and secondary hypogonadism, demonstrating the importance of the follow-up and a multidisciplinary approach in these patients.

**Key words:** Klinefelter syndrome, craniopharyngioma, pituitary neoplasms, hypogonadism, puberty.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2017.e104>

**Cómo citar:** Mocarbel Y, Arévalo de Cross G, Lebrethon MC, et al. Asociación de craneofaringioma y síndrome de Klinefelter en la transición puberal: un desafío diagnóstico. *Arch Argent Pediatr* 2017;115(2):e104-e107.

### INTRODUCCIÓN

El síndrome de Klinefelter (SK) fue descrito en 1942 por Klinefelter, Reifstein y Albright en un grupo de hombres adultos con testículos firmes y pequeños, azoospermia y ginecomastia.<sup>1</sup> En 1959, se describió la presencia de un cromosoma X adicional en el varón como causa del síndrome.<sup>2</sup> La fórmula cromosómica más frecuente es 47 XXY, presente en alrededor del 80% de los pacientes. El 20% restante puede corresponder a mosaicismos diversos, por lo general, con menos afectación. En ocasiones, las fórmulas cromosómicas incluyen más de un cromosoma X o Y (48 XYY) que puede, de manera excepcional, portar alteraciones estructurales.<sup>3</sup>

El SK ocurre en, aproximadamente, 1:500-1:1000 nacidos vivos;<sup>4</sup> es la causa congénita más frecuente de hipogonadismo primario. El diagnóstico en el período prepuberal suele ser difícil, ya que, fisiológicamente, se encuentran niveles bajos de andrógenos y el proceso de espermatogénesis no se ha completado. En esta etapa, las señales de alerta son la presencia de criptorquidia y trastornos del desarrollo neurológico (alteraciones del comportamiento y dificultad en el aprendizaje). Clínicamente, en el período pospuberal, estos pacientes se presentan con testículos pequeños y firmes, ginecomastia, infertilidad, hábito eunucoide. Bioquímicamente, se encuentran concentraciones de hormona folículo-estimulante (*follicle-stimulating hormone*; FSH, por sus siglas en inglés) y hormona



luteinizante (*luteinizing hormone*; LH, por sus siglas en inglés) séricas elevadas, con niveles de testosterona e inhibina B disminuidos.<sup>4</sup> Se han descrito, además, dificultades en la atención y en la interacción social,<sup>5</sup> y, en la edad adulta, mayor riesgo de desarrollo de ciertos tumores. Estos pueden ser de células germinales (localizados en el mediastino), cáncer de mama y linfoma no Hodgkin. Se reporta también mayor incidencia de patología broncopulmonar, eventos trombóticos, lupus eritematoso sistémico y diabetes mellitus.<sup>6</sup>

Los craneofaringiomas son tumores selares, no secretantes, que afectan, frecuentemente, a niños menores de 15 años, con un segundo pico de incidencia entre los 50 y los 74 años de edad. Representan del 1% al 3% de todos los tumores cerebrales primarios, con una incidencia aproximada de 0,5 a 2 casos por millón de habitantes/año. Se postula que estos tumores derivan de restos de la bolsa de Rathke, primordio embrionario de la glándula pituitaria anterior.<sup>7</sup>

### CASO CLÍNICO

Se describe a un paciente operado a los 3 años por un tumor hipofisario por vía transeptoefenoidal. Había presentado una formación quística de 35 mm de diámetro con compromiso selar y supraselar, hiperintensa en T2 e hipointensa en T1 y Flair, con calcificaciones periféricas. La anatomía patológica informó el diagnóstico de craneofaringioma tipo adamantinomatoso (*Figura 1*). Recibió tratamiento radioterapéutico  $\gamma$ -knife adyuvante. Desarrolló hipopituitarismo durante su infancia y recibió

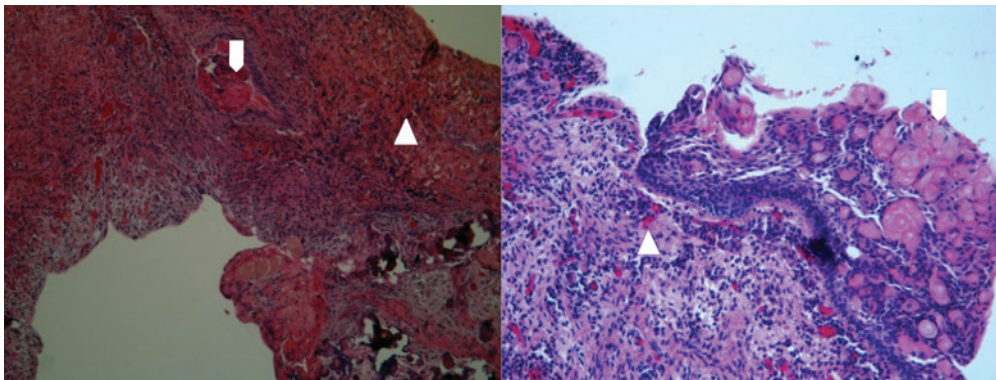
terapia de reemplazo hormonal sustitutiva con 0,3 mg c/12 h de acetato de desmopresina, 150  $\mu$ g/día de L-tiroxina, 10 mg/12 h de hidrocortisona, 1,4 mg/día de somatropina recombinante. Además, se realizó orquidopexia izquierda, a los 8 años, por testículo retráctil.

A los 13 años, con el propósito de iniciar y acompañar el desarrollo puberal, comenzó el tratamiento con 150 mg/mes de Sustanon® intramuscular (30 mg de propionato de testosterona, 60 mg de fenilpropionato de testosterona, 60 mg de isocaproato de testosterona y 100 mg de decanoato de testosterona).

A los 15 años y 4 meses, fue derivado al Servicio de Endocrinología, sección adultos, con el objetivo de evaluar el tratamiento con gonadotropinas. Al momento del examen físico, presentaba tensión arterial de 110/60 mmHg, talla de 181,8 cm (+1,4 desvío estándar -DE-), peso de 69 kg, braza de 187 cm, braza/talla de 5,2 cm, índice de masa corporal de 20,9 (+0,4 DE), velocidad de crecimiento de 8,3 cm/año y talla objetivo genética de 181 cm. La evaluación bioquímica, en su primera consulta, mostró gonadotropinas y testosterona disminuidas para la edad, asociadas a valores casi indetectables de inhibina B (*Tabla 1*). El seguimiento de su enfermedad de base se encontraba estable, con resonancia nuclear magnética sin evidencia de recidiva tumoral.

Comenzó el tratamiento con 5000 UI/semana de gonadotropina coriónica humana (*human chorionic gonadotropin*; HCG, por sus siglas en inglés) y 75 UI/semana de FSH por 6 meses.

FIGURA 1. Fragmentos de craneofaringioma de tipo adamantinomatoso



Microfotografía 100x, tinción hematoxilina-eosina. Microfotografía 400x, tinción hematoxilina-eosina.

Se observa un tumor de tipo epitelial, compuesto por células epidermoides, en zonas pluriestratificadas, rico en colágeno y muy vascularizado (triángulo). Se destaca la presencia de queratina, que forma nódulos con numerosas calcificaciones, que suelen ser visibles también en las neuroimágenes (flecha).

Posteriormente, se realizó un espermograma, que informó escaso volumen de líquido eyaculado y azoospermia.

Debido a la falta de respuesta terapéutica y ante la sospecha de una patología gonadal primaria, se solicitó la evaluación por Urología y la realización de una ecografía testicular. Esta informó un volumen testicular de 1,6 ml (izquierdo) y 1,4 ml (derecho), glándula prostática y vesículas seminales disminuidas de tamaño.

Al evaluar el fenotipo del paciente y ante la ausencia de patología genitourinaria que justificara el cuadro clínico, se solicitó un cariotipo, que reveló la presencia de 47 cromosomas en 30 metafases, que incluyeron tres heterosomas (XXY). Se confirmó, así, el diagnóstico de SK. También se pudieron excluir mutaciones en el gen regulador de conductancia de transmembrana de la fibrosis quística (*cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*; CFTR, por sus siglas en inglés) y microdeleciones en el cromosoma Y.

## DISCUSIÓN

Solo una minoría (10%) de los pacientes con SK suelen diagnosticarse antes de la pubertad, por criptorquidia, talla alta y alteraciones en la conducta y el aprendizaje. La mayoría de los pacientes con SK se diagnostica en la adolescencia o en la edad adulta, ante la presencia de hábito eunucoide, falta de desarrollo testicular, infertilidad o disfunción sexual, signos manifiestos del hipogonadismo. En relación con la población general, tienen mayor tasa de hospitalización, principalmente, debido a desórdenes psiquiátricos, metabólicos, endócrinos y malformaciones congénitas.

Presentan aumento de la mortalidad asociada a diabetes mellitus, enfermedad pulmonar, enfermedad cerebrovascular e insuficiencia vascular intestinal.<sup>8</sup>

Aunque en nuestro caso no ha sido estudiado, una característica distintiva histopatológica de los craneofaringiomas es la presencia de células que muestran la acumulación de  $\beta$ -catenina a nivel citoplasmático y nuclear, que es un activador transcripcional involucrado en la vía Wnt/ $\beta$ -catenina. Estudios genéticos en ratones han demostrado que esta vía debe ser inhibida en las primeras etapas del desarrollo embrionario para establecer la proliferación normal de los restos de bolsa de Rathke y es necesaria para la diferenciación de células productoras de hormonas en las etapas finales del desarrollo. El aumento de la actividad de la vía Wnt/ $\beta$ -catenina sobre precursores embrionarios de la bolsa de Rathke conduciría a hiperplasia hipofisaria, a la aparición de tejido pituitario ectópico en la cavidad orofaríngea, a alteraciones del crecimiento y desarrollo de tumores hipofisarios y, eventualmente, a la muerte perinatal. Además, se han identificado mutaciones en el gen que codifica  $\beta$ -catenina (CTNNB1, 3p22.1), en muestras analizadas de craneofaringiomas humanos.<sup>9</sup> Por lo tanto, estudios en humanos y ratones han proporcionado pruebas sólidas que postulan un papel fundamental de las mutaciones en CTNNB1 y de una hiperexpresión de la vía Wnt/ $\beta$ -catenina en la fisiopatología molecular de los craneofaringiomas.

La incidencia de cáncer en pacientes con SK se estima similar a la de la población general, aunque se ha descrito mayor incidencia de ciertos tipos de tumores en probable relación

TABLA 1: Evaluación bioquímica al momento del diagnóstico de síndrome de Klinefelter

	Al momento del diagnóstico de SK	Rango de referencia
FSH (U/L)	< 0,9	1-8
LH (U/L)	< 0,1	2-10
Testosterona total ( $\mu$ g/L)	0,98	1,2-7,0
Testosterona biodisponible ( $\mu$ g/L)	0,36	1,0-3,0
Testosterona libre (ng/L)	14,6	32,0-170
SHBG (nmol/L)	44,8	10,0-50,0
Estradiol (ng/L)	< 12	10-45
Inhibina B (ng/L)	< 10	T2:* 62-338
Ferritina ( $\mu$ g/L)	77	30-400

\* T2: Tanner 2.

SK: síndrome de Klinefelter; FSH: hormona foliculo-estimulante; LH: hormona luteinizante; SHBG: globulina fijadora de hormonas sexuales.

con la alteración cromosómica o con el propio hipogonadismo hipergonadotrópico. Entre ellos, mayor incidencia del riesgo de cáncer de mama (20%-50%), con una frecuencia estimada de 3,7%-7,5%<sup>10</sup> y mayor incidencia de tumores germinales, en una serie danesa de 645 pacientes.<sup>11</sup>

Un estudio realizado en Gran Bretaña con una cohorte de 3518 pacientes con SK compara la incidencia de cáncer con la descrita en la población general. Encuentra mayor incidencia de cáncer de mama, linfoma no Hodgkin y menor incidencia de cáncer de próstata en pacientes con SK, con un caso aislado de teratoma en la región pineal.<sup>12</sup>

Reportamos el segundo caso en la literatura médica de un paciente en el que se asocia SK y un craneofaringioma. Rotondi y col., describen a un varón de 31 años, con antecedentes de síndrome de Alport, SK y craneofaringioma.<sup>13</sup> De manera similar a lo ocurrido en nuestro paciente, el diagnóstico de SK no se sospechó en primera instancia debido al diagnóstico de hipopituitarismo previo.

La ocurrencia de hipogonadismo hipogonadotrópico en pacientes con SK es muy baja. La mayoría involucra lesiones ocupantes de espacio a nivel de la región hipotálamo-hipofisaria, entre ellas, germinomas, linfomas, glioblastomas, lipomas o quistes de la bolsa Rathke.<sup>14</sup> Hemos calculado que la probabilidad de que un paciente con SK (1/1000 nacimientos) presente un craneofaringioma (1/10<sup>6</sup> nacimientos) es extremadamente baja (1/10<sup>9</sup> nacimientos). Que esta asociación sea debida únicamente al azar parece, entonces, improbable. La posibilidad de un nexo fisiopatológico común entre ambas entidades, como el de la vía Wnt/ $\beta$ -catenina, merecería estudios ulteriores.

En pacientes con SK, resulta importante el seguimiento tanto clínico como bioquímico; el hallazgo de hipogonadismo hipogonadotrópico debe hacer sospechar la existencia de patología hipotálamo-hipofisaria. Es oportuno prestar especial atención a la ausencia de respuesta al tratamiento sustitutivo con gonadotropinas exógenas, evidenciada por escasa respuesta testicular.

El diagnóstico de hipogonadismo hipogonadotrópico asociado a hipopituitarismo posterior al tratamiento por craneofaringioma primó durante el seguimiento pediátrico. Posteriormente, solo una reevaluación del cuadro durante la inducción puberal permitió sospechar el diagnóstico subyacente de hipogonadismo atribuible al SK. En efecto, el hipopituitarismo

secundario al tratamiento del craneofaringioma impidió observar una elevación de las gonadotropinas, habitual a partir del estadio G III de desarrollo puberal, momento definido como pubertad media.<sup>4-15</sup>

Este caso clínico nos ilustra la importancia del seguimiento multidisciplinario, pediátrico y en el periodo de transición a adulto, y permite así un diagnóstico y manejo apropiados de hipogonadismo en estos pacientes. ■

## REFERENCIAS

1. Klinefelter HF, Reifenstein EC, Albright F. Syndrome characterized by gynecomastia, aspermatogenesis without a-Leydigism, and increased excretion of follicle-stimulating hormone. *J Clin Endocrinol Metab* 1942;2(11):615-27.
2. Jacobs PA, Strong JA. A case of human intersexuality having a possible XXY sex-determining mechanism. *Nature* 1959;183(4657):302-3.
3. Rey R, Gottlieb S, Pasqualini T, Bastida MG, et al. Are Klinefelter boys hypogonadal? *Acta Paediatr* 2011;100(6):830-8.
4. Radicioni A, Ferlin A, Balercia G, Pasquali D, et al. Consensus statement on diagnosis and clinical management of Klinefelter Syndrome. *J Endocrinol Invest* 2010;33(11):839-50.
5. Pasqualini RQ, Vidal G, Bur GE. Psychopathology of Klinefelter's syndrome review of thirty-one cases. *Lancet* 1957;273(6987):164-7.
6. Beisti Ortego A, De Arriba Muñoz A, Ferrer Lozano M, Martínez de Zabarte Fernández JM, et al. Hipogonadismo hipogonadotrópico en paciente con síndrome de Klinefelter y tumor hipotálamo-hipofisario. *Arch Argent Pediatr* 2015;113(1):e6-9.
7. Páramo Fernández C, Picó Alfonso A, Del Pozo Picó C, Costa CV, et al. Guía clínica del diagnóstico y tratamiento del craneofaringioma y otras lesiones paraselares. *Endocrinol Nutr* 2007;54(1):13-22.
8. Bojesen A, Juul S, Bierkebaek N, Gravholt C. Morbidity in Klinefelter Syndrome: A danish register study based on hospital discharge diagnosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91(4):1254-60.
9. Martínez-Barbera JP. Molecular and Cellular Pathogenesis of Adamantinomatous Craniopharyngioma. *Neuropathol Appl Neurobiol* 2015;41(6):721-32.
10. Swerdlow A, Higgins C, Schoemaker M, Wright A, et al. Mortality in patients with Klinefelter Syndrome in Britain: a cohort study. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90(12):6516-22.
11. Dexeus F, Logothetis C, Chong C, Cella A, et al. Genetic abnormalities in men with germ cell tumors. *J Urol* 1988;140(1):80-4.
12. Hasle H, Mellemegaard A, Nielsen J, Hansen J. Cancer incidence in men with Klinefelter Syndrome. *Br J Cancer* 1995;71(2):416-20.
13. Rotondi M, Fallerini CH, Piralì B, Longo I, et al. A unique patient presenting with concomitant Klinefelter Syndrome, Alport Syndrome and Craniopharyngioma. *J Androl* 2012;33(6):1155-9.
14. Kaido T, Sasaoka Y, Hashimoto H, Taira K. De novo germinoma in the brain in association with Klinefelter's Syndrome: case report and review of the literature. *Surg Neurol* 2003;60(6):553-8.
15. Pacenza N, Pasqualini T, Gottlieb S, Knoblovits P, et al. Clinical presentation of Klinefelter's Syndrome: differences according to age. *Int J Endocrinol* 2012;2012:324835.

# Infecciones por *Serratia*, ¿debemos pensar en inmunodeficiencias primarias?

## *Serratia infections, should we think about primary immunodeficiencies?*

Lic. Alicia Montaner Ramón<sup>a</sup>, Lic. Laura Murillo Sanjuán<sup>a</sup>, Lic. Cristina Martínez Faci<sup>a</sup>,  
Dr. Carmelo Guerrero Laleona<sup>a</sup> y Dra. Carmen Rodríguez-Vigil Iturrate<sup>a</sup>

### RESUMEN

La enfermedad granulomatosa crónica es una inmunodeficiencia primaria, con una incidencia de 1/200 000-250 000 recién nacidos vivos. Afecta, principalmente, a varones; la mayoría de las mutaciones son ligadas al cromosoma X y las formas autosómicas recesivas ocurren, con más frecuencia, en comunidades con mayor número de matrimonios consanguíneos. Se caracteriza por sensibilidad a infecciones recurrentes y graves, bacterianas y fúngicas, con formación de granulomas, debido a la incapacidad de los fagocitos para generar compuestos reactivos de oxígeno, necesarios para la muerte intracelular de microorganismos fagocitados.

Se presentan tres casos de enfermedad granulomatosa crónica en los que se aisló *Serratia marcescens* y, tras una anamnesis minuciosa y obtener resultados de pruebas de funcionalidad de neutrófilos, se llegó a un diagnóstico molecular de la enfermedad.

La enfermedad granulomatosa crónica puede manifestarse de formas muy variadas, por lo que el alto índice de sospecha y una buena anamnesis son fundamentales para alcanzar un diagnóstico.

**Palabras clave:** *inmunodeficiencia primaria, granuloma, Serratia marcescens, fagocitos, pediatría.*

### ABSTRACT

Chronic granulomatous disease (CGD) is a primary immunodeficiency with an incidence of 1/200,000-250,000 live births. CGD affects mainly male patients, most of the mutations being X-linked, and autosomal recessive forms occur more frequently in communities with greater numbers of consanguineous marriages. CGD is characterized by sensitivity to recurrent and severe bacterial and fungal infections, with formation of granulomas due to the inability of phagocytes to generate reactive oxygen compounds, necessary for the intracellular death of phagocytic microorganisms.

We report three cases of CGD in which *Serratia marcescens* was isolated, and after detailed anamnesis and performance of neutrophil function tests, a molecular diagnosis of the disease was reached.

CGD can be manifested in a wide variety of ways, so that high suspicion and a meticulous anamnesis are essential to reach a diagnosis.

**Key words:** *primary immunodeficiencies, granuloma, Serratia marcescens, phagocytes, pediatrics.*

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2017.e108>

**Cómo citar:** Montaner Ramón A, Murillo Sanjuán L, Martínez Faci C, et al. Infecciones por *Serratia*, ¿debemos pensar en inmunodeficiencias primarias? Arch Argent Pediatr 2017;115(2):e108-e111.

### INTRODUCCIÓN

La enfermedad granulomatosa crónica (EGC) es una inmunodeficiencia primaria poco frecuente, caracterizada por una alteración en el metabolismo oxidativo de los fagocitos, por ausencia o inactivación de uno de los componentes del complejo nicotinamida adenina dinucleótido fosfato oxidasa (NADPH oxidasa).<sup>1,2</sup>

El complejo NADPH oxidasa se localiza en la membrana plasmática de los fagocitos. Consta de cinco componentes proteicos: dos unidos a la membrana plasmática –gp91-phox (*phagocyte oxidase*) y p22-phox, que forman el citocromo b558– y tres citosólicos –p47-phox, p67-phox y p40-phox3–. Este complejo genera anión superóxido, peróxido de hidrógeno, ácido y otros productos microbicidas que ejercen efectos tóxicos sobre los microorganismos fagocitados.<sup>1,2</sup>

La estimulación del fagocito desencadena, por unión de microorganismos opsonizados a receptores de superficie, el ensamblaje del complejo enzimático activo e induce el estallido respiratorio.<sup>1,3</sup>

La clínica típica de la EGC son infecciones recurrentes, sobre todo, por bacterias y hongos, y lesiones de carácter granulomatoso, predominantemente en zonas de contacto directo con el entorno, pero puede presentar una amplia variabilidad clínica.<sup>1,2,4</sup>

Exponemos 3 casos con diferentes presentaciones clínicas al momento del diagnóstico.

a. Hospital Infantil Miguel Servet, Zaragoza, España.

#### Correspondencia:

Lic. Alicia Montaner Ramón, alicia87mr@hotmail.com

Financiamiento: Ninguno.

Conflicto de intereses: Ninguno que declarar.

Recibido: 5-9-2016

Aceptado: 7-12-2016



## CASOS CLÍNICOS

### Caso 1

Varón sin antecedentes familiares de interés, con peso y talla en percentil 10-25. En los 3 primeros años de vida, presenta 3 episodios de otitis media supurada. A los 3 años de edad, tras un cuadro de disuria, se le diagnostica cistitis eosinofílica (por biopsia) y se extirpa un granuloma vesical. Entre los 4 y los 5 años de edad, presenta varios episodios febriles (cada 4-5 semanas, con duración de 3-5 días) y requiere varios ingresos para antibioterapia intravenosa. Durante los ingresos, se realizan hemograma, que es normal; IgG: 1270 mg/dL; IgA: 199 mg/dL; IgM: 213 mg/dL; IgD: 128 UI/mL; y poblaciones linfocitarias: CD3 80,7%, CD4+CD3+ 32%, CD8+CD3+ 45,1%, CD4/CD8 0,7, CD19 14,5%, CD56+CD16+CD3- 4%. A los 5 años de edad, presenta un cuadro de fiebre y poliserositis, y se aísla, en el líquido ascítico, *Serratia marcescens*, y, en los meses siguientes, 2 episodios de bacteriemia por *Salmonella* spp. En este contexto, se realiza el test de reducción de nitroazul de tetrazolio (*nitroblue tetrazolium test*; NBT, por sus siglas en inglés), con patrón compatible con EGC. Se inicia profilaxis con itraconazol y trimetoprim-sulfametoxazol, y se solicita un estudio genético, en el que se detecta una mutación en el gen *CYBB*, que confirma la enfermedad. Se realiza un estudio genético familiar y se confirma el estado de portadora de la madre del paciente. Actualmente, el paciente tiene 15 años y presenta una exploración física normal, con peso y talla adecuados a su edad. No ha sido sometido a trasplante de precursores hematopoyéticos (TPH) y recibe profilaxis antimicrobiana e interferón gamma, con adecuada evolución clínica.

### Caso 2

Varón sin antecedentes familiares reseñables, con peso y talla en percentil 50, con historia de absceso glúteo que requirió antibioterapia intravenosa y drenaje quirúrgico a los 7 meses de vida, que ingresa con 12 meses de edad por celulitis en la cara interna del pie izquierdo de 3 semanas de evolución, sin mejoría con amoxicilina-clavulánico oral. La radiografía muestra un foco de osteomielitis, por lo que se inicia un tratamiento con cefotaxima y cloxacilina intravenosos, y, tras el drenaje de la lesión, se aísla en el cultivo *Serratia marcescens*. En el mismo ingreso, presenta, posteriormente, un absceso en la muñeca derecha y se aísla

*Candida albicans*. Ante la sospecha de alteración de la fagocitosis, se realiza la técnica del estallido respiratorio mediante el test de oxidación de dihidrorodamina, compatible con EGC. Al momento del diagnóstico, presenta hemograma con leucocitosis (fórmula normal); hemoglobina: 11,1 g/dL; plaquetas: 859 000/mm<sup>3</sup>; velocidad de sedimentación globular (VSG): 61 mm/h. Se inicia profilaxis con itraconazol y cotrimoxazol, y se realiza un estudio genético, en el que se halla una mutación en el gen *CYBB* que confirma la patología. El estudio familiar es negativo, y se diagnostica una mutación *de novo*. Actualmente, el paciente tiene 6 años y su exploración física es normal. No ha sido sometido a TPH. Recibe profilaxis antimicrobiana, con adecuada evolución clínica.

### Caso 3

Varón con aftas bucales y repetidas otitis medias supuradas, con peso y talla en el percentil 25, que, a los 22 meses, presenta adenitis laterocervical; a los 26 meses, granuloma en la mejilla; y, a los 29 meses, forúnculo perianal. Todos ellos precisan drenaje quirúrgico, sin obtenerse aislamiento microbiológico. A los 2 años y 8 meses, presenta adenoflemón laterocervical derecho, que no mejora con antibiótico oral, por lo que se instaura antibioterapia intravenosa y drenaje quirúrgico, y se aísla *Serratia marcescens* en el cultivo. Durante el ingreso, hemograma con leucocitosis (fórmula normal); hemoglobina: 12,4 g/dL; plaquetas: 331 000/mm<sup>3</sup>. Ante la sospecha de inmunodeficiencia por alteración de la fagocitosis, se realiza un estudio de NADPH oxidasa (test de dihidrorodamina), compatible con EGC, y se confirma, en el estudio genético, una mutación del gen *CYBB*. El estudio genético familiar confirma el estado de portadora de su madre. Actualmente, el paciente tiene 4 años y medio, y presenta, como único dato en la exploración, adenopatías laterocervicales e inguinales menores de 1 cm; no ha sido sometido a TPH y recibe profilaxis antimicrobiana.

## DISCUSIÓN

La EGC es una inmunodeficiencia primaria poco frecuente, caracterizada por una alteración de las células fagocíticas (neutrófilos y monocitos).<sup>1,2</sup> El defecto se debe a una mutación en los genes que codifican alguno de los componentes del complejo NADPH oxidasa, encargado de catalizar la formación del anión superóxido mediante el "estallido



respiratorio". Esta reacción es crucial para completar la degradación de muchos gérmenes, principalmente, hongos y algunas bacterias. Las manifestaciones clínicas más frecuentes son infecciosas y las secundarias a la formación de repetidos granulomas, en localizaciones muy variadas.<sup>1,2</sup>

Se presentan tres casos de EGC, sin antecedentes familiares de interés en ninguno de ellos. Según el defecto genético, la EGC puede ser de herencia ligada al cromosoma X o autosómica recesiva. De las cinco proteínas que forman el complejo enzimático, la mutación del gen *CYBB* del cromosoma X, que codifica la proteína gp91-phox, es responsable de la mayoría de los casos (65%),<sup>2,3,4</sup> como en los 3 casos presentados. El resto de las mutaciones responsables de la enfermedad, menos frecuentes, son de herencia autosómica recesiva.

La infección que condujo a la sospecha diagnóstica en cada uno de los casos fue de diferente origen: el primer caso presentó un granuloma vesical y un cuadro de poliserositis; el segundo, una osteomielitis; y el tercero, repetidas adenopatías. Sin embargo, en los tres casos, el germen aislado fue *Serratia marcescens*. La EGC debe sospecharse ante repetidos cuadros infecciosos y lesiones abscesificadas, con pobre respuesta a los tratamientos habituales.<sup>2,5</sup>

La sintomatología inicial de la enfermedad puede ser muy diversa, dada su gran heterogeneidad clínica, como ocurre con nuestros pacientes, pero las infecciones graves por patógenos poco habituales, sobre todo de tejidos blandos y óseas, deben hacernos sospechar esta patología e iniciar el proceso diagnóstico.<sup>2,3</sup>

Se desconoce la incidencia exacta de la enfermedad, pero se estima en 1 caso por cada 200 000-250 000. Además, debido a que la mutación más frecuente es de herencia ligada al X (gen *CYBB*), habitualmente, los padres no presentan las manifestaciones tan graves de esta enfermedad,<sup>2</sup> como ocurre en nuestros 3 pacientes, que no tenían antecedentes familiares de la patología. En dos de los pacientes, se encontró que la madre era portadora de la mutación, mientras que el otro presentó una mutación *de novo*.

Dadas las características hereditarias de la EGC, es necesaria una anamnesis minuciosa, así como un alto grado de sospecha clínica de la enfermedad, que permita realizar las pruebas necesarias para llegar al diagnóstico.

Tradicionalmente, han existido diversas

técnicas diagnósticas de EGC, que miden los radicales libres producidos por los neutrófilos. La más utilizada en la actualidad es la dihidrorodamina,<sup>1-3</sup> que, junto con la ya menos empleada reducción de NBT, miden los radicales por citometría de flujo. El diagnóstico definitivo se obtiene a través del estudio genético.<sup>6</sup>

Ante la sospecha de EGC, es fundamental instaurar un tratamiento profiláctico antimicrobiano con cotrimoxazol e itraconazol, como se hizo con nuestros 3 pacientes. De ello dependerá la evolución y el pronóstico de la enfermedad, que han mejorado notablemente en los últimos años, al reducir la frecuencia y la gravedad de las infecciones.<sup>6</sup>

Por el momento, no existe tratamiento curativo, salvo el trasplante alogénico de precursores hematopoyéticos.<sup>7,8</sup> La terapia génica para reconstituir la actividad de la NADPH oxidasa en las células deficientes se encuentra en fase de estudio.<sup>9,10</sup>

En conclusión, la EGC debe sospecharse ante repetidos cuadros infecciosos y lesiones abscesificadas por gérmenes poco frecuentes y con pobre respuesta a los tratamientos habituales. Dada su gran heterogeneidad clínica, es necesario un alto grado de sospecha, que permita realizar las pruebas necesarias para llegar a un diagnóstico precoz. La instauración de profilaxis antibacteriana y antifúngica condiciona el pronóstico de estos pacientes al disminuir la frecuencia y la gravedad de las complicaciones infecciosas. El diagnóstico molecular permite, además, identificar el tipo de herencia, y se puede ofrecer consejo genético a la familia de cara a futuros embarazos. ■

## REFERENCIAS

1. Van den Berg JM, Van Koppen E, Ahlin A, Belohradsky BH, et al. Chronic granulomatous disease: the European experience. *PLoS One* 2009;4(4):e5234.
2. Chronic Granulomatous Disorder Society. Enfermedad granulomatosa crónica. Guía para profesionales médicos. Londres, Reino Unido; 2012. [Acceso: 19 de marzo de 2016]. Disponible en: [http://www.cgdsociety.org/static/media/up/EGC-Guía\\_para\\_profesionales\\_médicos.pdf](http://www.cgdsociety.org/static/media/up/EGC-Guía_para_profesionales_médicos.pdf).
3. Holland SM. Chronic granulomatous disease. *Clin Rev Allergy Immunol* 2010;38(1):3-10.
4. DeOliveira-Junior EB, Zurro NB, Prando C, Cabral-Marques O, et al. Clinical and Genotypic Spectrum of Chronic Granulomatous Disease in 71 Latin American Patients: First Report from the LASID Registry. *Pediatr Blood Cancer* 2015;62(12):2101-7.
5. Rosenzweig SD. Chronic granulomatous disease: complications and management. *Expert Rev Clin Immunol* 2009;5(1):45-53.
6. Goldblatt D. Recent advances in chronic granulomatous disease. *J Infect* 2014;69(Suppl 1):S32-5.

7. Åhlin A, Fath A. Chronic granulomatous disease - conventional treatment vs. hematopoietic stem cell transplantation: an update. *Curr Opin Hematol* 2015; 22(1):41-5.
8. Seger RA. Hematopoietic stem cell transplantation for chronic granulomatous disease. *Immunol Allergy Clin North Am* 2010;30(2):195-208.
9. Grez M, Reichenbach J, Schwäble J, Seger R, et al. Gene therapy of chronic granulomatous disease: the engraftment dilemma. *Mol Ther* 2011;19(1):28-35.
10. Kaufmann KB, Chiriaco M, Siler U, Finocchi A, et al. Gene therapy for chronic granulomatous disease: current status and future perspectives. *Curr Gene Ther* 2014;14(6):447-60.

# Reacción paradójica al tratamiento antituberculosis en una niña inmunocompetente afectada de tuberculosis ganglionar pulmonar

## *Paradoxical reaction to antituberculosis treatment in an immunocompetent girl with pulmonary tuberculosis*

Dr. Ignacio Ruiz del Olmo Izuzquiza<sup>a</sup>, Dra. Claudia Orden Rueda<sup>a</sup>, Dra. Laura Ochoa Gómez<sup>a</sup>, Dra. Nuria Clavero Montañés<sup>a</sup>, Dr. Enrique Berdún Chéliz<sup>a</sup> y Dr. Carmelo Guerrero Laleona<sup>b</sup>

### RESUMEN

La reacción paradójica al tratamiento antituberculoso es una entidad poco frecuente en pediatría.

Se presenta el caso de una niña de 9 años con fiebre, tos y expectoración de tres semanas de evolución. La prueba de tuberculina y Quantiferon fueron positivos; la velocidad de sedimentación era de 64 mm/h; el cultivo y la reacción en cadena de la polimerasa para *M. tuberculosis* fueron negativos. La radiografía de tórax mostró ensanchamiento mediastínico derecho. Ante el diagnóstico de tuberculosis, se inició un tratamiento con rifampicina, isoniazida, pirazinamida y etambutol en dosis estándar. A los 21 días, reapareció la fiebre elevada sin otra sintomatología, empeoramiento radiológico junto con normalidad de serologías, analítica sanguínea y resonancia cerebral. Se diagnosticó una reacción paradójica; se inició 1 mg/kg/día de prednisona oral, y quedó afebril a las 24 horas.

Es importante considerar esta entidad cuando otras causas de empeoramiento clínico y/o radiológico se han descartado para evitar pruebas complementarias y modificaciones de tratamiento innecesarias.

**Palabras clave:** tuberculosis, reacción paradójica, inmunocompetencia, linfadenitis, corticosteroides.

### ABSTRACT

Paradoxical reaction to antituberculosis treatment is rare in paediatric population.

We report a 9-year-old girl with high fever and productive cough for the last three weeks. Tuberculin test and Quantiferon were positive, erythrocyte sedimentation rate was 64 mm/h, culture and polymerase chain reaction for *M. tuberculosis* negative, and chest X ray showed a widened right mediastinum. Tuberculosis was diagnosed, therefore treatment with standard doses of rifampicin, isoniazid, pyrazinamide and ethambutol was started. Twenty-one days later she presented high fever with no other symptoms, worsening of radiological findings and normal blood tests, serologies and brain magnetic resonance imaging. The patient presented a paradoxical reaction and was

given prednisone 1 mg/kg/day, fever disappeared in 24 hours. It is important to consider a paradoxical reaction when other causes of clinical and/or radiological worsening have been ruled out, to avoid unnecessary tests and treatment modifications.

**Key words:** tuberculosis, paradoxical reaction, immunocompetence, lymphadenitis, steroids.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2017.e112>

**Cómo citar:** Ruiz del Olmo Izuzquiza I, Orden Rueda C, Ochoa Gómez L, et al. Reacción paradójica al tratamiento antituberculosis en una niña inmunocompetente afectada de tuberculosis ganglionar pulmonar. *Arch Argent Pediatr* 2017;115(2):e112-e115.

### INTRODUCCIÓN

La tuberculosis es una enfermedad prevalente a nivel mundial, y los datos epidemiológicos de nuestro país así lo confirman. Desde hace unos 25 años, se ha convertido de nuevo en un problema de salud pública, debido a factores, como el aumento de la población inmigrante o la aparición de cepas resistentes a tuberculostáticos de primera línea.<sup>1</sup> La incidencia en España, en el año 2014, se situó en 10,80 casos por 100 000 habitantes, el 6% de los cuales correspondieron a niños de entre 0 y 14 años.<sup>2</sup>

La reacción paradójica (RP) al tratamiento antituberculosis es una entidad poco frecuente. Fue descrita por primera vez en los años 50 por Choremis et al.,<sup>3</sup> en un paciente pediátrico. Se define como el deterioro clínico y/o radiológico o la aparición de nuevas lesiones en pacientes tratados con fármacos antituberculosis y que han presentado una respuesta inicial adecuada.<sup>3</sup> Se produce, generalmente, en las primeras 3-12 semanas de tratamiento.<sup>5</sup> En relación con la población pediátrica, la mayoría de la información sobre RP la encontramos en publicación de casos clínicos, y solo tres estudios de series de casos han sido publicados hasta la fecha.<sup>6-8</sup> Supone un desafío para el médico, ya que plantea el diagnóstico diferencial entre falla terapéutica o un proceso sobreañadido, con la consiguiente realización de pruebas complementarias y modificaciones de tratamiento innecesarios.

- Servicio de Pediatría, Hospital de Alcañiz, Alcañiz, Teruel, España.
- Unidad de Infectología, Servicio de Pediatría, Hospital Infantil Universitario Miguel Servet, Zaragoza, España.

**Correspondencia:**  
Dr. Ignacio Ruiz del Olmo Izuzquiza,  
[jruizdelolmo@salud.aragon.es](mailto:jruizdelolmo@salud.aragon.es)

**Financiamiento:** Ninguno.

**Conflicto de intereses:** Ninguno que declarar.

Recibido: 13-10-2016  
Aceptado: 17-11-2016

## CASO CLÍNICO

Niña de 9 años de origen paquistaní y residente en España desde 2 años antes, que presentó fiebre elevada  $> 39^{\circ}\text{C}$  de 3 semanas de evolución sin historia de pérdida de peso, astenia o clínica respiratoria. Le habían diagnosticado, en su centro de salud, neumonía basal derecha hacía 10 días y la habían tratado con 80 mg/kg/día de amoxicilina por vía oral; se remitió a nuestro centro para su estudio y tratamiento. Como antecedente, se destacaba que fue vacunada al mes de vida con el bacilo de Calmette-Guérin (BCG), según el calendario de vacunaciones de su país de origen.

En la exploración física, se observó una cicatriz de vacunación de BCG en el brazo derecho y auscultación pulmonar con crepitantes basales bilaterales (más intensos en el lado derecho), sin otros hallazgos relevantes. Se realizaron pruebas complementarias: hematiemetría con anemia hipocrómica microcítica y leucocitosis con desviación izquierda, velocidad de sedimentación globular (VSG) de 64 mm/h, proteína C reactiva (PCR) de 11,55 mg/dl, patrón férrico con niveles de hierro e índice de saturación de transferrina muy disminuidos, función tiroidea, inmunoglobulinas y bioquímica general

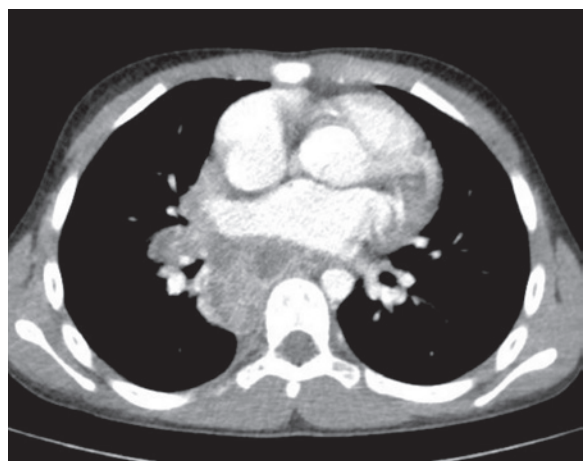
normales, hemocultivos negativos, así como las serologías frente a citomegalovirus, Epstein-Barr, toxoplasmosis, hepatitis B y C, brucelosis, herpes simple y virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). La prueba de tuberculina tuvo una induración de 12 mm. La radiografía de tórax se muestra en la *Figura 1*. La tomografía computada (TC) pulmonar (*Figura 2*) demostró adenopatías necróticas en arco aórtico, carina, bifurcación del bronquio intermediario y vena pulmonar derecha. La detección de bacilos ácido-alcohol resistentes (BAAR), cultivo y reacción de cadena de polimerasa en el jugo gástrico resultaron negativos. La determinación de Quantiferón (QuantiFERON - TB Gold test in tube®; Cellestis, Victoria, Australia) resultó positiva; se estableció, entonces, el diagnóstico empírico de tuberculosis ganglionar mediastínica. El estudio familiar no identificó el caso índice: pruebas de tuberculina (PT) iniciales y radiografías de tórax negativas en todos los miembros. Recibieron profilaxis con isoniacida 2 meses, y las PT permanecieron negativas. La paciente inició tratamiento oral con 15 mg/kg/día de rifampicina, 10 mg/kg/día de isoniacida, 35 mg/kg/día de pirazinamida y 20 mg/kg/día de etambutol, ya que no se consiguió aislar la micobacteria en cultivos, y 80 mg/día de hierro oral para normalizar los depósitos de hierro. Quedó afebril a las 72 horas y recibió el alta al décimo día de ingreso.

FIGURA 1. Radiografía de tórax al momento del diagnóstico



Ensanchamiento mediastínico más prominente en el lado derecho y engrosamiento perihiliar ipsilateral

FIGURA 2. Tomografía computada pulmonar al momento del diagnóstico



Conglomerado de adenopatías mediastínicas, hiliares e intrapulmonares derechas; algunas de ellas, necróticas

Tres semanas después, comenzó con febrícula persistente durante 7 días y, posteriormente, picos febriles hasta 38,5 °C sin otra clínica asociada, por lo que reingresó en nuestro centro. La exploración física por aparatos fue normal. Tras confirmar el adecuado cumplimiento terapéutico, se realizaron nuevas pruebas complementarias: hematemetría, estudio de poblaciones linfocitarias, VSG, PCR, bioquímica general que resultó sin alteraciones, hemocultivo y serologías frente a los mismos agentes negativos. Los hallazgos del control radiológico se muestran en la *Figura 3*. Para descartar afectación tuberculosa del sistema nervioso central (SNC), se realizaron fondo de ojo y resonancia magnética (RM) cerebral, los cuales no mostraron alteraciones. Ante estos hallazgos, y dada la sospecha diagnóstica de RP, se decidió iniciar tratamiento con 1 mg/kg/día de prednisona oral, y quedó afebril a las 24 horas siguientes.

Tras recibir el alta, se completaron dos meses de tratamiento con régimen de 4 fármacos para continuar con 10 mg/kg/día de isoniacida y 15 mg/kg/día de rifampicina oral durante otros 4 meses; mientras que el tratamiento con corticoide se prescribió 1 mes. Durante este tiempo, en los controles periódicos, se apreció la desaparición de las alteraciones radiológicas y la normalización de los niveles de hemoglobina y hierro.

FIGURA 3. Radiografía de tórax de control tras la reaparición de fiebre 21 días después de iniciar el tratamiento



Empeoramiento de adenopatías mediastínicas y perihiliares derechas

## DISCUSIÓN

La prevalencia de RP en pediatría es incierta, ya que los datos disponibles corresponden a series pequeñas o casos aislados de pacientes. Thampi et al.,<sup>6</sup> estiman esta frecuencia en el 14% de un total de 112 niños canadienses con diagnóstico de tuberculosis, mientras que estudios europeos la sitúan en torno al 10%.<sup>7,8</sup>

Dicha reacción parece estar producida por una recuperación del sistema inmunitario durante el tratamiento, que provoca un aparente empeoramiento de la enfermedad. Se cree que la lisis de los bacilos, secundaria al efecto de los fármacos o al retorno de la actividad inmunológica previamente deprimida, libera antígenos bacilares capaces de estimular linfocitos, monocitos y macrófagos. Estos, a su vez, liberan mediadores de la inflamación, responsables de la fiebre y la formación de granulomas.<sup>5</sup> Clásicamente, se relacionaba con pacientes coinfectados por el VIH. Sin embargo, cada vez son más las publicaciones que describen este fenómeno en individuos inmunocompetentes.<sup>5,9,10</sup>

El intervalo de tiempo entre el inicio del tratamiento farmacológico de la tuberculosis y el desarrollo de la RP varía entre 39 y 80 días según las series publicadas en niños.<sup>6,8</sup> La forma de presentación más frecuente en pediatría es el empeoramiento de la lesión pulmonar (demostrado radiológicamente en la paciente), que llega a suponer casi dos tercios de los casos,<sup>7,8</sup> mientras que, en los adultos, el SNC es el más afectado (hasta el 50%) en forma de tuberculomas.<sup>5</sup> La afectación pulmonar en la RP de la edad adulta se sitúa en torno al 10%.<sup>11</sup> Tanto los niños como los adultos presentan empeoramiento moderado del cuadro respiratorio, con aparición de nuevos infiltrados o progresión de los preexistentes, así como derrame pleural en las formas de RP con afectación pulmonar.<sup>7,11</sup>

El diagnóstico de la RP es clínico y de exclusión, y, por lo tanto, no existen pruebas específicas. Es necesario asegurar el correcto cumplimiento del tratamiento con cuatro fármacos con una dosificación adecuada y descartar la presencia de bacilos resistentes, la existencia de coinfección por el VIH u otras infecciones concomitantes o la presencia de una reacción adversa medicamentosa.<sup>12</sup> Los dos trabajos publicados en relación con la RP en niños hasta la fecha concluyen que los factores de riesgo para desarrollar dicha reacción son peso en percentil inferior al 25, lesiones de tuberculosis en más de una localización y presencia de



síntomas graves y menor edad al momento del diagnóstico.<sup>6,7</sup>

El tratamiento es objeto de controversia. Algunos autores defienden la actitud expectante, ya que la RP puede remitir espontáneamente, en un período desde semanas a meses. Por el contrario, otras publicaciones defienden el uso de los corticoides, basándose en la patogenia inmunológica-inflamatoria de esta entidad. Dicho tratamiento se ha utilizado, clásicamente, en los casos de afectación neurológica, y, en la actualidad, se recomienda prednisona o prednisolona oral en dosis de 1 mg/kg/día durante 4-6 semanas en casos de formas extensas, fiebre con picos elevados o afectación del estado general. El tratamiento antituberculosis debe mantenerse en igual dosis, y existen dudas en cuanto a la prolongación de la duración.<sup>5,13</sup>

En nuestro caso, se trata de un diagnóstico probable de tuberculosis, ya que no hubo confirmación bacteriológica. En cuanto a la RP, no existían datos clínicos, analíticos o radiológicos de gravedad, por lo que es posible que el cuadro hubiera presentado buena evolución igualmente con la conducta expectante.

Por tanto, considerando que la incidencia de tuberculosis ha aumentado en nuestro medio y que la RP en pacientes inmunocompetentes no es tan infrecuente, creemos que esta entidad debe ser tenida en cuenta en el diagnóstico diferencial de las complicaciones de la tuberculosis. Con ello, evitaremos la realización de pruebas complementarias y modificaciones de tratamiento innecesarias. El corticoide parece ser, actualmente, el tratamiento de elección, pero son necesarios más estudios que permitan identificar a los pacientes de más riesgo y cuál sería el fármaco más eficaz en estos casos. ■

## REFERENCIAS

- Díez Ruiz-Navarro M. La tuberculosis en los albores del siglo XXI. *Rev Esp Salud Pública* 2003;77(2):183-7.
- Centro Nacional de Epidemiología. Instituto de Salud Carlos III. Informe epidemiológico sobre la situación de la tuberculosis en España. Año 2014. Madrid, 2015. [Acceso: 1 de septiembre de 2016]. Disponible en: [http://www.isciii.es/ISCIII/es/contenidos/fd-servicios-cientifico-tecnicos/fd-vigilancias-alertas/fd-enfermedades/pdf\\_2015/TB\\_Informe\\_2014.pdf](http://www.isciii.es/ISCIII/es/contenidos/fd-servicios-cientifico-tecnicos/fd-vigilancias-alertas/fd-enfermedades/pdf_2015/TB_Informe_2014.pdf).
- Choremis C, Padiatellis Z, Zoumboulakis D, Yannakos D. Transitory exacerbation of fever and roentgenographic findings during treatment of tuberculosis in children. *Am Rev Tuberc* 1955;72(4):527-36.
- Cheng V, Ho P, Lee R, Chan K, et al. Clinical spectrum of paradoxical deterioration during antituberculosis therapy in non-HIV infected patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2002;21(11):803-9.
- Fernández-Fúnez A. Respuesta paradójica durante el tratamiento tuberculostático en pacientes inmunocompetentes. *Med Clin (Barc)* 2009;133(16):637-43.
- Thampi N, Stephens D, Rea E, Kitai I. Unexplained deterioration during antituberculosis therapy in children and adolescents: clinical presentation and risk factors. *Pediatr Infect Dis J* 2012;31(2):129-33.
- Olive C, Mouchet F, Toppet V, Haelterman E, et al. Paradoxical reaction during tuberculosis treatment in immunocompetent children: clinical spectrum and risk factors. *Pediatr Infect Dis J* 2013;32(5):446-9.
- Carazo Gallego B, Moreno-Pérez D, Núñez Cuadros E, Mesa Fernández A, et al. Paradoxical reaction in immunocompetent children with tuberculosis. *Int J Infect Dis* 2016;51:15-8.
- Meseguer Yebra P, Álvez F, Pena Nieto J, Cid Fernández E, et al. Reacción paradójica al tratamiento antituberculoso en un caso de tuberculosis pulmonar. *Acta Pediatr Esp* 2011;69(4):186-8.
- Breen R, Smith C, Bettinson H, Dart S, et al. Paradoxical reactions during tuberculosis treatment in patients with and without HIV co-infection. *Thorax* 2004;59(8):704-7.
- Choi Y, Jeon S, Seo H, Park C, et al. Tuberculous pleural effusion: new pulmonary lesions during treatment. *Radiology* 2002;224(2):493-502.
- Pepper D, Marais S, Maartens G, Rebe K, et al. Neurologic manifestations of paradoxical tuberculosis associated immune reconstitution inflammatory syndrome: a case series. *Clin Infect Dis* 2009;48(11):e96-107.
- Bilaçeroglu S, Perim K, Büyüksirin M, Çelikten E. Prednisolone: a beneficial and safe adjunct to antituberculosis treatment? A randomized controlled trial. *Int J Tuberc Lung Dis* 1999;3(1):47-54.

# Histiocitosis eruptiva generalizada-xantogranuloma juvenil: espectro clínico en un paciente pediátrico

## *Generalized eruptive histiocytosis-Juvenile xanthogranuloma: clinical spectrum in a pediatric patient*

Dra. Ruth Alperovich<sup>a</sup>, Dr. Pedro T. Grassino<sup>b</sup>, Dr. Raúl Asial<sup>c</sup>, Dr. Luis Pasteris<sup>d</sup> y Dra. María del Carmen Boente<sup>a</sup>

### RESUMEN

La histiocitosis eruptiva generalizada, conjuntamente con el xantogranuloma juvenil, constituyen desórdenes histiocíticos de origen dendrítico (también denominados histiocitosis no Langerhans), que comparten características clínico-patológicas e inmunohistoquímicas.

Presentamos a una paciente de 3 años de edad con lesiones en la piel clínicamente compatibles con histiocitosis eruptiva generalizada y confirmadas mediante histología e inmunohistoquímica. Luego presentó compromiso en el sistema nervioso central, por lo que fue intervenida quirúrgicamente. En la histopatología de esta lesión, se encontraron células de Touton, compatibles con el diagnóstico de xantogranuloma juvenil. Este caso clínico demuestra la necesidad de considerar estas enfermedades como espectro de una misma entidad.

**Palabras clave:** *histiocitosis, histiocitosis eruptiva generalizada, xantogranuloma juvenil.*

### ABSTRACT

Both, generalized eruptive histiocytosis and juvenile xanthogranuloma are dendritic histiocytic disorders (also known as non-Langerhans cells histiocytosis) that share clinicopathological and immunohistochemical characteristics. We present a 3-year-old female patient with skin lesions that were clinically compatible with generalized eruptive histiocytosis, confirmed by histopathological and immunohistochemical studies. During her development the disorder compromised the central nervous system, and surgical intervention of one symptomatic lesion was needed. The histopathological exam of the central nervous system lesion showed Touton cells, compatible with a diagnosis of juvenile xanthogranuloma. This case demonstrates the need to consider these diseases as a spectrum of the same entity.

**Key words:** *histiocytosis, generalized eruptive histiocytosis, xanthogranuloma juvenile.*

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2017.e116>

**Cómo citar:** Alperovich R, Grassino PT, Asial R, et al. Histiocitosis eruptiva generalizada-xantogranuloma juvenil: espectro clínico en un paciente pediátrico. *Arch Argent Pediatr* 2017;115(2):e116-e119.

- Servicio de Dermatología. Hospital del Niño Jesús. San Miguel de Tucumán.
- Servicio de Diagnóstico por Imágenes. Hospital del Niño Jesús. San Miguel de Tucumán.
- Centro Integral de Dermatología. San Miguel de Tucumán.
- Servicio de Neurología. Hospital del Niño Jesús. San Miguel de Tucumán.

### Correspondencia:

Dra. Ruth Alperovich, [ruthalperovich@hotmail.com](mailto:ruthalperovich@hotmail.com)

**Financiamiento:** Ninguno.

**Conflicto de intereses:** Ninguno que declarar.

Recibido: 13-10-2016

Aceptado: 17-11-2016

### INTRODUCCIÓN

Las histiocitosis son un grupo de enfermedades de etiología desconocida, caracterizadas por la proliferación anormal del histiocito, un tipo de célula progenitora de la médula ósea, que, según los marcadores que presente en su superficie, dará origen a distintos tipos celulares, que provocarán una enfermedad específica.

Tanto la histiocitosis eruptiva generalizada (HEG) como el xantogranuloma juvenil (XGJ) forman parte de los desórdenes con comportamiento biológico variable, que derivan de dendrocitos en la actual clasificación de las histiocitosis y como histiocitosis no Langerhans (HNL) en la antigua clasificación. La HEG afecta, con mayor frecuencia, a pacientes adultos, aunque también se ha descrito en edades pediátricas; tiene un curso benigno y autolimitado. Mientras que el XGJ afecta, con más frecuencia, a pacientes pediátricos; se limita, por lo general, a la piel y, más raramente, puede presentar compromiso multisistémico.

### CASO CLÍNICO

Paciente de sexo femenino, de 3 años de edad, sin antecedentes personales ni familiares de relevancia. Inició, a los 14 meses de vida, con lesiones en la piel (*Figura 1*) consistentes en pápulas eritematosas, eritematoamarillentas, simétricamente distribuidas en el tronco, los miembros, que respetaban las áreas seboreicas (cuero cabelludo, retroauricular), y en la zona del pañal. Con sospecha clínica de histiocitosis, se realizó un estudio histopatológico (*Figura 2*) y se observó la presencia de un infiltrado denso en la dermis superficial y profunda compuesto por células histiocíticas y ausencia de células gigantes multinucleadas. La inmunohistoquímica fue positiva para CD68 y negativa para CD1a y S100. En la microscopía electrónica de transmisión, se observó un infiltrado de células con núcleo indentado y citoplasma abundante con prominentes estructuras, entre las que se destacaron cuerpos gusano-símil, mitocondrias, cuerpos densos y laminados (*Figura 3*). Con estos

hallazgos, se arribó al diagnóstico de HEG. A los dos meses, agregó poliuria y polidipsia, y se confirmó, mediante estudios complementarios, la presencia de diabetes insípida. Se realizó una resonancia magnética nuclear (RMN) de cerebro, en la que se constató (*Figura 4A*) la presencia de múltiples formaciones nodulares, que se realizaban con gadolinio en la corteza frontal izquierda, parietal derecha, sector posterior de iii ventrículo, núcleo caudado izquierdo y cisterna supraselar por detrás del quiasma óptico. A los 6 meses, se repitió la RMN de cerebro y se encontraron (*Figura 4B*) nuevas imágenes cerebrales en la región temporal derecha, tronco encefálico y parietal izquierda corticosubcortical de semejantes características y la desaparición de las antes descritas. Posteriormente (a los 6 meses de la última), se realizó una nueva RMN de cerebro de control (*Figura 4C*) y se observó, en la región temporal derecha, una masa ocupante, voluminosa, en íntima relación con el seno cavernoso derecho, con realce heterogéneo al medio de contraste y área central de baja señal, que sugirió un área de necrosis con la presencia de calcificaciones, que se rodeó de importante edema periférico. A pesar de esta lesión, la paciente se encontraba clínicamente asintomática. Se decidió su resección quirúrgica. La biopsia mostró proliferación de células de mediano tamaño con núcleos arriñonados, otros ovoides y binucleados y células multinucleadas tipo Touton. La inmunohistoquímica fue positiva para CD68. Se interpretó el cuadro como XGJ y

se tomó una conducta expectante. A los 6 meses de seguimiento, las lesiones en la piel persisten sin cambios y no se han hallado nuevas lesiones cerebrales en RMN posteriores.

## DISCUSIÓN

Las histiocitosis son un grupo de enfermedades en las que se produce una proliferación y posterior acúmulo de células que provienen del sistema monocítico-macrofágico. Se utilizan múltiples denominaciones y/o clasificaciones a la fecha. La Sociedad del Histiocito, en 1985,<sup>1</sup> las dividió en tres grandes grupos –clase I: histiocitosis de células de Langerhans (HCL); clase II: HNL; clase III: histiocitosis malignas– y, en el año 1997, conjuntamente con la Organización Mundial de la Salud, sugirieron clasificarlas teniendo cuenta la estirpe celular y el comportamiento de estas.<sup>2</sup>

Así se las divide en dos grandes grupos:

- 1) Desórdenes con comportamiento biológico variable.
- 2) Desórdenes malignos.

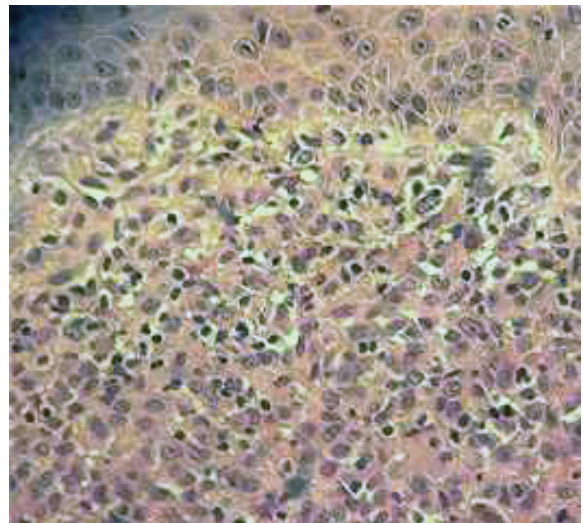
Según la antigua clasificación, la HEG y el XGJ formarían parte de las HNL y, según la última, constituiría un desorden con comportamiento biológico variable, de origen dendrocítico.

La HEG, descrita en 1963 por Winkelmann y Muller, se trata de una enfermedad inusual, que afecta, más frecuentemente, a adultos que a pacientes pediátricos.<sup>3</sup> Se desconoce su etiopatogenia, aunque existen reportes que la

FIGURA 1. Pápulas eritematosas, eritematoamarillentas, simétricamente distribuidas en el tronco



FIGURA 2. Infiltrado denso en la dermis superficial y profunda compuesto por células histiocíticas. Ausencia de células gigantes multinucleadas





relacionan con infecciones virales y bacterianas.<sup>4</sup>

Clínicamente, se caracteriza por presentar pápulas en número variable, de 3 a 10 milímetros de diámetro, asintomáticas, eritematosas o eritematoamarillentas, distribuidas de manera simétrica, localizadas en el tronco, con respeto de la cara y las mucosas, tal como ocurrió en nuestra paciente. Evoluciona por brotes, pero tiene un curso, habitualmente, benigno y autolimitado,<sup>4</sup> con lo cual no requiere de tratamiento.<sup>5,6</sup>

Histológicamente, presenta, en la dermis superficial y media, un infiltrado denso, monomorfo, constituido por histiocitos con núcleo con escasa cromatina y abundante citoplasma claro. Mediante inmunohistoquímica, estas células son CD68 y factor XIIa positivas y negativas para CD1a y S100.<sup>4,7</sup> Ultraestructuralmente, algunos histiocitos contienen inclusiones citoplasmáticas prominentes, inclusiones con forma de gusanos e inclusiones concéntricas laminadas.<sup>3</sup>

El XGJ es un desorden dendrítico, de comportamiento biológico variable, poco común, que ocurre, de manera predominante, en niños. Por lo general, es benigno y limitado a la piel; el compromiso sistémico es raro. Se ha reportado entre un 3,9% y un 5% de los niños con XGJ,<sup>8-10</sup> y las localizaciones extracutáneas más frecuentes son el ojo, el sistema nervioso central (SNC), el hígado, el bazo y el pulmón.<sup>10</sup> Cuando el compromiso multisistémico está presente, implica una amenaza para la vida, con lo cual el

pronóstico deja de ser favorable. Las lesiones en el SNC ocurren en 1%-2% de los casos<sup>11</sup> y pueden ser únicas o múltiples y de tamaño variable. Pueden ocurrir como primera y única manifestación de XGJ o acompañar al compromiso en la piel o multisistémico. Las imágenes, mediante RMN, no presentan características específicas y se realzan luego del contraste con gadolinio.<sup>11</sup> Las estrategias terapéuticas aún no han sido dilucidadas; las opciones dependen del número y grado de accesibilidad de las lesiones<sup>12</sup> y pueden ser quirúrgicas o requerir de quimio o radioterapia, o considerar una conducta expectante.<sup>8,9,13</sup>

No encontramos, en la bibliografía consultada, ningún caso que haya presentado esta clínica tan peculiar y fluctuante en el SNC, con la presencia de nódulos que aparecen y desaparecen y el posterior crecimiento de uno de ellos, que a pesar de su gran tamaño, no originó signos clínicos de compromiso del SNC. Se tomó una conducta quirúrgica, debido a que, en ese momento, constituía la única lesión presente (que originaba efecto de masa) y, posteriormente, una conducta expectante, debido a que no surgieron nuevas imágenes en las RMN de cerebro de control.

El diagnóstico diferencial entre los procesos previamente denominados HNL resulta dificultoso, ya que comparten características

FIGURA 3. Microscopía electrónica de transmisión. En el abundante citoplasma, presencia de numerosas estructuras: cuerpos gusano-símil (flecha curva), mitocondrias (asterisco), cuerpos densos (flecha recta), cuerpos laminados (chevrón)

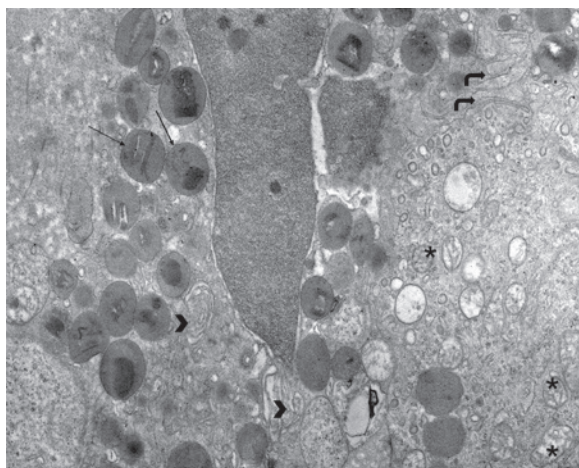
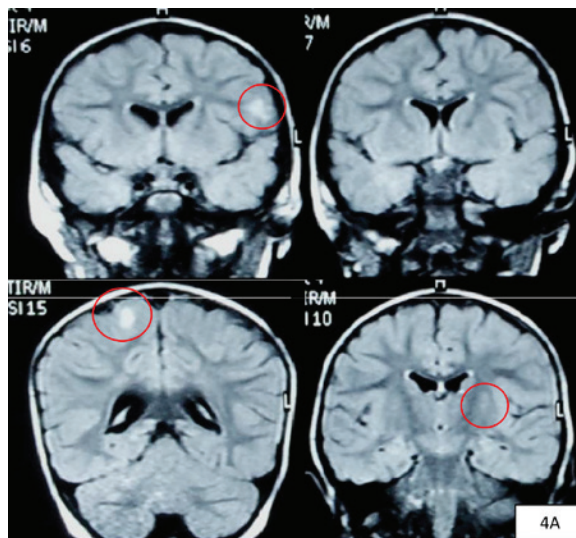


FIGURA 4. A) Múltiples formaciones nodulares que se realzan con gadolinio. B) Nuevas imágenes cerebrales y desaparición de las anteriormente descritas. C) Masa ocupante, voluminosa, con realce heterogéneo al medio de contraste y área central con necrosis y calcificaciones. Edema periférico



clínicas, histológicas e inmunohistoquímicas.<sup>14,3</sup> Se ha propuesto que la histiocitosis céfalica benigna constituye una forma localizada de HEG,<sup>4,6</sup> como así también la teoría de que existirían dos formas de HEG, la forma clásica (benigna y autolimitada) y la variante inicial, temprana, que, posteriormente, evolucionaría hacia otras formas de HNL, como XGJ o xantoma diseminado.<sup>15</sup>

Consideramos que nuestro caso reafirma la teoría de que estas HNL representarían un espectro, puesto que las características clínicas e histológicas cutáneas concuerdan con una HEG, pero el comportamiento evolutivo y el compromiso del SNC se corresponderían con un XGJ, ratificado posteriormente en la anatomía patológica de la pieza quirúrgica de la lesión cerebral.

Creemos que se trata de un caso excepcional por su raro comportamiento en el SNC y nos planteamos el interrogante de la razón por la cual las lesiones en el SNC involucraron mientras que persistieron sin cambios a nivel cutáneo. ■

## REFERENCIAS

1. Snow JL, Su D. Histiocytic disease. *J Am Acad Dermatol* 1995;33(1):111-6.
2. Favara BE, Feller AC, Pauli M, Jaffe ES, et al. Contemporary classification of histiocytic disorders. The WHO Committee On Histiocytic/Reticulum Cell Proliferations. Reclassification Working Group of the Histiocyte Society. *Med Pediatr Oncol* 1997;29(3):157-66.
3. Goodman WT, Barret TL. Histiocitosis. En Bologna JL, Jorizzo JL, Rapini RP. *Dermatología*. Madrid: Elsevier; 2004. Págs.1429-45.
4. Chern E, Yau D, Ho JC. Generalized eruptive histiocytosis in an infant. *Acta Derm Venereol* 2010;90(2):204-5.
5. Seward JL, Malone JC, Callen JP. Generalized eruptive histiocytosis. *J Am Acad Dermatol* 2004;50(1):116-20.
6. Gelmetti C, Caputo R. Histiocitosis de células no Langerhans. En: Wolff K, Goldsmith L, Katz S, Gilchrist B, et al. *Fitzpatrick Dermatología en Medicina General*. 7.ª ed. Buenos Aires: Panamericana; 2009:1424-34.
7. Vázquez-Blanco M, Peteiro C, Toribio J. Histiocitoma eruptivo generalizado. *Actas Dermosifiliogr* 2006;97(1):35-8.
8. Azorín D, Torrelo A, Lassaletta A, de Prada I, et al. Systemic juvenile xanthogranuloma with fatal outcome. *Pediatr Dermatol* 2009;26(6):709-12.
9. Meshkini A, Shahzadi S, Zali A, Tajeddini A, et al. Systemic juvenile xanthogranuloma with multiple central nervous system lesions. *J Cancer Res Ther* 2012;8(2):311-3.
10. Tamir I, Davir R, Fellig Y, Weintraub M, et al. Solitary juvenile xanthogranuloma mimicking intracranial tumor in children. *J Clin Neurosci* 2013;20(1):183-8.
11. Wang B, Jin H, Zhao Y, Ma J. The clinical diagnosis and management options for intracranial juvenile xanthogranuloma in children: based on four cases and another 39 patients in the literature. *Acta Neurochir (Wien)* 2016;158(7):1289-97.
12. Stepan KO, Sharma A, Chicoine MR, Uppaluri R, et al. Juvenile xanthogranuloma of supra-sellar region: a rare presentation. *Clin Neuropathol* 2015;34(6):368-70.
13. Chiba K, Aihara Y, Eguchi S, Tanaka M, et al. Diagnostic and management difficulties in a case of multiple intracranial juvenile xanthogranuloma. *Childs Nerv Syst* 2013;29(6):1039-45.
14. Goerdt S, Bonsmann G, Sunderkotter C, Grabbe S, et al. A unique non-Langerhans cell histiocytosis with some features of generalized eruptive histiocytoma. *J Am Acad Dermatol* 1994;31(2 Pt 2):322-6.
15. Verma SB. Generalized eruptive histiocytomas and juvenile eruptive xanthogranulomas in a 10-year-old boy: a potpourri of exotic terms indicating the need for unification. *Int J Dermatol* 2012;51(4):445-7.



# Estenosis subglótica como manifestación inicial de granulomatosis de Wegener en una adolescente. Caso clínico

## *Subglottic stenosis as the initial manifestation of Wegener's granulomatosis in a teenager. Case report*

Dra. Giselle Cuestas<sup>a</sup>, Dra. Verónica Rodríguez<sup>a</sup>, Dra. Flavia Doormann<sup>a</sup>, Dra. Alejandra Pringe<sup>b</sup>, Dr. Patricio Bellia Munzón<sup>a</sup>, Dr. Gastón Bellia Munzón<sup>c</sup>, Dr. Carlos Ortega<sup>d</sup> y Dr. Rubén Álvarez<sup>e</sup>

### RESUMEN

La granulomatosis de Wegener es una vasculitis granulomatosa necrotizante de origen autoinmune que afecta, principalmente, a la vía aérea superior e inferior y los riñones. Es muy rara en los niños y adolescentes. Cuando se inicia a edad temprana, se asocia, con frecuencia, a estenosis subglótica.

La estenosis subglótica es una manifestación potencialmente fatal de la granulomatosis de Wegener. Su diagnóstico requiere un alto grado de sospecha porque puede desarrollarse en ausencia de otros signos de actividad y, en ocasiones, es la manifestación inicial de la enfermedad. Se confirma mediante la visualización endoscópica de la lesión. El tratamiento es complejo; requiere, a menudo, de repetidas intervenciones, debido a reestenosis.

Presentamos a una paciente de 13 años de edad con estenosis subglótica secundaria a granulomatosis de Wegener. Describimos las manifestaciones clínicas, el diagnóstico y el tratamiento de esta rara causa de dificultad respiratoria en la población pediátrica.

**Palabras clave:** *laringostenosis subglótica, granulomatosis de Wegener, pediatría.*

### ABSTRACT

Wegener's granulomatosis is a necrotizing granulomatous vasculitis of autoimmune origin that primarily affects the upper and lower airways and kidneys. It is very rare in children and adolescents. When started at a young age it is often associated with subglottic stenosis.

Subglottic stenosis is a potentially fatal manifestation of Wegener's granulomatosis. Its diagnosis requires a high index of suspicion since it might develop in the absence of other signs of activity. Occasionally, subglottic stenosis may present as the initial manifestation of the disease. Diagnosis is confirmed by endoscopic visualization of the lesion. The treatment is complex, and it often requires repeated interventions due to restenosis. We present a 13-year-old patient with subglottic stenosis secondary to Wegener's granulomatosis. We describe the clinical manifestations, diagnosis and treatment of this rare cause of respiratory distress in the pediatric population.

**Key words:** *subglottic laryngostenosis, Wegener granulomatosis, pediatrics.*

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2017.e120>

**Cómo citar:** Cuestas G, Rodríguez V, Doormann F, et al. Estenosis subglótica como manifestación inicial de granulomatosis de Wegener en una adolescente. Caso clínico. *Arch Argent Pediatr* 2017;115(2):e120-e125.

### INTRODUCCIÓN

El 90% de las estenosis subglóticas (ES) resultan de la intubación endotraqueal, pero también pueden ocurrir como resultado de enfermedades inflamatorias.<sup>1</sup>

La granulomatosis con poliangeítis (o granulomatosis de Wegener, GW) es poco frecuente en la infancia. La incidencia se estima en 0,1 cada 100 000 niños.<sup>2</sup> La ES se presenta en el 8%-23% de los pacientes con GW, principalmente, en menores de 20 años y en el sexo femenino.<sup>2-5</sup> Puede manifestarse en el debut o en estadios avanzados de la enfermedad.<sup>6</sup> Los síntomas más frecuentes son la disnea de esfuerzo, el estridor, la tos y los cambios en la voz. Hasta en el 25% de los casos, el compromiso de la vía aérea es la única manifestación de la enfermedad, por lo que es de utilidad el hallazgo de granulomas en la biopsia y la presencia de anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos (ANCA) para arribar al diagnóstico.<sup>5,6</sup>

El tratamiento de la ES en pacientes con GW es complejo. El 25% responde al tratamiento sistémico inmunodepresor; el resto requiere intervención local y son de elección los procedimientos endoscópicos en el manejo de esta enfermedad.

- Sección de Endoscopia Respiratoria, División de Otorrinolaringología, Hospital General de Niños "Dr. Pedro de Elizalde", Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.
- Servicio de Reumatología, Hospital General de Niños "Dr. Pedro de Elizalde", Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.
- Servicio de Cirugía, Hospital General de Niños "Dr. Pedro de Elizalde", Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.
- Hospital "Santa Lucía", Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.
- Hospital General de Niños "Dr. Pedro de Elizalde", Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

#### Correspondencia:

Dra. Giselle Cuestas, [giselle\\_cuestas@yahoo.com.ar](mailto:giselle_cuestas@yahoo.com.ar)

**Financiamiento:** Ninguno.

**Conflicto de intereses:** Ninguno que declarar.

Recibido: 13-10-2016

Aceptado: 30-11-2016

### CASO CLÍNICO

Paciente de sexo femenino de 13 años de edad, sin antecedentes patológicos, que presenta estridor bifásico y disnea de esfuerzo de 5 meses de evolución y ojo rojo unilateral (inflamación y dolor ocular derecho). El resto del examen físico es normal. La paciente no presenta antecedentes de intubación ni de instrumentación de la vía aérea. En otra institución, recibió tratamiento médico por broncoespasmos y por conjuntivitis infecciosa, sin respuesta.

La paciente es evaluada por Oftalmología, quien diagnostica epiescleritis anterior aguda, y por Pediatría. Las pruebas de función pulmonar informan una disminución significativa de los flujos y una curva flujo/volumen con patrón en cajón. La tomografía computada evidencia un estrechamiento de la luz subglótica sin compromiso del parénquima pulmonar (Figura 1).

Con los estudios efectuados, consulta a los Servicios de Reumatología y Endoscopia Respiratoria del Hospital General de Niños "Dr. Pedro de Elizalde".

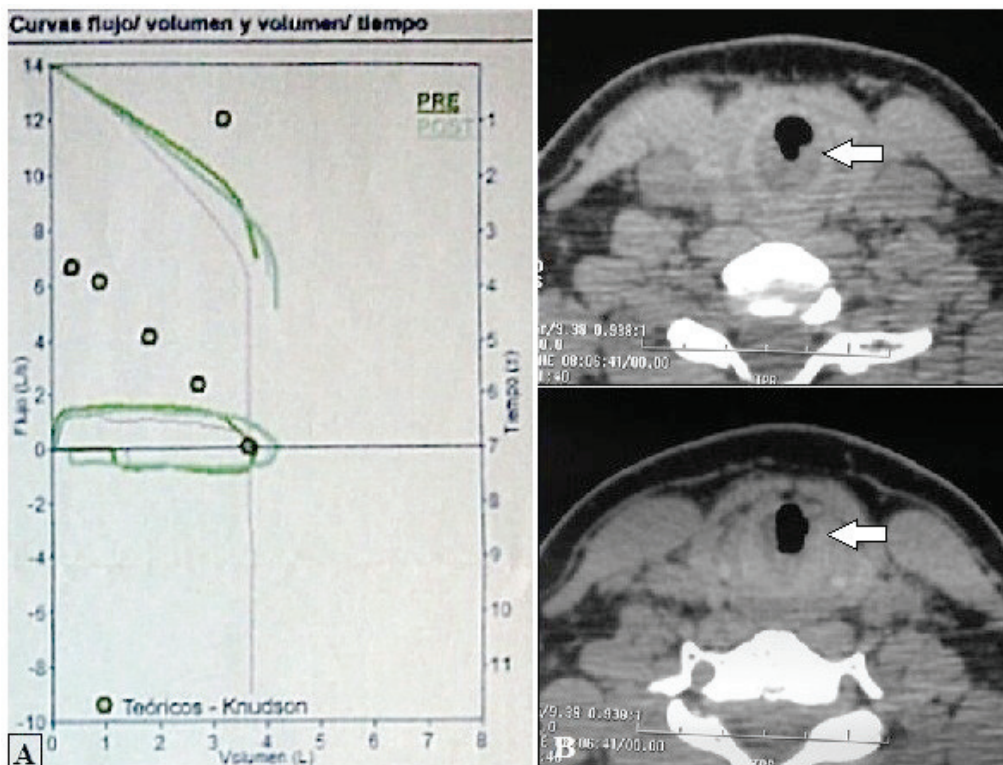
Se realizan estudios de laboratorio, y se destaca la presencia del subtipo c de ANCA (c-ANCA) positivo. La función renal es normal.

Se realiza una evaluación endoscópica de la vía aérea con anestesia local (con fibra óptica flexible) y se observa la indemnidad de las estructuras supraglóticas y el movimiento de las cuerdas vocales conservado. Con anestesia general (con instrumental rígido), se evalúan las características de la lesión: grado, tipo, localización y extensión de la estenosis. Se evidencia ES grado 3 de la clasificación de Cotton-Myer<sup>1</sup> (compromiso de la luz mayor del 70%), sin extensión a la tráquea, blanda y friable ante la palpación (Figura 2).

Se efectúa una resección de la lesión con instrumental frío bajo control endoscópico; se logra permeabilizar la vía aérea y se envían muestras a Anatomía Patológica. La anatomía patológica informa la presencia de vasculitis leucocitoclástica e inflamación granulomatosa.

Por los hallazgos clínicos y serológicos y la anatomía patológica, se confirma el diagnóstico de GW.

FIGURA 1. A. Prueba de función pulmonar. Curva flujo/volumen con patrón en cajón. B. Tomografía computada, corte axial. Estenosis laríngea con engrosamiento de partes blandas circunferencial que afecta, fundamentalmente, la región subglótica (flecha)



Se inicia un tratamiento inmunosupresor con metilprednisolona (1 g/dosis endovenoso, en 3 días alternos) y meprednisona oral (1 mg/k/día), y se indican gotas oftálmicas con esteroides. La paciente evoluciona favorablemente. Se indica metrotexato (15 mg/m<sup>2</sup> por semana) y corticoides en dosis decrecientes.

Después de 4 meses de enfermedad estable, la paciente presenta estridor y disnea por recurrencia de la lesión. Se realiza una microcirugía laríngea, que consiste en la inyección intralesional submucosa de 0,8 ml de metilprednisolona a 100 mg/ml (80 mg), seguida por la dilatación con tubo endotraqueal hasta el número 5,5 (diámetro externo de 7 mm) y la aplicación local de mitomicina-C (2 mg/ml).

Dada la gravedad del compromiso laríngeo, se indica metilprednisolona (1 g/dosis endovenoso, 3 dosis), meprednisona oral (1 mg/k/día) y ciclofosfamida (1 g/m<sup>2</sup>/dosis en pulso mensual). A pesar del tratamiento inmunosupresor, desarrolla, a los dos meses, un cuadro de tos crónica y se detecta compromiso pulmonar con presencia de granuloma en el lóbulo superior derecho (Figura 3), por lo que se indica asociar rituximab (375 mg/m<sup>2</sup>/dosis cada 15 días, mes 0 y mes 6).

A los 6 meses del tratamiento endoscópico, la paciente se encuentra asintomática, sin recidiva de la lesión laríngea. No presenta compromiso ocular ni mayor extensión de la GW. Continúa en seguimiento por los servicios de Endoscopia y Reumatología.

FIGURA 2. Endoscopia. A. Se visualiza estenosis de la vía aérea por debajo de las cuerdas vocales. B. Imagen endoscópica ampliada de la estenosis subglótica

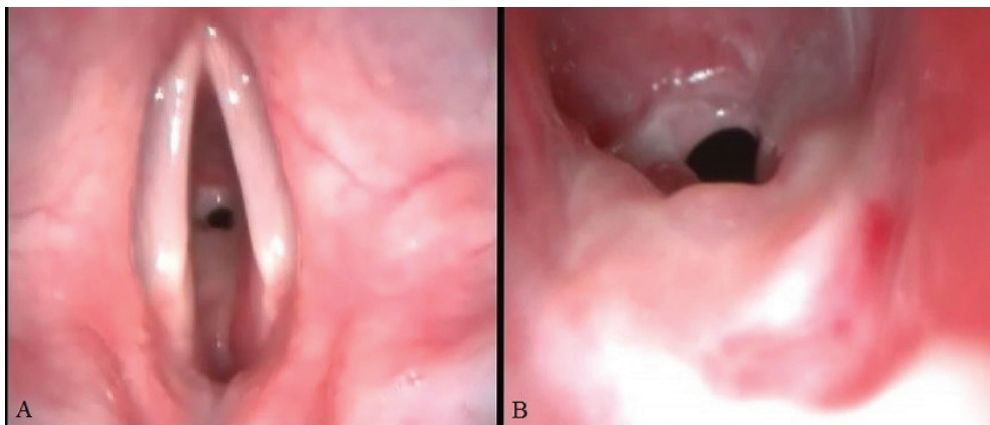
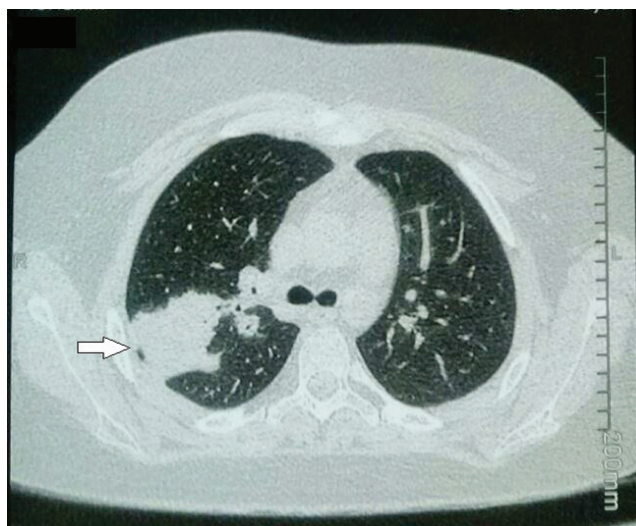


FIGURA 3. Tomografía computada de tórax, corte axial. Compromiso pulmonar (flecha)



## DISCUSIÓN

La GW es una vasculitis sistémica de origen desconocido que afecta a los vasos de pequeño y mediano calibre, con formación de granulomas necrotizantes.<sup>7</sup> Se asocia con frecuencia a los ANCA, especialmente el subtipo c (c-ANCA), útiles para el diagnóstico precoz y el seguimiento.<sup>3</sup> Es más común en la raza caucásica.<sup>2,3</sup> Generalmente, se manifiesta entre la quinta y la sexta década con igual frecuencia en ambos sexos.<sup>3,8</sup> En los niños, la edad media de inicio de los síntomas es de 12 años, y la proporción varón/mujer es de 1:1 a 1:4.<sup>2,8</sup>

Existen dos formas clínicas de GW: localizada o generalizada.<sup>9</sup> Si bien puede afectar a cualquier órgano, compromete, habitualmente, los senos paranasales, el parénquima pulmonar y los riñones. La lesión característica del compromiso laringotraqueal es la ES.<sup>3,5</sup> La prevalencia de ES y de deformidad nasal es mayor en los niños.<sup>8,9</sup> Los pacientes con ES y GW tienden a padecer mayor compromiso sinusal y menor compromiso renal y pulmonar.<sup>3,9</sup> Nuestra paciente presentó ES y compromiso ocular y, posteriormente, compromiso pulmonar.

A lo largo del proceso de la enfermedad, la incidencia de manifestaciones oftálmicas alcanza del 20% al 50% de los casos.<sup>7</sup> Pueden ser secundarias a la presencia de sinusitis crónica y manifestarse como pseudotumor orbitario o celulitis orbitaria, o ser secundarias a la vasculitis, que incluye conjuntivitis, escleritis y queratitis ulcerativa periférica.<sup>10</sup> La escleritis, en general, es la primera manifestación ocular de GW al momento del comienzo de la enfermedad; se caracteriza por ojo rojo, dolor ocular y disminución de la visión.<sup>11</sup> La forma necrotizante es un hallazgo infrecuente pero grave.<sup>11</sup>

La ES es una causa poco frecuente de una presentación clínica muy común (disnea de esfuerzo, ruidos respiratorios y reducción de flujo espiratorio máximo).<sup>12</sup> La dificultad en el diagnóstico aumenta en situaciones en las que la estenosis se produce de forma insidiosa, como en la GW. El retraso y el error diagnóstico ocurren con frecuencia, lo que puede evitarse en gran medida mediante un índice apropiado de sospecha clínica y un examen de la función pulmonar, sobre todo, si el paciente no responde a la terapia inicial de asma.<sup>12</sup>

Las pruebas de función pulmonar son anormales en el 60% de los pacientes con ES, y se observa en la curva flujo/volumen un aplanamiento de la curva en inspiración y en espiración que conforma la curva cajón característica, presente en nuestra paciente.<sup>3</sup>

La endoscopia de la vía aérea es la mejor herramienta para el diagnóstico. Permite observar directamente la lesión, evaluar el grado de obstrucción de la luz, las características (edema o fibrosis), la extensión y el compromiso glótico. A su vez, permite obtener la biopsia de la lesión y, eventualmente, reestablecer la permeabilidad de la vía aérea.

Los estudios por imágenes, como la tomografía computada, son útiles para evaluar de manera precisa el estrechamiento de la vía aérea.

En general, las biopsias de las lesiones subglóticas no son sensibles para la detección de GW.<sup>3</sup> Solo del 5% al 15% de las biopsias de la subglotis realizadas en pacientes con ANCA positivo y ES resultan en cambios consistentes con GW. Por el contrario, las biopsias nasales son sensibles en el 82%.<sup>3</sup> La histopatología se caracteriza por la presencia de vasculitis, granulomas necrotizantes y células gigantes.<sup>3</sup>

TABLA 1. Criterios diagnósticos de la granulomatosis con poliangeítis en pediatría\*

1. Histopatología (inflamación granulomatosa)
2. Compromiso de la vía aérea superior (inflamación sinusal, perforación septal o deformidad nasal en silla de montar, descarga nasal, epistaxis, costras)
3. Compromiso laringotraqueobronquial (estenosis subglótica, traqueal o bronquial)
4. Compromiso pulmonar (por radiografía o tomografía)
5. ANCA positivo
6. Compromiso renal (proteinuria, hematuria, glomerulonefritis necrotizante paucimune)

\* Criterios de EULAR/PRINTO/PRES (*European League Against Rheumatism/Paediatric Rheumatology International Trials Organisation/Paediatric Rheumatology European Society*). Tienen que estar presentes 3 de los 6 criterios.<sup>13</sup>

ANCA: anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos.



El diagnóstico de estenosis debe complementarse con la medición del c-ANCA.<sup>4</sup> En presencia de enfermedad activa, el c-ANCA tiene sensibilidad del 90%-95% y especificidad del 90%.<sup>5</sup> La sensibilidad disminuye hasta el 65% o menos en la enfermedad inactiva o en la fase inicial, y puede hacerse positivo con posterioridad.<sup>3,10</sup> El subtipo p de ANCA (p-ANCA) puede estar presente en el 20%.<sup>5</sup>

Se debe evaluar la función renal y determinar el compromiso pulmonar.

En la *Tabla 1*, se mencionan los criterios para el diagnóstico de GW en la infancia.<sup>13</sup>

Dentro del diagnóstico diferencial de ES, se deben considerar otras causas, tales como estenosis posintubación, estenosis posinfecciosa, compromiso extrínseco, y otras enfermedades sistémicas (sarcoidosis, enfermedad de Crohn, Behcet).<sup>6</sup>

El abordaje de la ES por GW requiere un equipo multidisciplinario, que incluye pediatras, otorrinolaringólogos y reumatólogos.<sup>9</sup>

El manejo va a depender de si la ES ocurre y progresa de manera independiente a la actividad de la enfermedad o si es parte de ella. En el primer caso, el tratamiento local está indicado por sobre el sistémico, y cuando es parte de la enfermedad, ambos tratamientos son utilizados.<sup>6</sup> La participación de la vía aérea sería más resistente a la terapia sistémica, por lo que la intervención endoscópica debe ser considerada el tratamiento de elección en la ES sintomática.<sup>9</sup>

El tratamiento sistémico consiste en la combinación de corticoesteroides y ciclofosfamida, y, más recientemente, rituximab (anticuerpo monoclonal anti-CD20) para inducir la remisión, seguido por una fase de mantenimiento con dosis más bajas de corticoesteroides combinados con azatioprina u otro agente modificador de la enfermedad durante varios años.<sup>2</sup> La terapia convencional inmunosupresora produce la remisión en el 90% de los pacientes.<sup>2</sup> Sin embargo, las recaídas son comunes y las complicaciones relacionadas con la terapia son de preocupación significativa.

Dentro de la terapia local, se incluye dilatación endoscópica, escisión endoscópica de la lesión (con láser o instrumental frío), inyección intralesional de corticoides, aplicación de mitomicina-c (por su actividad antifibroblástica) y colocación de prótesis endoluminales.<sup>4-6,14,15</sup> A menudo, requiere repetidas intervenciones por la alta tasa de recurrencia.<sup>6</sup> Si los procedimientos endoscópicos no son satisfactorios, debe evaluarse

la cirugía abierta (resección local o laringoplastia con injerto de cartílago), la cual debe diferirse hasta que el paciente esté en fase quiescente de la enfermedad y sin medicación inmunosupresora.<sup>3</sup> Aproximadamente, la mitad de los pacientes con compromiso laríngeo requieren traqueotomía en algún momento de la evolución.<sup>3,6</sup>

La ES de etiología desconocida debe incluir la evaluación de GW, incluso cuando sea la única manifestación de esta enfermedad o el c-ANCA sea negativo.<sup>4</sup> El diagnóstico debe ser realizado lo más rápido posible para evitar el daño irreversible de un órgano o, incluso, la muerte. La estrategia terapéutica debe ser individualizada. ■

## REFERENCIAS

- Rodríguez H, Cuestas G, Botto H, Cocciaglia A, et al. Estenosis subglótica postintubación en niños. Diagnóstico, tratamiento y prevención de las estenosis moderadas y severas. *Acta Otorrinolaringol Esp* 2013;64(5):339-44.
- Bohm M, González Fernández MI, Ozen S, Pistorio A, et al. Clinical features of childhood granulomatosis with polyangiitis (Wegener's granulomatosis). *Pediatr Rheumatol Online J* 2014;12:18.
- Olavarría C, Muñoz D. Estenosis subglótica secundaria a granulomatosis de Wegener. Reporte de un caso y revisión de la literatura. *Rev Otorrinolaringol Cir Cabeza Cuello* 2009;69(2):137-44.
- Pajor A, Kwiatkowska S, Kroczy ska-Bednarek J, Piotrowski W. Acute laryngeal dyspnea as first presentation of granulomatosis with polyangiitis. *Pneumonol Alergol Pol* 2015;83(3):216-9.
- Rodrigues A, Jacomelli M, Baldow R, Valente Barbas C, et al. Laryngeal and tracheobronchial involvement in Wegener's granulomatosis. *Rev Bras Reumatol* 2012;52(2):231-5.
- Massa M, Emery N, Bosio M, Finn B, et al. Estenosis subglótica y granulomatosis con poliangeítis (Wegener) en dos casos. *Rev Med Chile* 2014;142(3):382-5.
- López-González R, Martínez-González O, Luquero Ibañez M, Valdazo de Diego JP. Ojo rojo como manifestación primaria de vasculitis sistémica. *Reumatol Clin* 2014;10(3):193-4.
- Kosalka J, Bazan-Socha S, Ignacak M, Zugaj A, et al. Clinical manifestation of pediatric granulomatosis with polyangiitis - the experience of two regions in Poland. *Folia Med Cracov* 2014;54(1):5-12.
- Fowler NM, Beach JM, Krakovitz P, Spalding SJ. Airway manifestations in childhood granulomatosis with polyangiitis (Wegener's). *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2012;64(3):434-40.
- García C, Voorduin S, Pedroza-Seres M. Diagnóstico de granulomatosis de Wegener en pacientes con enfermedades oculares inflamatorias. *Gac Méd Méx* 2006;142(6):477-82.
- Muñoz SA, Garmendia C, Bustuoaab V, Dodds E. Escleritis necrotizante asociada a poliangeítis con granulomatosis (Granulomatosis de Wegener): descripción de 3 casos. *Rev Argent Reumatol* 2014;25(4):44-7.
- Nunn AC, Nouraei SA, George PJ, Sandhu GS, et al. Not always asthma: clinical and legal consequences of delayed diagnosis of laryngotracheal stenosis. *Case Rep Otolaryngol* 2014;2014:325048.
- Ozen S, Pistorio A, Iusan S, Bakaloglu A, et al. EULAR/PRINTO/PRES criteria for Henoch-Schönlein purpura, childhood polyarteritis nodosa, childhood Wegener



- granulomatosis and childhood Takayasu arteritis: Ankara 2008. Part II: Final classification criteria. *Ann Rheum Dis* 2010;69(5):798-806.
14. Arebro J, Henriksson G, Macchiarini P, Juto JE. New treatment of subglottic stenosis due to Wegener's granulomatosis. *Acta Otolaryngol* 2012;132(9):995-1001.
  15. Wolter NE, Ooi EH, Witterick IJ. Intralesional corticosteroid injection and dilatation provides effective management of subglottic stenosis in Wegener's granulomatosis. *Laryngoscope* 2010;120(12):2452-5.

# Cuerpo extraño en el esófago como causa de síntomas respiratorios en el niño. Casos clínicos

*Foreign body in the esophagus as a cause of respiratory symptoms in children. Clinical cases*

Dra. Giselle Cuestas<sup>a</sup>, Dra. Verónica Rodríguez<sup>a</sup>, Dra. Flavia Doormann<sup>a</sup>, Dr. Patricio Bellia Munzón<sup>a</sup> y Dr. Gastón Bellia Munzón<sup>b</sup>

## RESUMEN

Los cuerpos extraños en el esófago son accidentes evitables que se observan, con mayor frecuencia, en niños menores de 3 años. Los síntomas de presentación más comunes son la disfagia, la sialorrea y los vómitos. Ocasionalmente, un cuerpo extraño en el esófago puede manifestarse con síntomas respiratorios, tales como tos, estridor y dificultad respiratoria. Esto es más frecuente en los niños pequeños y cuando el objeto permanece alojado en el esófago durante un período prolongado.

La sospecha clínica es fundamental para el diagnóstico precoz, lo cual permite evitar potenciales complicaciones.

Describimos a 3 niños con un cuerpo extraño impactado en el esófago que presentaron, principalmente, síntomas respiratorios. Alertamos a los pediatras sobre la variación sintomática en la presentación de un cuerpo extraño ingerido y subrayamos la importancia de realizar un diagnóstico y tratamiento oportunos.

**Palabras clave:** cuerpos extraños, esófago, signos y síntomas respiratorios, niño.

## ABSTRACT

Foreign bodies in esophagus are avoidable accidents that occur most often in children younger than 3 years.

The most common presenting symptoms are dysphagia, drooling and vomiting. Occasionally a foreign body in the esophagus may present with respiratory symptoms such as cough, stridor and respiratory distress. This is more common in young children and when the object remains lodged in the esophagus for a prolonged period.

Clinical suspicion is essential for early diagnosis, which allows to avoid potential complications.

We describe 3 children with a foreign body impacted in the esophagus who presented mainly respiratory symptoms. We alert pediatricians on symptomatic variation in the presentation

of a foreign body ingestion and we underline the importance of early diagnosis and treatment.

**Key words:** foreign bodies, esophagus, respiratory signs and symptoms, child.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2017.e126>

**Cómo citar:** Cuestas G, Rodríguez V, Doormann F., et al. Cuerpo extraño en el esófago como causa de síntomas respiratorios en el niño. Casos clínicos. *Arch Argent Pediatr* 2017;115(2):e126-e130.

## INTRODUCCIÓN

La mayoría de los cuerpos extraños (CE) ingeridos atraviesan el tubo digestivo sin ocasionar manifestaciones clínicas ni complicaciones; sin embargo, un porcentaje significativo se impacta en el esófago y causa, típicamente, sialorrea, odinofagia y dificultad en la alimentación (rechazo de la comida, eliminación de sólidos en la dieta).<sup>1,2</sup>

Con menor frecuencia, un CE alojado en el esófago puede presentarse con síntomas respiratorios, principalmente, con tos y estridor, en lugar de síntomas gastrointestinales. Esta situación es más común cuando el CE está presente por un período prolongado (más de 1 semana), es grande y comprime la tráquea, y en los niños menores de 3 años.<sup>3</sup>

La radiografía simple de tórax puede confirmar el diagnóstico, ya que la mayoría de los CE esofágicos son radiopacos. Cuando no hay testigos del episodio de atoramiento y el CE es radiolúcido, el diagnóstico puede ser difícil.<sup>4,5</sup> En estos casos, la radioscopia con ingesta de sustancia baritada puede ponerlo de manifiesto.<sup>1,6</sup>

La sospecha clínica y la investigación radiológica adecuada son fundamentales para el diagnóstico precoz. El retraso de este último empeora el pronóstico, ya que da lugar a posibles complicaciones, como perforación o estenosis esofágica.<sup>1</sup> La endoscopia rígida bajo anestesia general es el método de elección para extraer los objetos retenidos en el esófago en los niños.<sup>1,6</sup>

a. Sección de Endoscopia Respiratoria, División de Otorrinolaringología, Hospital General de Niños "Dr. Pedro de Elizalde", Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

b. Servicio de Cirugía, Hospital General de Niños "Dr. Pedro de Elizalde", Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

### Correspondencia:

Dra. Giselle Cuestas, [giselle\\_cuestas@yahoo.com.ar](mailto:giselle_cuestas@yahoo.com.ar)

**Financiamiento:** Ninguno.

**Conflicto de intereses:** Ninguno que declarar.

Recibido: 3-11-2016

Aceptado: 30-11-2016

## CASOS CLÍNICOS

Entre el año 2013 y el 2016, tres niños con CE esofágico fueron derivados a la Sección de Endoscopia Respiratoria del Hospital General de Niños "Dr. Pedro de Elizalde". El síntoma principal de presentación en los 3 casos fue la tos de varias semanas de evolución (Tabla 1). Uno de ellos presentaba, además, estridor bifásico (inspiratorio y espiratorio) intenso. En otras instituciones, recibieron tratamiento médico por bronquitis, sin respuesta.

Dos de los pacientes no presentaban dificultades en la deglución ni sialorrea; el restante había eliminado los sólidos de la dieta.

No tenían antecedentes perinatales patológicos. Ningún paciente presentó historia de ingestión de CE.

La radiografía simple de tórax, de frente y de perfil, reveló, en los 3 casos, un CE radiopaco en el esófago que ocasionaba una disminución del calibre traqueal (Figuras 1 y 2).

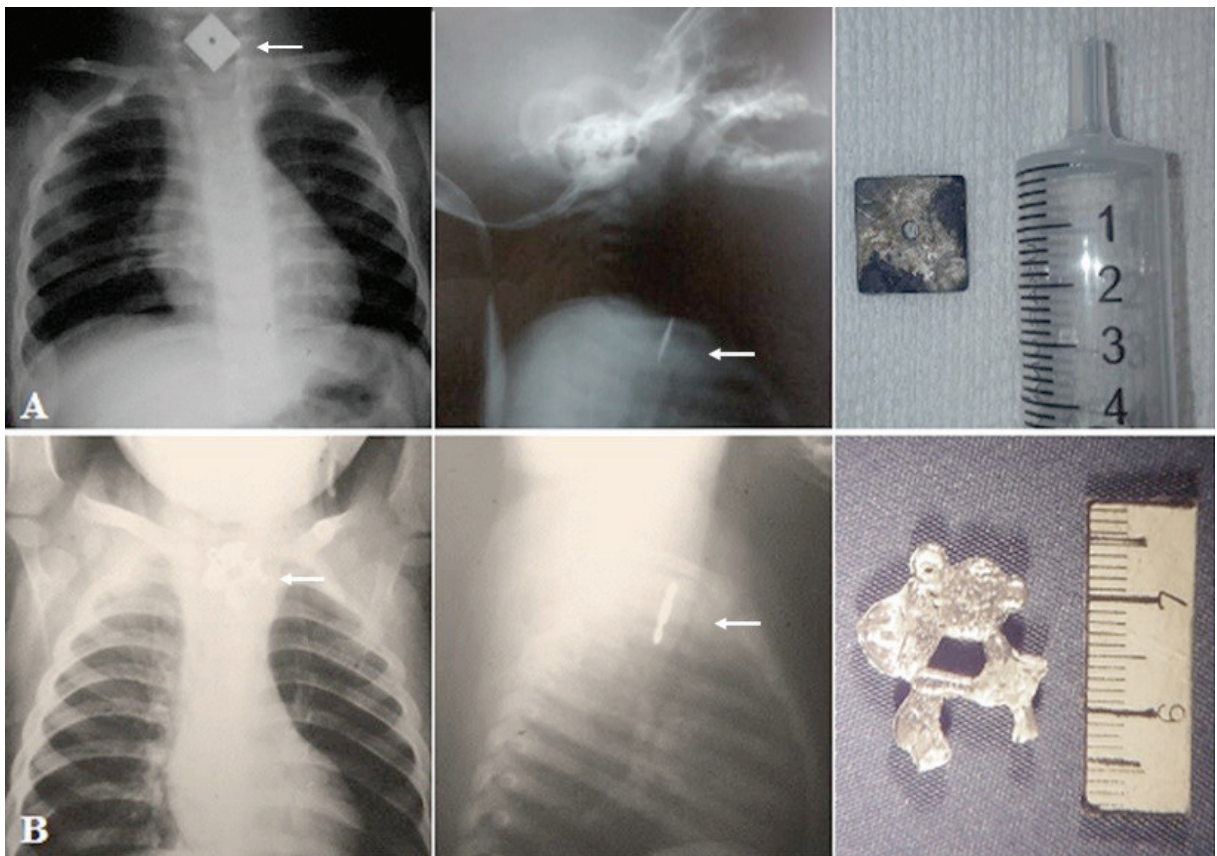
Se realizó laringoscopia directa y esofagoscopia rígida bajo anestesia general, y se evidenció la compresión de la pared posterior de la tráquea y el objeto metálico alojado a nivel del músculo cricofaríngeo (Figura 3). En cada caso, se extrajo el CE con una pinza de agarre.

Los pacientes evolucionaron sin complicaciones

Tabla 1. Características de los pacientes

Paciente	Sexo	Edad	Duración de los síntomas	Síntomas principales	Disfagia	Cuerpo extraño
1	Masculino	15 meses	3 semanas	Tos y estridor	No	Arandela
2	Femenino	18 meses	1 mes	Tos	No	Dije
3	Masculino	4 años	1 mes	Tos	Sí	Moneda

FIGURA 1. Radiografía simple de tórax. Vista anteroposterior. Cuerpo extraño radiopaco en el tercio superior del esófago (flecha). Vista lateral. Compresión traqueal (flecha). A. Paciente n° 1. Arandela. B. Paciente n° 2. Dije



después del procedimiento endoscópico. Fueron alimentados por vía oral, recibieron tratamiento con corticoides orales por 72 horas para disminuir la inflamación periesofágica y fueron dados de alta a las 24 horas.

### DISCUSIÓN

La ingestión de un CE es un problema frecuente y potencialmente grave en pediatría. Los niños de 1 a 3 años de edad son las víctimas

prevalentes por diferentes razones: la exploración del ambiente por medio de la boca, la deglución inmadura, la propensión de los niños a la distracción y a jugar mientras comen, y la falta de capacidad cognitiva para distinguir objetos comestibles de los que no lo son.<sup>6,7</sup>

Si bien la ingestión de un CE es común en los niños, los síntomas respiratorios por un CE en el esófago son raros.<sup>5,8</sup> Cuanto mayor es el tiempo de permanencia de un CE en el esófago, mayor es la

FIGURA 2. Paciente n° 3. Radiografía simple de tórax. A. Vista anteroposterior. Moneda en el esófago (flecha). B. Vista lateral. Compresión traqueal (flecha)

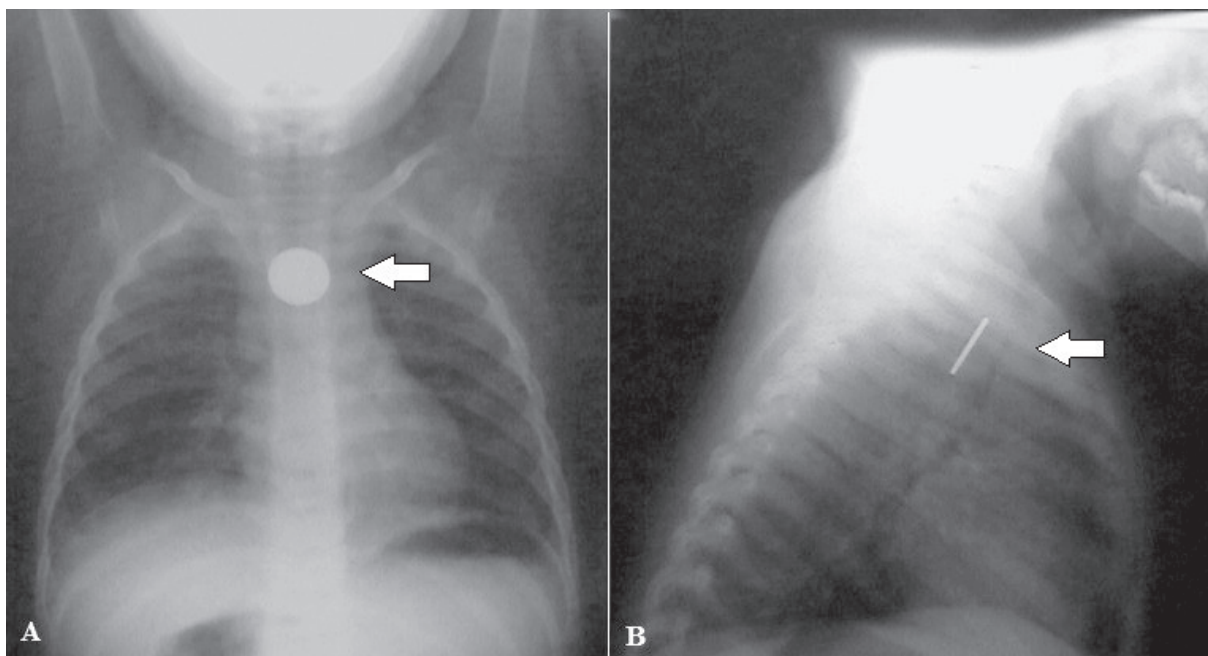
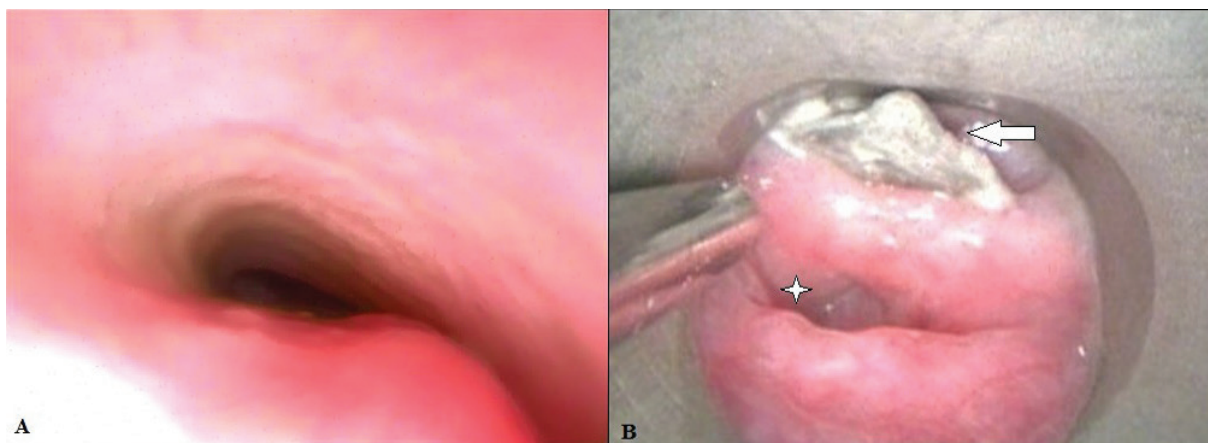


FIGURA 3. Paciente n° 1. A y B. Imágenes endoscópicas. A. Compresión de la pared posterior de la tráquea. B. Esofagoscopia. Cuerpo extraño (arandela) enclavado en la pared anterior del esófago (flecha). El cuerpo extraño no ocluye la luz esofágica (estrella)





incidencia de los síntomas respiratorios.<sup>9</sup>

La mayoría de los niños con CE esofágicos consultan a un centro asistencial dentro de las 24 horas del impacto del CE por sialorrea y disfagia.<sup>6,10</sup> En aproximadamente el 80% de los casos, hay testigos de la ingestión.<sup>8,10</sup> Los objetos alojados en el esófago dan síntomas que son permanentes desde el momento de la ingesta hasta su extracción y el niño que no come suele ocasionar más preocupación en los padres que el que padece tos.<sup>1</sup>

Un CE crónico en el esófago, es decir, retenido, por lo menos, 1 semana, es poco común.<sup>10</sup> Se presenta diferente que el agudo, y los síntomas respiratorios son más frecuentes que los gastrointestinales.<sup>10,11</sup> En un estudio, se observó que el 8% de los CE esofágicos eran crónicos y, de estos, el 76% se presentó, principalmente, con síntomas respiratorios, tales como estridor, tos, disfonía y dificultad respiratoria.<sup>10</sup> Un CE crónico en el esófago puede causar retraso del crecimiento y neumonías recurrentes.<sup>12</sup>

La presentación inusual de un CE esofágico con síntomas respiratorios en lugar de dificultad en la deglución puede explicar el hecho de que permanezca en el esófago durante períodos prolongados. La ingestión de un CE radiolúcido y la ausencia de testigos incrementan, también, el riesgo de CE crónico.<sup>8,11,13</sup>

Los pediatras deben tener en cuenta que un CE esofágico puede dar lugar a síntomas atípicos que simulan asma, crup, bronquitis o bronconeumonía, principalmente, en niños pequeños.

Varios mecanismos han sido propuestos para explicar los síntomas respiratorios debido a un CE esofágico.

La mayoría de los CE esofágicos quedan retenidos a nivel del músculo cricofaríngeo.<sup>6</sup> La proximidad de la vía aérea al esófago parcialmente obstruido predispone a la aspiración traqueal y a la neumonía.<sup>7</sup>

También los síntomas respiratorios pueden ser secundarios a la compresión traqueal por la presión directa de la pared posterior membranosa de la tráquea (que es particularmente blanda en infantes y niños pequeños) por el propio CE o por la dilatación esofágica consecuyente y a la extensión directa de la reacción inflamatoria a la laringe y la tráquea.<sup>7</sup> Los CE crónicos pueden producir una inflamación periesofágica o pueden enclavarse en la pared del esófago y producir granulomas que resultan en la compresión traqueal.<sup>7</sup> Con menor frecuencia, se ha documentado la parálisis cordal

secundaria a un CE impactado en el esófago que ocasiona la compresión o el estiramiento de los nervios recurrentes.<sup>7,9</sup> Un CE grande, de forma irregular o de bordes afilados puede erosionar la mucosa y crear una fístula traqueoesofágica, incluso atravesarla y ocluir la vía aérea.<sup>7</sup>

Tanto los síntomas respiratorios como los digestivos aumentan durante las comidas. Esto puede deberse al impacto de la comida sobre el CE, al dolor asociado al aumento del peristaltismo esofágico y a la mayor compresión de la vía aérea con el pasaje del bolo alimenticio.<sup>10</sup>

Cuando se sospecha un CE en el esófago, se debe realizar una radiografía simple de tórax y cuello, visión de frente y perfil, ya que, aproximadamente, el 63%-85% de los CE son radiopacos.<sup>2,10</sup> La radiografía puede confirmar la localización, el número de CE ingeridos, el tamaño y la forma del objeto y la presencia de complicaciones. Si el CE es radiolúcido, el esofagograma puede ponerlo de manifiesto.<sup>1,6</sup> Otras modalidades de imagen descritas para identificar los CE radiolúcidos o sus secuelas son la tomografía computada y la resonancia magnética.<sup>11</sup>

La mayoría de los CE ingeridos son monedas (75%).<sup>1,10</sup> Les siguen en frecuencia partes de juguetes, joyas, huesos, pila botón, entre otros.<sup>14</sup> Es fundamental realizar el diagnóstico diferencial entre una moneda y una pila botón, ya que esta última requiere su extracción urgente, debido a la precocidad de las lesiones que produce. La presencia de doble contorno, en la visión anteroposterior, y el escalón, en el perfil, son indicativos de que se trata de una pila botón.<sup>1</sup>

En caso de localización atípica del objeto impactado, se debe realizar, posteriormente, un esofagograma para descartar una patología subyacente (estenosis esofágica).<sup>6</sup>

La demora diagnóstica mayor de 24 horas aumenta el riesgo de complicaciones, que incluyen erosión o perforación esofágica, mediastinitis, formación de fístulas (traqueoesofágica, aortoesofágica), granulomas y compromiso respiratorio.<sup>8,15</sup>

La endoscopia rígida bajo anestesia general es el tratamiento de elección de los CE esofágicos en pediatría.<sup>1,6</sup> Permite una mejor exposición del CE y emplear pinzas de diferentes tamaños. Se recomienda dentro de las 24 horas del accidente para realizarla en condiciones óptimas, excepto en situaciones de emergencia: dificultad respiratoria de inicio agudo, CE afilado y pila botón.<sup>1,12</sup>

Si bien es cierto que la disfagia es el síntoma de presentación más común de un CE en el esófago,



los niños con un CE esofágico crónico pueden presentar síntomas respiratorios inespecíficos y no explicables, sin evidencia de disfagia. Los pediatras deben considerar esta posibilidad como parte del diagnóstico diferencial cuando otra etiología no es aparente, principalmente, en niños menores de 3 años.<sup>15</sup>

Es fundamental que los profesionales de la salud alerten a los padres de los riesgos de la ingestión de un CE, los signos y síntomas y la necesidad de atención médica inmediata.<sup>14</sup> ■

## REFERENCIAS

- Rodríguez H, Cuestas G, Botto H, Nieto M, et al. Cuerpos extraños en el esófago en los niños. Serie de casos. *Arch Argent Pediatr* 2013;111(3):e62-5.
- Sink JR, Kitsko DJ, Mehta DK, Georg MW, et al. Diagnosis of pediatric foreign body ingestion: Clinical presentation, physical examination, and radiologic findings. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2016;125(4):342-50.
- Oyewole M, Ajayi O, Hilger A. Oesophageal foreign body: an unusual presentation. *J Laryngol Otol* 2013;127(12):1242-3.
- Liew Z, McKean MC, Townshend J, O'Brien CJ, et al. Oesophageal foreign body presenting with stridor associated with feeding. *Arch Dis Child* 2013;98(5):384-5.
- Parray T, Shah S, Apuya JS, Shah S. Atypical presentation of an impacted radiolucent esophageal foreign body. *J Anesth* 2010;24(5):793-6.
- Rodríguez H, Passali GC, Gregori D, Chinski A, et al. Management of foreign bodies in the airway and oesophagus. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2012;76(Suppl 1):S84-91.
- Garg A, Wadhwa R, Gulati S, Ghai A, et al. Esophageal foreign body presenting as respiratory distress. *Internet J Pediatr Neonatol* 2008;11(1):1-3.
- Hiejima E, Nakase H, Uemoto S, Heike T. Esophageal foreign body causing sustained stridor in an infant. *Clin J Gastroenterol* 2012;5(2):46-9.
- Virgilis D, Weinberger J, Fisher D, Goldberg S, et al. Vocal cord paralysis secondary to impacted esophageal foreign bodies in young children. *Pediatrics* 2001;107(6):e101.
- Miller RS, Willging JP, Rutter MJ, Rookkapan K. Chronic esophageal foreign bodies in pediatric patients: a retrospective review. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2004;68(3):265-72.
- Roby BB, Zapapas LM, Fenton LZ, Arganbright JM, et al. Chronic stridor in a nine-month-old. Consider esophageal foreign body. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol Extra* 2016;13:26-9.
- Singh A, Panda SS, Panda M, Srinivas M. Upper oesophageal foreign body with acute respiratory distress. *BMJ Case Rep* 2013;2013:bcr-2013010342.
- Haegen TW, Wojtczak HA, Tomita SS. Chronic inspiratory stridor secondary to a retained penetrating radiolucent esophageal foreign body. *J Pediatr Surg* 2003;38(2):e6.
- Urkin J, Bar-David Y. Respiratory distress secondary to esophageal foreign body: A case report. *Scientific World Journal* 2006;6:16-9.
- Liming BJ, Fischer A, Pitcher G. Bronchial compression and tracheoesophageal fistula secondary to prolonged esophageal foreign body. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2016;125(12):1030-3.

# Revelación del diagnóstico de virus de la inmunodeficiencia humana a niños y adolescentes afectados por él y a sus cuidadores

## *Disclosure of human immunodeficiency virus diagnosis in children and adolescents affected by it and their caregivers*

Lic. Adriana Malanca<sup>a</sup>, Dra. Irene Foradori<sup>a</sup>, Dra. Erica Stankievich<sup>a</sup>,  
Dr. Hugo Pandullo<sup>a</sup> y Dr. Marcelo Losso<sup>a</sup>

### RESUMEN

En la actualidad, sabemos que los niños y púberes necesitan conocer sobre su salud o la de sus padres. No obstante, las familias afectadas por el virus de la inmunodeficiencia humana suelen demorar la revelación del diagnóstico por miedo al estigma y la discriminación o simplemente porque se preguntan cuándo y cómo comunicarlo. Presentamos la experiencia de aplicar un programa destinado a "revelar" el diagnóstico de virus de la inmunodeficiencia humana a niños, adolescentes y sus cuidadores. El objetivo fue describir y comprender el impacto del anuncio para colaborar en acciones que mejoraran la atención integral de las familias que vivían con el virus de la inmunodeficiencia humana.

**Palabras clave:** adolescente, cuidadores, infecciones por VIH, revelación, estigma social.

### ABSTRACT

Children and adolescents need to know about their health or that of their parents. However, families affected by human immunodeficiency virus often delay disclosure of diagnosis for fear of stigma or discrimination or simply because they wonder when and how to communicate it. We present the experience of implementing a program to "reveal" the human immunodeficiency virus diagnosis to children, adolescents and caregivers. The aim was to describe and understand the impact of disclosure and to collaborate on actions to improve comprehensive care for families living with human immunodeficiency virus.

**Key words:** adolescent, caregivers, HIV infections, disclosure, social stigma.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2017.195>

**Cómo citar:** Malanca A, Foradori I, Stankievich E, et al. Revelación del diagnóstico de virus de la inmunodeficiencia humana a niños y adolescentes afectados por él y a sus cuidadores. *Arch Argent Pediatr* 2017;115(2):195-199.

a. Hospital J. M. Ramos Mejía, Ciudad Autónoma de Buenos Aires.

**Correspondencia:**  
Lic. Adriana Malanca:  
adrianamalanca@yahoo.com.ar

**Financiamiento:**  
Financiado por el Ministerio de Salud de la Ciudad de Buenos Aires a través de una beca concursada y otorgada a la Lic. Adriana Malanca, convocatoria 2013, bajo dirección del Dr. Marcelo Losso.

**Conflicto de intereses:**  
Ninguno que declarar.

Recibido: 27-6-2016  
Aceptado: 24-11-2016

### INTRODUCCIÓN

En la actualidad, y en relación con el impacto de las terapias antirretrovirales, se considera el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH)/sida como una enfermedad crónica. No obstante, la revelación del diagnóstico a niños y adolescentes sigue siendo una dificultad.<sup>1</sup> La falta de conciencia sobre el VIH puede generar fallas en la adherencia al tratamiento y en la adopción de medidas de prevención secundaria, y la población pediátrica es, en este sentido, un grupo de riesgo. Se recomienda tener acceso a información clara, fidedigna y sencilla, monitorear el proceso de revelamiento y ofrecer la posibilidad de un espacio de contención y soporte psicológico.<sup>2</sup> Los cuidadores pueden presentar resistencias a informar por temor a generar angustia y estigma en los niños, y el proceso se ve demorado.

En este estudio de corte cualitativo, se realizó la acción de revelar y se describió el impacto del anuncio para comprender las dificultades actuales y colaborar en acciones que mejoraran la atención integral de las familias que vivían con VIH.

### POBLACIÓN Y MÉTODOS

Nuestra experiencia se desarrolló en el Hospital Ramos Mejía de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires (CABA), en el período 2013-2015. Se solicitó la firma del consentimiento informado (CI) a todos los pacientes/representantes legales de estos para participar en el estudio. Se solicitó la firma de un cuidador mayor de edad

que acreditara estar a cargo del paciente. Se tomó un asentimiento en los pacientes mayores de 7 años (según normas vigentes en 2013).

La metodología fue eminentemente de corte cualitativo, mediante técnicas, tales como entrevistas individuales, la técnica gráfica de la casa/árbol/persona (*house/tree/person*; HTP, por sus siglas en inglés),<sup>3</sup> como canal comunicativo y de conexión con el mundo interior infantojuvenil, y la encuesta APGAR-Percepción de la función familiar,<sup>4</sup> para conocer si la familia podía considerarse un recurso para los individuos o, por el contrario, influiría empeorando la situación.

La selección de la muestra fue no probabilística por conveniencia. Se les ofreció el estudio a los niños de entre 6 y 14 años y sus cuidadores afectados por el VIH/sida en seguimiento en el Servicio de Pediatría e Inmunocomprometidos, que no conocieran el diagnóstico, aceptaran participar y firmaran el consentimiento, a medida que iban concurriendo a sus controles clínicos en forma consecutiva.

Se realizaron, antes y después del revelamiento, entrevistas semidirigidas a los cuidadores. Las preguntas se combinaron entre abiertas, cerradas y de opción múltiple. Se administraron antes y después de la revelación para describir los siguientes dominios:

- Percepción subjetiva de la enfermedad en los cuidadores.
- Relaciones vinculares entre los padres y los niños/adolescentes.
- Accesibilidad a los Servicios de Salud Mental.

Se administró el cuestionario APGAR-Percepción de la función familiar, que abordaba 5 funciones: adaptabilidad (capacidad de utilizar recursos intra- y extrafamiliares para resolver problemas en situaciones de estrés), participación (implicación en la toma de decisiones), crecimiento (maduración emocional y realización que alcanzan los componentes de la familia), afecto (relación de cariño que existe en la familia), resolución (tiempo para atender las necesidades de los otros miembros). El puntaje para cada dimensión osciló entre 0 y 4 puntos, que iba de "nunca" a "siempre". Según el puntaje obtenido, se interpretó función familiar normal: 7-10 puntos; disfunción moderada: 4-6 puntos; disfunción grave: 0-3 puntos.

Se utilizaron los principios de la teoría fundamentada para que las personas entrevistadas pudieran expresar sus percepciones y opiniones.

Con los niños/adolescentes, se realizaron,

antes y después de la intervención, entrevistas semiestructuradas para establecer el nivel de información sobre la enfermedad, aspectos de la personalidad más inconscientes y madurez cognitiva. Se aplicó el test gráfico proyectivo HTP de Buck-Hammer para medir el estado emocional de los niños/adolescentes y el cuestionario APGAR-Percepción de la función familiar.

La acción de revelar incluyó los siguientes temas con material gráfico y soporte digital adaptados a edad y madurez cognitiva: sistema inmunológico: ¿qué pasa cuando nos enfermamos? Defendernos de quién y cómo; percepción de la enfermedad: ¿qué creo que tengo/tiene mi madre o padre?; sexualidad: quién soy, cómo me veo, cómo me ven, con quién me relaciono, cómo lo hago; enfermedad y tratamiento, consecuencias de la no adherencia.

## PLAN DE ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS

Se realizó una triangulación de datos. Se relacionaron los resultados obtenidos de las distintas técnicas. Se analizaron las entrevistas en forma inductiva según la teoría fundamentada.<sup>5</sup> Los resultados recogidos de manera cuantitativa se analizaron de manera estadística no paramétrica. El nivel de significancia se consideró menor de 0,05. Los cálculos se realizaron con el *software* SPSS libre.

## RESULTADOS

Participaron 35 niños y 35 cuidadores. La muestra fue de 17 niños con VIH (el total de pacientes que cumplían con los criterios de inclusión era de 20; hubo 3 rechazos a participar) y 18 niños expuestos (cumplían con el criterio de inclusión 39 pacientes; hubo 46% de rechazo a participar). En el caso de los niños expuestos, el rechazo fue más alto de lo esperado; los cuidadores refirieron que preferían demorar o, incluso, ocultar su condición serológica.

### Características psicosociales del niño, adolescente y su entorno

La media de edad fue de 10 años para los infectados perinatales y de 10,7 para los expuestos. La escolaridad fue acorde a la edad en 16/17 niños con VIH y 16/18 expuestos. Los indicadores psicosociales fueron levemente mejores para el grupo de niños expuestos (*Tabla 1*).

### Barreras de acceso a Servicios de Salud Mental

En 24/35 casos, los cuidadores contaron con el recurso de Salud Mental al momento de la

notificación del diagnóstico, pero muy pocos realizaron tratamientos psicológicos por lejanía con el centro de salud, falta de información sobre el aporte que podría brindar, conductas de negación, depresión y ansiedad.

### Estado emocional del cuidador antes y después de la intervención

#### *Cuidadores de niños con infección por virus de la inmunodeficiencia humana*

En la evaluación basal de los cuidadores, 14/17 refirieron que enterarse de su condición serológica fue causa de sufrimiento psíquico (afectos de la esfera depresiva por su naturaleza distímica), sentimientos de soledad asociados con desamparo y tristeza. Algunos cuidadores refirieron conductas de negación con dificultades en su adherencia al tratamiento al inicio de este; 14/17 manifestaron sentimientos de baja autoestima y culpa. Consideraron que los principales problemas de convivir con la enfermedad eran el tratamiento y el miedo a la discriminación; 10/17 habían perdido a parejas o amigos por esta enfermedad, hacía más de 10 años que habían sido diagnosticados

y presentaban más de un infectado en la familia. La necesidad de apoyo fue mayor para aquellos tutores de más edad o para los adolescentes y adultos jóvenes, cuya búsqueda de independencia entró en conflicto con la responsabilidad de cuidar padres enfermos y/o hermanos. Luego de revelar, una proporción de los cuidadores requirieron apoyo adicional: 12/17. Se reforzó la adherencia y la comprensión subjetiva de la enfermedad con entrevistas motivacionales.

### Cuidadores con virus de la inmunodeficiencia humana de niños sanos expuestos

De los cuidadores, 4/18 refirieron depresión; 5/18, ansiedad; y 5/18, consumo problemático de sustancias; 17/18 recibieron diagnóstico y tratamiento en el embarazo para evitar la transmisión perinatal. Relataron el impacto al conocer el diagnóstico, con sufrimiento psíquico; 14/18 manifestaron sentimientos de baja autoestima y culpa. Consideraron que los principales problemas de convivir con la enfermedad eran el tratamiento y el miedo a la discriminación.

Luego de revelar, requirieron apoyo adicional

TABLA 1. Características psicosociales de los niños y sus cuidadores

Datos sociodemográficos de niños y cuidadores afectados por el VIH (N: 35 díadas)		
Datos de los niños	Con VIH N: 17	Expuestos N: 18
Edad media en años	10	10,7
Escolaridad acorde a la edad	16	16
Residen en CABA	10	15
<b>Datos de los cuidadores</b>		
Madres con infección por VIH	17	18
Madres convivientes	7	15
Madres fallecidas	10	3
Padres con infección por VIH	16	11
Padres fallecidos	5	4
Padres convivientes	12	7
Cuidador principal con trabajo estable	8	11
Cuidador principal con trabajo temporario	6	5
Cuidador principal sin trabajo	3	2
Estudios primarios	9	11
Estudios secundarios	6	6
Estudios terciarios/universitarios	2	1
Reciben subsidio a causa de la infección por VIH	10	14

VIH: virus de la inmunodeficiencia humana; CABA: Ciudad Autónoma de Buenos Aires.

6/18. La intervención de revelar permitió que los niños comenzaran a apuntalar a los padres para que cumplieran con sus tratamientos y se encontraran con buena salud; 12/18 refirieron que decir la verdad les había resultado liberador.

### **Estado emocional de los niños y adolescentes antes y después de la intervención de “develar”. Niños con virus de la inmunodeficiencia humana**

Se utilizó la técnica gráfica HTP. La presencia de determinados elementos pudo deberse a circunstancias temporales y no a rasgos permanentes de su temperamento o personalidad ni ser el resultado directo de la intervención de revelar. Los indicadores gráficos más presentes fueron evitación social, aislamiento e inseguridad, que remitieron moderadamente (registro psicodinámico).

Se observaron diferencias por rangos de edad y por contextos socioafectivos (registro fenomenológico).

Entre 8 y 9 años, tenían más dificultades en la comprensión. Las formulaciones pediátricas siguieron siendo una dificultad. Contaban con contención afectiva familiar.

El comportamiento mejoró, así como la adherencia al tratamiento. La información se reforzó desde el hogar y el equipo de salud.

En el rango de 10-11 años, si bien no se observaron manifestaciones que expresaran malestar, se abrieron preguntas sobre la continuidad del tratamiento y las modalidades de transmisión del virus. Preguntaron acerca de sus hermanos sanos. Protestaron por el tratamiento, pero presentaron buena adherencia. Hubo contención afectiva familiar; 6/18 vivían en el conurbano bonaerense y tenían más de una hora de viaje hacia el hospital, lo que dificultaba el seguimiento. Se reforzaron contenidos con el uso de tecnología digital, *mail* y *Whatsapp*. Contaron con apoyo afectivo familiar.

El rango 12-14 presentó más dificultades en el impacto inmediato (2 mamás presentaban depresión con conductas y mensajes muy negativos). Adicionalmente, tenían un componente de dificultad social grave y conflictividad familiar. No se logró optimizar la adherencia en un paciente con serias dificultades sociales, en el que el padecimiento atravesaba muchos órdenes distintos que no solo tenían que ver con la falta de información.

### **Niños expuestos**

Los indicadores gráficos predominantes fueron evitación social, impulsividad, aislamiento y compensación narcisista; 8/18 tenían cuidador principal y un hermano infectado, no mostraron sorpresa, preguntaron sobre el pronóstico, comprendían que los hermanos tenían enfermedad adquirida de los padres. Manifestaron preocupación por la adherencia e intentaron colaborar con sus padres. Solo 3/18 refirieron haber recibido información sobre el VIH en ámbitos escolares.

En el rango de 12 a 14 años, hubo falta de percepción del riesgo. Podían gestionar el secreto del VIH como un mandato impuesto desde las expectativas de la familia, ya que no consideraban la necesidad de ocultar la enfermedad.

La tercera parte (6/18) vivía en el conurbano bonaerense y tenía más de una hora de viaje hacia el hospital, lo que dificultaba el seguimiento; 2/18 presentaron graves problemas socioeconómicos.

### **Impacto sobre las relaciones vinculares de los niños/adolescentes y sus cuidadores.**

APGAR familiar en pacientes con virus de la inmunodeficiencia humana.

En relación con si la familia podía considerarse un recurso para los individuos, 3/17 presentaron disfuncionalidad moderada antes de la revelación.

Los resultados luego de la intervención en los valores totales fueron significativos para los cuidadores y no para los niños. No obstante, los niños presentaron mejoría significativa en los dominios adaptabilidad y crecimiento. Los cuidadores mejoraron en adaptabilidad, participación y resolución. Además de percibir el apoyo familiar, se implicaron en la toma de decisiones y se ocuparon más de otros miembros de la familia.

### **APGAR en niños expuestos**

Tres de los 18 niños presentaron disfuncionalidad moderada antes de la intervención.

Los resultados luego de la intervención fueron significativos para los niños, con valores más altos en los dominios participación, crecimiento y resolución, lo cual se podía interpretar como mayor involucramiento en las responsabilidades familiares, madurez y dedicación hacia los otros miembros.



Los resultados fueron significativos en los cuidadores. Se destacó la dimensión adaptabilidad, lo que implicó pensar a la familia como un recurso favorable.

### Comentarios

Es importante brindar información apropiada sobre el VIH/sida a los niños desde los primeros momentos, relacionarla con su propia experiencia y quitarle, al momento de revelar, la carga negativa que conlleva.

Si bien los adolescentes con infección requirieron apoyo adicional, sobre todo, en relación con la adherencia al tratamiento, esta se vio afectada por múltiples factores. Las problemáticas sociales graves fueron motivos de sufrimiento psíquico y depresión, y afectaron la continuidad de los tratamientos.

Comprender el diagnóstico les permite responsabilizarse progresivamente en su pronóstico y calidad de vida. Los niños expuestos refirieron, a partir de conocer el diagnóstico, participar de manera activa y colaborar con el tratamiento al recordarles a sus padres las tomas de medicación, lo que generó un ambiente sin prejuicios y discriminación.

Los rangos de edad pueden influenciar en el distinto nivel de impacto. Algunos adolescentes que tuvieron muy demorado el acceso a la información y convivían con problemáticas sociales graves presentaron, en lo inmediato, un impacto negativo y requirieron apoyo.

El hecho de que, durante la adolescencia, se encuentren en desarrollo tanto las estructuras

de apoyo<sup>6</sup> como la autoestima<sup>7</sup> podría también explicar los resultados discordantes en cuanto al impacto inmediato y negativo de la intervención.

El enfoque cualitativo no permite inferir que los datos sobre estados emocionales sean un resultado directo de la intervención. No obstante, un eficiente proceso de revelamiento facilita la aceptación de la enfermedad, lo que permite una mayor comunicación familiar, estimula la adherencia a los tratamientos y, fundamentalmente, promueve una mejor calidad de vida para los niños y los adultos. ■

### REFERENCIAS

1. Adaszko A. Trayectorias de vida y manejo de la enfermedad en la vida cotidiana de adolescentes que crecieron viviendo con VIH/sida. *Actualizaciones en Sida* 2012;(20)75:19-32.
2. Pavía-Ruz N, Tovar Larrea P, Muñoz Hernández R. Trastornos psicológicos en niños y adolescentes infectados perinatalmente por el VIH. *Enf Infec y Microbiol* 2003;23(4):126-32.
3. Buck JN. Manual y guía de Interpretación de la técnica de dibujo proyectivo HTP Casa, árbol, persona. México DF: Manual Moderno; 1992.
4. Smilkstein G. The family APGAR: a proposal for a family function test and its use by physicians. *J Fam Pract* 1978;6(6):1231-9.
5. Glasser B, Strauss A. El método de comparación constante de análisis cualitativo. En *The discovery of grounded theory: Strategies for qualitative research*. New York: Aldine Publishing Company; 1967. Págs.101-15.
6. Barra E, Cerna R, Kramm D, Veliz V. Problemas de salud, estrés, afrontamiento, depresión y apoyo social en adolescentes. *Ter Psicol* 2006; 4(1):55-61.
7. Klimstra TA, Hale WW, Raaijmakers QAW, Branje SJ, et al. Maturation of personality in adolescence. *J Pers Soc Psychol* 2009;96(4):898-912.

# Experiencia docente en la enseñanza de investigación en estudiantes de Medicina de la materia Pediatría

## *Training students on research, while studying Pediatrics in the School of Medicine. Teaching experience*

Dr. Alfredo Eymann<sup>a</sup>, Dra. Lucía Pérez<sup>a</sup>, Dr. Julio Busaniche<sup>a</sup>, Dr. Nicolás Cacchiarelli<sup>a</sup>, Dra. Clara Ceriani Cernadas<sup>a</sup> y Dr. Carlos Wahren<sup>a</sup>

### RESUMEN

La investigación es importante durante la formación universitaria. El objetivo de este trabajo fue describir la enseñanza de un ejercicio de investigación clínica y su percepción por parte de los estudiantes.

Estudiantes de Medicina realizaron un trabajo grupal coordinados por un tutor. Se evaluó la importancia que les daban los alumnos al aprendizaje de la investigación y la satisfacción de haber participado en una escala de 1 a 10.

Ochenta y un estudiantes desarrollaron 14 ejercicios de investigación. El 44,4% refirió haber recibido formación en metodología de la investigación y el 11,1% había participado de algún estudio de investigación. Se le asignó un puntaje de 8 a la importancia de investigar y 9 a la satisfacción de haber participado de la actividad. Los aspectos del ejercicio de investigación clínica percibidos como positivos fueron que favoreció el trabajo en equipo y que ayudó a comprender cómo se realizaba un estudio de investigación.

**Palabras clave:** investigación, estudiantes de Medicina, pediatría, enseñanza.

### ABSTRACT

Research is important during university education. The objective was to describe the teaching of an exercise in clinical research and its perception by students.

Medical students conducted a research work in groups coordinated by a tutor. We evaluated the importance the students gave to research learning and we assessed the satisfaction of having participated in the activity in a scale from 1 to 10. Eighty-one students developed 14 research exercises, 44.4% reported having received training in research methodology before and 11.1% had participated in some research study. They assigned a score of 8 out of 10 to the importance of research and 9 out of 10 to the satisfaction of having participated in the activity. The aspects of the exercise in clinical research perceived as positive were that it favoured teamwork and helped students to understand how to conduct a research study.

**Key words:** research, student, medical, pediatrics, teaching.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2017.200>

a. Servicio de Clínica  
Pediátrica del  
Hospital Italiano  
de Buenos Aires  
y Facultad de  
Medicina de la  
Universidad de  
Buenos Aires.

**Correspondencia:**  
Dr. Alfredo Eymann,  
alfredo.eymann@gmail.  
com

**Financiamiento:**  
Ninguno.

**Conflicto de intereses:**  
Ninguno que declarar.

Recibido: 17-6-2016  
Aceptado: 16-11-2016

**Cómo citar:** Eymann A, Pérez L, Busaniche J, et al. Experiencia docente en la enseñanza de investigación en estudiantes de Medicina de la materia Pediatría. *Arch Argent Pediatr* 2017;115(2):200-204.

### INTRODUCCIÓN

La investigación es la actividad orientada a la obtención de nuevos conocimientos y su aplicación para la solución de problemas o preguntas de carácter científico. La investigación clínica consiste en hacerse preguntas sobre la práctica cotidiana, definir problemas y elegir un método científico para responderlas.<sup>1</sup>

Una de las funciones de las Universidades modernas es la construcción de nuevo conocimiento: diversos grupos académicos participan en espacios de intercambio e investigación para su generación.<sup>2</sup> A partir de la Reforma Educativa humboldtiana del siglo XIX, se asigna a la educación universitaria una tarea clave para producir ciencia y conocimiento mediante la investigación científica.<sup>3</sup>

Los estudiantes universitarios se benefician de la investigación al adquirir conocimientos más profundos si están involucrados en ella y también mediante el aprendizaje basado en la investigación.<sup>4</sup> Además, comprender el proceso de la investigación favorece la lectura crítica de los estudios de investigación para su práctica futura.<sup>5</sup>

Se han realizado diversos estudios en Latinoamérica que evalúan la formación universitaria en investigación y la participación de los estudiantes en proyectos científicos.<sup>5-13</sup>

Un estudio peruano realizado mediante encuestas a estudiantes de Medicina informó que consideraban la actividad científica como muy importante, y el principal

determinante era la difusión del conocimiento generado. Dentro de las limitaciones referidas por los estudiantes, se mencionaban la falta de valoración personal del trabajo realizado, la ausencia de cultura de publicación y la falta de capacitación.<sup>7</sup>

Otro estudio peruano realizado mediante encuestas a estudiantes de Medicina describió que el 66,3% refirieron no haber recibido curso extracurricular de investigación y el 59,6% no había realizado ningún trabajo de investigación.<sup>8</sup>

En Alemania, los estudiantes de Medicina tienen que presentar una tesis para recibir el título. En un estudio realizado para evaluar el aporte de la investigación de grado a la producción científica en este país, se encontró que, en el 28% de los artículos publicados indexados por dicha facultad, aparecían estudiantes como autores, y, en el 7,8%, los estudiantes eran primeros autores. El 66% de las investigaciones llevadas a cabo por estudiantes de Medicina eran publicadas en revistas indexadas.<sup>9</sup>

El currículo de la carrera de Medicina de la Universidad de Buenos Aires incluye la materia Metodología de la Investigación para cursar solo en forma electiva. La actividad de investigación durante la carrera de grado en la carrera de Medicina es baja tanto en Argentina como en Latinoamérica.<sup>10</sup>

En vista de la importancia de la investigación en la formación universitaria y de que no se han encontrado estudios en nuestro medio que muestren la participación de estudiantes en el proceso de investigación durante la carrera de grado, nos proponemos describir una experiencia docente en la enseñanza de un ejercicio de investigación clínica y la percepción de los estudiantes durante la materia Pediatría de la carrera de Medicina de la Universidad de Buenos Aires.

## POBLACIÓN Y MÉTODOS

La materia Pediatría de la carrera de Medicina de la Universidad de Buenos Aires se enseña en un ámbito hospitalario durante 10 semanas. Se desarrolla de lunes a viernes entre las 8.30 y las 13 con una carga semanal de 22,5 h. Además de las actividades teóricas y prácticas curriculares, nuestra unidad académica en el Hospital Italiano de Buenos Aires, desarrolla un ejercicio de investigación clínica grupal durante toda la cursada.

Al inicio de la materia, se dictó una clase de 2 h para explicar los objetivos del ejercicio de investigación clínica y los fundamentos de metodología de la investigación.

Los estudiantes se reunieron en 3 grupos de 5 a 7 integrantes coordinados por un tutor. Este fue un docente con experiencia en investigación, que coordinó encuentros con los grupos a través de reuniones presenciales o por correo electrónico para el desarrollo del ejercicio de investigación.

Se definió como ejercicio de investigación clínica a lo siguiente: a) identificar una pregunta; b) realizar una introducción que fundamentara bibliográficamente por qué era importante y el estado del conocimiento del tema; c) describir en "material y métodos" diseño, población, muestra, criterios de inclusión y/o exclusión, encuesta y métodos estadísticos; d) trabajo de campo con pacientes en la toma de la encuesta; e) diseño de base de datos y análisis de los resultados; f) presentación del proyecto de investigación como un documento en formato papel y en formato de presentación oral frente al equipo docente y los compañeros en 7 minutos.

Cada grupo dispuso de 2 h por día durante 3 semanas no consecutivas en el horario de actividades prácticas para realizar el ejercicio. La participación en el desarrollo del trabajo de investigación formó parte de la evaluación de la materia.

En el ejercicio de investigación clínica, se evaluaron las siguientes variables: título, número de autores, número de citas que fundamentaban la introducción, objetivo (sí-no), diseño del estudio (sí-no), descripción de metodología (sí-no), criterios de inclusión y/o exclusión (sí-no), tamaño muestral, uso de estadística (no usó, descriptiva o analítica), número de páginas.

Se evaluaron en forma anónima las siguientes variables: sexo, edad y número de materias aprobadas, haber recibido metodología de la investigación o haber participado en un proyecto de investigación, puntaje asignado a la importancia de aprender investigación durante la carrera y satisfacción de la experiencia realizada (1: mínima; 10: máxima) y aspectos positivos y negativos referidos en texto libre (ver el *Anexo en formato electrónico*).

Las variables categóricas se describieron en porcentajes y las variables continuas, en mediana con intervalo intercuartílico (se evaluó la normalidad con la prueba de Shapiro-Wilk y gráficos). Las variables cualitativas se agruparon en categorías.

## RESULTADOS

Participaron 81 estudiantes en 14 ejercicios de investigación clínica. Todos tomaron parte en las

diferentes etapas del proceso del ejercicio (definir el objetivo, diseño, trabajo de campo, diseño de base de datos y análisis de los resultados).

Todos presentaron título, introducción con fundamento bibliográfico, objetivos, diseño de estudio, uso de encuesta, trabajo de campo y análisis estadístico (*Tablas 1 y 2*).

Los estudiantes fueron mujeres en el 77,8% y todos cursaban el último año de la carrera. El 44,4% reconoció haber recibido formación en metodología de la investigación y solo 11,1% había participado de algún estudio de investigación. Se le asignó una mediana de puntaje de 8 a la importancia de aprender a investigar durante la carrera de Medicina y de 9 a la satisfacción de haber participado de la actividad del ejercicio de investigación clínica (*Tabla 3*).

TABLA 1. Características de los ejercicios de investigación clínica (n= 14)

Número de estudiantes por equipo*		5 (5-6)
Número de páginas*		10 (8-12)
Título (%)		100
Definición de objetivo (%)		100
Descripción de diseño: corte transversal (%)		100
Criterios de inclusión y/o exclusión (%)	SÍ	71,6
	NO	21,4
Uso de encuesta (%)		100
Número de preguntas de la encuesta*		15 (12-19)
Número de pacientes*		31,5 (30-50)
Uso de estadística (%)	Descriptiva	78,6
	Analítica	21,4
Número de citas bibliográficas*		8 (6-10)

\* Mediana e intervalo intercuartílico: 25-75.

TABLA 2. Títulos de los ejercicios de investigación clínica

1	Creencias y conocimientos de los adolescentes acerca de los métodos preventivos en las relaciones sexuales
2	¿Cuál es la adherencia a la lactancia materna en madres que consultan en pediatría ambulatoria en un hospital de comunidad de alta complejidad?
3	Tasa de cumplimiento de vacunación DPTa y HPV en niños
4	Evaluación del cumplimiento de la lactancia materna exclusiva
5	Intoxicaciones más frecuentes en los niños de 0 a 16 años de edad
6	Adolescentes y anticoncepción de emergencia
7	Consumo de tabaco y alcohol en adolescentes de 15 a 17 años de escuelas públicas de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires
8	Lesiones prevenibles en la infancia
9	Lactancia y factores de introducción de otras leches
10	Automedicación en población pediátrica
11	Aplicación de vacunas extra calendario oficial en población infantil menor de 36 meses
12	Estrategias de crianza, ¿es todavía el chirlo un método elegido por los padres?
13	Conductas tomadas por los padres de los niños frente a un cuadro de diarrea aguda
14	Prevalencia de colecho y sueño seguro

Los aspectos percibidos como positivos del ejercicio de investigación clínica se agruparon en las siguientes categorías: a) 50% refirió que favorecía el trabajo en equipo; b) 50%, que ayudaba a comprender cómo se realizaba un estudio de investigación; c) 28% destacó la posibilidad de realizar el trabajo de campo en contacto con pacientes; d) 17% refirió el aprender a consultar bibliografía; y e) 17% mencionó el aprender a construir bases de datos y utilizar pruebas estadísticas. Además, refirieron la importancia de realizar una presentación oral de un estudio de investigación, realizar gráficos y tablas, aprender a escribir un proyecto e interpretar estudios de investigación.

Los aspectos percibidos como negativos se agruparon en las siguientes categorías: a) 67% mencionó que restaba tiempo para el estudio de la materia; b) 17% destacó dificultades en los acuerdos del trabajo grupal; y c) 11% refirió que faltaron clases con contenido teórico en investigación.

TABLA 3. Características de los estudiantes y sus percepciones en relación con el ejercicio de investigación clínica (n= 81)

Edad*	25 (24-27)
Sexo femenino (%)	77,8
Número de materias aprobadas*	31,5 (30-34)
Formación en metodología de la investigación (%)	44,4
Participación en estudios de investigación (%)	11,1
Importancia de aprender investigación*	8 (8-8)
Satisfacción por la actividad de investigación*	9 (8-10)

\* Mediana e intervalo intercuartílico: 25-75.

## DISCUSIÓN

La experiencia docente en la enseñanza de investigación con estudiantes de la materia Pediatría fue percibida en forma satisfactoria. Como ocurre en otras partes del mundo, hay mayor proporción de estudiantes de Medicina mujeres.<sup>14-22</sup>

El número de estudiantes que refirió haber tenido formación en metodología de la investigación durante la carrera fue menor que el reportado en la literatura latinoamericana.

Díaz Vélez y col.,<sup>11</sup> realizaron un estudio mediante encuestas a estudiantes de Medicina (n = 1484) en el que se reportó que el 77% había participado alguna vez en algún proyecto de investigación y el 34% había asistido a algún curso extracurricular de metodología de la investigación. En ese estudio, los aspectos asociados con mayor dificultad estaban relacionados con el diseño y el análisis estadístico.

En nuestro estudio, la mayor dificultad reportada fue que les quitó tiempo para el estudio de la materia. La poca dificultad referida al diseño y/o análisis podría deberse a la tarea de acompañamiento de los tutores.<sup>23</sup>

Un estudio realizado por Ángel-Isaza y col.,<sup>12</sup> informó que el 98% de los estudiantes creía que era importante investigar, pero el 79% no realizaba actividades de investigación y refería la falta de tiempo como la principal dificultad, seguida de la falta de asesoría.

Los estudiantes percibieron como aspecto positivo en el desarrollo de la actividad que favoreció el trabajo en equipo, lo cual era importante tanto para las actividades de investigación como para la práctica clínica. Además, al reconocer dificultades en los acuerdos del trabajo grupal y aprender a reconocer esta situación y su resolución coordinados por un tutor, podía ser útil en futuros desacuerdos en trabajos de equipo.

Los ejercicios de investigación realizados por los estudiantes cumplieron con el contenido recomendado (introducción, objetivos, materiales y métodos, y redacción de resultados).<sup>24-25</sup> Los temas elegidos para investigar eran temas de atención primaria en niños y adolescentes, formaban parte del programa currículo o programa de la materia<sup>26</sup> y se ajustaban al perfil del médico egresado de la Universidad de Buenos Aires.<sup>27</sup>

A diferencia de la modalidad de fin de carrera en Argentina, en Perú, el 73% de los estudiantes finaliza la carrera con la realización de una tesis.<sup>11</sup>

Jorge Fernández y col.,<sup>13</sup> realizaron un estudio para determinar las características de la formación en investigación durante la carrera de Medicina y encontraron que era deficiente para el desarrollo de habilidades en la tarea investigativa, a pesar de que esta formaba parte del currículo (materias Metodología en la Investigación Científica e Informática Médica). Otro estudio cubano realizado por Neyra Fernández y col.,<sup>6</sup> mostró una estrategia para la incorporación de la actividad científica dentro de la carrera de Medicina, en la que se establecían actividades con complejidad creciente en todos los años de la carrera.

Nuestro estudio presenta una serie de limitaciones relacionadas con el número de estudiantes analizados y el tiempo disponible para que los estudiantes realizaran el ejercicio (contenido teórico, trabajo de campo y análisis de resultados), y el nivel de satisfacción expresado puede estar sesgado por el efecto techo y no ser representativo de la percepción de los alumnos. De todos modos, consideramos que se trata de la descripción de una experiencia educativa valiosa de un tema tan importante y complejo como la incorporación de la investigación en estudiantes de grado.

## CONCLUSIÓN

La experiencia docente en la enseñanza de investigación en estudiantes de la materia Pediatría de la carrera de Medicina fue satisfactoria.

Los estudiantes reconocen la importancia de aprender a investigar durante la carrera, pero han recibido poca formación y tampoco han participado en estudios de investigación. ■

## REFERENCIAS

1. Argimon Pallás J, Jiménez Villa J. Métodos de Investigación Clínica Y Epidemiología. 3.<sup>ra</sup> ed. Madrid: Elsevier; 2004.
2. Arteaga Estrada M, Cruz Saldivar M. Reseña de: Las universidades modernas: espacios de investigación y docencia, de Burton R Clark. *Perfiles Educativos* 1999;21(83-84):147-9.
3. Clark B. The Modern Integration of Research Activities with Teaching and Learning. *J High Educ* 1997;68(3):241-55.
4. Healey M. Linking research and teaching: exploring disciplinary spaces and the role of inquiry-based learning. In Barnett, R, ed. *Reshaping the University: New Relationships between Research, Scholarship and Teaching*. Berkshire: McGraw Hill/Open University Press; 2005:67-78.
5. Pizarro R, Eymann A, Rubinstein F, Belziti C, et al. Validación de un instrumento para la evaluación de la interpretación de los resultados de estudios de investigación en los residentes de un hospital universitario. *Educ Med* 2011;14(3):171-9.
6. Neyra Fernández M, Berra Socarrás M, Rodríguez Mendoza A, Rodríguez Lastra R, et al. La estrategia investigativa



- curricular en la carrera de medicina. *Educ Med Super* 1997;11(2):91-100.
7. Gutiérrez C, Mayta P. Publicación desde el Pre Grado en Latinoamérica: importancia, limitaciones y alternativas de solución. *Cimel* 2003;8(1):54-60.
  8. Cabrera-Enríquez JA, Cruzado-Mendoza CC, Purizaca-Rosillo N, López-Samanamú RO, et al. Factores asociados con el nivel de conocimientos y la actitud hacia la investigación en estudiantes de medicina en Perú, 2011. *Rev Panam Salud Pública* 2013;33(3):166-73.
  9. Cursiefen C, Altunbas A. Contribution of medical student research to the Medline-indexed publications of a German medical faculty. *Med Educ* 1998;32(4):439-40.
  10. Ricoy JR, Carrasco M, Clavería LE. Educación médica e investigación. *Med Clin (Internet)* 1999;112(7):259-63.
  11. Díaz Vélez C, Manrique González LM, Galán Rodas E, Apolaya Segura M. Conocimientos, actitudes y prácticas en investigación de los estudiantes de pregrado de facultades de medicina del Perú. *Acta Méd Peruana* 2008;25(1):9-15.
  12. Ángel-Isaza A, Botero-Suárez H, González DC, Ospina LP, et al. Interés de los estudiantes de medicina por la investigación. *Cimel* 2010;15(1):9-13.
  13. Fernández MJ, Rubio Olivares DY, González Sánchez R, Fundora Mirabal J, et al. La formación investigativa de los estudiantes de Medicina. *Educ Med Super* 2008;22(4):1-16.
  14. Eymann A, Busaniche J, Durante E, Sadler A, et al. Análisis de la procedencia universitaria y desempeño en el examen de ingreso de los aspirantes a las residencias del Hospital Italiano de Bs As: 2003-2006. *Rev Hosp Ital B Aires* 2006;26(4):138-41.
  15. Pamo-Reyna O. Una visión histórica de la participación femenina en la profesión médica. *Rev Soc Peru Med Interna* 2007;20(3):109-22.
  16. Neuman M, Questa U, Kaufmann R. Concurso de residencias médicas en la ciudad de Buenos Aires: importancia del género y universidad. *Educ Med* 2004;7(2):90-6.
  17. McLemore E, Ramamoorthy S, Peterson CY, Bass BL. Women in Surgery: Bright, Sharp, Brave, and Temperate. *Perm J* 2012;16(3):54-9.
  18. FACTS: Applicants, Matriculants, Enrollment, Graduates, MD/PhD, and Residency Applicants Data. Washington, DC: Association of American Medical Colleges; 1995-2012. [Acceso: 17 de noviembre de 2016]. Disponible en: <https://www.aamc.org/data/facts/>.
  19. McKinstry B. Are there too many female medical graduates? Yes. *BMJ* 2008;336(7647):748.
  20. Burton KR, Wong IK. A force to contend with: the gender gap closes in Canadian medical schools. *CMAJ* 2004;170(9):1385-6.
  21. Gargiulo DA, Hyman NH, Hebert JC. Women in Surgery, Do we really understand the deterrents? *Arch Surg* 2006;141(4):405-7.
  22. Pastor-Gosálbez MI, Belzunegui Eraso A, Pontón Merina P. Mujeres en sanidad: entre la igualdad y la desigualdad. *Cuad Relac Lab* 2012;30(2):497-518.
  23. Coromoto Morillo Moreno M. Labor del tutor y asesor de trabajo de investigación. Experiencias e incentivos. *Educere (En línea)* 2009;13(47):919-30.
  24. OPS. Guía para escribir un protocolo de investigación. [Acceso: 17 de noviembre de 2016]. Disponible en: [http://www.sld.cu/galerias/pdf/sitios/rehabilitacion-bal/ops\\_protocolo.pdf](http://www.sld.cu/galerias/pdf/sitios/rehabilitacion-bal/ops_protocolo.pdf).
  25. Rodríguez del Águila MDM, Pérez Vicente S, del Castillo LS, Fernández Sierra MA. Cómo elaborar un protocolo de investigación en salud. *Med Clin (Barc)* 2007;129(8):299-302.
  26. Facultad de Medicina. UBA. Plan de estudios de la carrera de medicina. [Acceso: 17 de noviembre de 2016]. Disponible en: [http://www.fmed.uba.ar/grado/medicina/m\\_plan.htm](http://www.fmed.uba.ar/grado/medicina/m_plan.htm).
  27. Facultad de Medicina. UBA. Información general de la carrera de medicina. [Acceso: 17 de noviembre de 2016]. Disponible en: [http://www.fmed.uba.ar/grado/medicina/m\\_medicina.htm](http://www.fmed.uba.ar/grado/medicina/m_medicina.htm).

## Anexo

### Encuesta de evaluación de la actividad de investigación

Edad:            años.            Sexo:

Número de materias aprobadas:

¿Ha recibido formación en metodología de la investigación durante la carrera de Medicina?

SÍ                                  NO

¿Había participado previamente en un estudio de investigación durante la carrera de Medicina?

SÍ                                  NO

Evalúe qué importancia le adjudica a aprender herramientas para investigar durante la carrera de Medicina con un puntaje de 1 a 10 (1: mínima importancia; 10: máxima importancia).

\_\_\_\_\_

Evalúe su grado de satisfacción de la actividad de investigación realizada durante la cursada de Pediatría con un puntaje de 1 a 10 (1: mínima satisfacción; 10: máxima satisfacción).

\_\_\_\_\_

Mencione 3 aspectos que considere positivos de la actividad de investigación.

\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

Mencione 3 aspectos que considere negativos de la actividad de investigación.

\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

*Muchas gracias.*

## Consenso para el uso adecuado de antibióticos en el niño menor de 36 meses con fiebre sin foco de infección evidente. Resumen ejecutivo

*Consensus for the proper use of antibiotics in children under 36 months with fever without source of infection. Executive summary*

Coordinación: Dra. Miriam Bruno<sup>a</sup> y Dr. Alejandro Ellis<sup>a</sup>

Integrantes: Dr. Fausto M. Ferolla<sup>b</sup>, Dra. Analía De Cristófano<sup>a</sup> y Dra. Anabella Ervitti<sup>a</sup>

Colaboradores: Dr. Fausto Ferolla<sup>b</sup>, Dr. Jorge Celestino<sup>b</sup>, Dra. Graciela Robbio<sup>b</sup> y Dr. Mario Elmo<sup>c</sup>

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2017.205>

Véase el texto completo en formato electrónico, en la sección "Consensos" del sitio web de la Sociedad Argentina de Pediatría: [www.sap.org.ar](http://www.sap.org.ar)

El objetivo del consenso es optimizar el uso de elementos diagnósticos, racionalizar la indicación de antibióticos y minimizar riesgos en la atención de pacientes con potencial infección bacteriana grave (IBG).

La fiebre es un motivo de consulta muy frecuente en pediatría. En aproximadamente 20% de los casos no encontraremos causa evidente con el examen clínico inicial.

En este resumen señalaremos los aspectos principales a tener en cuenta.

Lo primordial es determinar la causa de la fiebre. La mayoría de niños tendrá un proceso auto limitado de etiología viral. Una pequeña minoría presentará IBG: infección del tracto urinario (ITU), bacteriemia oculta (BO), neumonía, meningitis, gastroenteritis aguda bacteriana, osteomielitis y artritis séptica, entre otras.<sup>4</sup>

A menor edad, mayor es el riesgo de IBG. En los primeros meses de vida hay una inmadurez del sistema inmune y hasta los 2 años la producción de IgM e IgG específica frente a bacterias capsuladas no es adecuada.<sup>5</sup>

Las manifestaciones clínicas, el riesgo de IBG y los microorganismos involucrados varían con la edad y las pautas de atención inicial son diferentes.

La observación y el seguimiento clínico son indispensables para identificar una IBG. Para objetivar este análisis se desarrollaron escalas de observación clínica, entre otras la de la Universidad de Yale (YOS)<sup>6</sup> y la YIOS (*Young infants observation scale*).<sup>7</sup>

En general es necesario solicitar estudios complementarios. La proteína

C reactiva y la procalcitonina son los reactantes de fase aguda más considerados. La velocidad de eritrosedimentación tiene baja sensibilidad y especificidad para detectar IBG.

El tratamiento deberá revalorarse a las 48-72 horas y evaluarse, según evolución clínica, cultivos y estudios de laboratorio.

### Fiebre sin foco de infección evidente en lactantes menores de 3 meses

En este grupo las escalas de observación clínica aisladas no demostraron ser útiles para detectar IBG en pacientes de este rango etario.

En neonatos, el riesgo de IBG varía entre 12% y 25%. En aquellos de alto riesgo la prevalencia de IBG llega a 35%. Los neonatos de bajo riesgo pueden presentar IBG en hasta el 9% de los casos. En niños de 30 a 90 días la probabilidad es menor; entre 4 y 10%.

En el consenso se señala la identificación de los pacientes con bajo riesgo de desarrollar IBG, con los antecedentes, datos semiológicos y resultados de exámenes complementarios. Existen discrepancias sobre la necesidad de realizar punción lumbar (PL) a los niños de 30 a 90 días con FSF en la evaluación inicial para definir riesgo de IBG, con una prevalencia de meningitis menor a 0,5%.

La ITU es la IBG más frecuente, entre 4% a 16% de lactantes 3 meses con FSF. La posibilidad de bacteriemia secundaria en este grupo varía entre 3 a 30%. Pasada la etapa neonatal, los pacientes con ITU en buen estado general, con o sin bacteriemia, evolucionan favorablemente cuando son tratados con el antibiótico adecuado.

- a. Comité de Infectología.
- b. Grupo de Trabajo "El Niño Febril", Región Metropolitana.
- c. Comité de Pediatría Ambulatoria.

Correspondencia:  
Dra. Miriam Bruno,  
[miriambruno@gmail.com](mailto:miriambruno@gmail.com)

Financiamiento:  
Ninguno.

Conflicto de intereses:  
Ninguno que declarar.

Recibido: 8-9-2016  
Aceptado: 30-9-2016

**Cómo citar:** Bruno M, Ellis A. Consenso para el uso adecuado de antibióticos en el niño menor de 36 meses con fiebre sin foco de infección evidente. Resumen ejecutivo. *Arch Argent Pediatr* 2017;115(2):205-206.

Se recomienda solicitar radiografía de tórax con recuento de leucocitos mayores a 20.000/mm<sup>3</sup>, dado el riesgo de neumonía oculta (*Nivel de evidencia II*).

La identificación de infección viral disminuye, pero no descarta la posibilidad de IBG. La IBG más frecuente con infección viral concomitante es la ITU. La coinfección viral-bacteriana se asocia más frecuentemente a fiebre >39 °C y leucocitos >20.000/mm<sup>3</sup>.

La mayoría de los lactantes con FSF tienen infección viral, las más frecuentes por rotavirus, VSR y enterovirus. Las IBG causadas por *E. coli* y *Streptococcus agalactiae* (SGB) son más frecuentes en neonatos. Otros microorganismos involucrados son *Klebsiella spp.*, *Enterobacter spp.*, *Neisseria meningitidis* (Nm), *Hib*, *Salmonella spp.*

En algunos niños se recomienda iniciar un tratamiento antibiótico empírico inicial (TEI), los menores de 1 mes. que habitualmente se internan para ver su evolución y tomar los cultivos y análisis de laboratorio. También deben medicarse *todos los pacientes en mal estado general y alto riesgo de IBG por antecedentes o exámenes complementarios anormales* *Lactantes de 30 a 90 días* Los niños de bajo riesgo de IBG y buen estado general se atienden ambulatoriamente, aún sin tratamiento antibiótico: **Buen estado general y sin signos de infección.**

- Sin antecedentes de importancia: nacido a término, sin complicaciones perinatales, no hospitalizado más tiempo que la madre, sin tratamiento antibiótico previo ni actual, sin internaciones previas, sin enfermedad de base y exámenes normales.

Se deberá realizar 2 hemocultivos y urocultivo. En aquellos lactantes mayores de 2 meses en buen estado general con probable ITU no sería necesario realizar PL y puede indicarse tratamiento ambulatorio, si el seguimiento está asegurado

Los lactantes con alto riesgo de IBG deben internarse y recibir TEI en forma precoz, realizando previamente PL.

*¿El TEI tiene algunas diferencias según la edad?*

En neonatos, ampicilina + gentamicina es el recomendado cuando no hay compromiso meníngeo y cefotaxime + ampicilina EV de no poder descartar meningitis.

En lactantes de 30 a 90 días. de alto riesgo, se recomienda ampicilina 200-300 mg/kg/día EV cada 6 horas + ceftriaxona 80-100 mg/kg/día EV cada 12-24 horas o cefotaxime 150 mg/kg/día cada 8 horas.

### **Fiebre sin foco evidente de infección en niños de 3 a 36 meses**

Un niño de 3 meses o más con FSF en buen estado general difícilmente presente enfermedad grave. Para las decisiones será importante verificar el estado de vacunación.

Con el advenimiento de nuevas vacunas y su aplicación masiva, se documentan cada vez menos casos de IBG. Por otra parte, la BO por *Hib* tiene 12 veces más riesgo de meningitis que por *Spn*. Ante una BO por este último microorganismo existe 1 a 5,8%

de riesgo de meningitis, 6 a 10% de otras infecciones localizadas, 0,8% de letalidad y entre un 70 a 87,5% puede autolimitarse sin mediar tratamiento. La ITU es la enfermedad febril bacteriana potencialmente grave más frecuente. Está presente hasta el 9% de estos pacientes, siendo más probable a ante sin foco y con niveles de temperatura superiores a 39 °C.

El riesgo de que un paciente con FSF presente neumonía oculta es de aproximadamente 20% en niños con fiebre ≥39 °C con leucocitosis ≥20 000/mm<sup>3</sup>, por lo que justifica la solicitud de Rx de tórax sólo cuando presenten estas características.

Aún niños correctamente inmunizados tienen cierto riesgo de presentar IBG, especialmente si no tienen buen aspecto general. A mayor temperatura, mayor posibilidad de IBG.

*¿A qué niños se recomienda iniciar TEI?*

En la era post vacunación neumocócica, existe consenso en no iniciar antibioticoterapia en niños de esta edad con FSF, con buen estado general y análisis urinario normal.

El paciente que se encuentra en mal estado general (YOS ≥10) debe ser internado, realizando hemocultivos, urocultivo, PL, y coprocultivo, este último si presentara diarrea. No se debe demorar el inicio del tratamiento con ceftriaxona a 80-100 mg/kg/día.

El desafío diagnóstico se encuentra en los niños en buen estado general, sin antecedentes epidemiológicos ni datos clínicos relevantes. Pacientes con FSF de menos de 24 horas de evolución pueden ser observados ambulatoriamente sin realizar estudios complementarios, siempre y cuando sus padres comprendan pautas de alarma y su seguimiento esté asegurado.

En caso de FSF que persiste por más de 24-48 horas, es recomendable realizar análisis urinario y urocultivo. Con sedimento urinario patológico, y de acuerdo al estado clínico, puede iniciarse tratamiento empírico inicial por vía oral (cefalexina 100 mg/kg/día) en forma ambulatoria, que se adecuará o suspenderá de acuerdo al resultado del urocultivo.

Varias publicaciones avalan el abordaje ambulatorio y sin antibióticos en niños que se encuentran en buen estado general, pero con parámetros de laboratorio de riesgo, siempre y cuando sean posibles controles periódicos minuciosos que incluyan la lectura de los cultivos realizados. El inicio del TEI con ceftriaxona 50 mg/kg/día es una conducta posible en pacientes pequeños, especialmente los menores de 6 meses, temperatura elevada y falta de cobertura frente a *Hib* y *Spn*.

En los últimos 20 años, hubo cambios significativos en la manera de abordar el niño febril 36 meses en base a nuevos elementos diagnósticos, evidencia clínica y modificaciones de la epidemiología, esto último principalmente por la incorporación de la vacuna contra *Hib* y *Spn* en los calendarios nacionales. Esto nos obliga a revisar nuestro accionar para tratar de establecer la conducta más precisa, evitando a su vez la utilización innecesaria de antibióticos en pos de la atención de los niños, sujetos de nuestro trabajo diario.

## Resolución del caso presentado en el número anterior Larva migrans visceral (toxocariasis pulmonar)

### *Visceral larva migrans (pulmonary toxocariasis)*

Dra. Olga I. Saltarelli<sup>a</sup>, Dra. Marta M. Eilert<sup>a</sup>, Dra. Nora Luedicke<sup>a</sup> y Dra. Alejandra Gaiano<sup>b</sup>

#### CASO CLÍNICO

Paciente de 4 años y 6 meses, que consultó a la Guardia del Hospital Materno Infantil de San Isidro "Dr. Carlos Gianantonio" por un politraumatismo por una caída de 3 metros de altura, sin pérdida de conciencia, con antecedentes de síndrome bronquial obstructivo, dos mascotas (cachorros) y hábito de geofagia. Se le realizaron múltiples estudios de imágenes y se hallaron, en la tomografía computada (TC) de tórax, múltiples nódulos pulmonares subpleurales (Figuras 1 y 2). Se internó para su observación y estudio.

Se le realizaron análisis de laboratorio y se observó eosinofilia moderada, IgE elevada, PCR cuantitativa no reactiva. Se realizó la prueba cutánea de derivado proteico purificado (PPD) que fue negativa; parasitológico seriado (negativo) y ecografía testicular (normal). Se descartó, mediante estudios serológicos, infección por virus de Epstein-Barr (*Epstein-Barr virus*; EBV, por sus siglas en inglés), virus de la hepatitis B (*hepatitis B virus*; HBV, por sus siglas en inglés), virus de la hepatitis C (*hepatitis C virus*; HCV, por sus siglas en inglés), virus de la inmunodeficiencia humana (*human immunodeficiency virus*; HIV, por sus siglas en inglés), citomegalovirus, herpes, sífilis, *Mycoplasma*, Chagas, hidatidosis, aspergilosis y toxoplasmosis. Toxocariasis: enzoinmunoanálisis de adsorción (*enzyme-linked immunosorbent assay*; ELISA, por sus siglas en inglés) positivo (0,398) y Western Blot positivo (ELISA  $\geq$  0,26 y WB positivo, altamente sugestivo de infección), por lo que se diagnosticó larva

- a. Servicio de Clínica Pediátrica, Hospital Materno Infantil de San Isidro "Dr. Carlos A. Gianantonio", San Isidro, Buenos Aires.
- b. Servicio de Infectología, Hospital Materno Infantil de San Isidro "Dr. Carlos A. Gianantonio", San Isidro, Buenos Aires.

#### Correspondencia:

Dra. Olga I. Saltarelli, osaltarelli@gmail.com

Financiamiento: Ninguno.

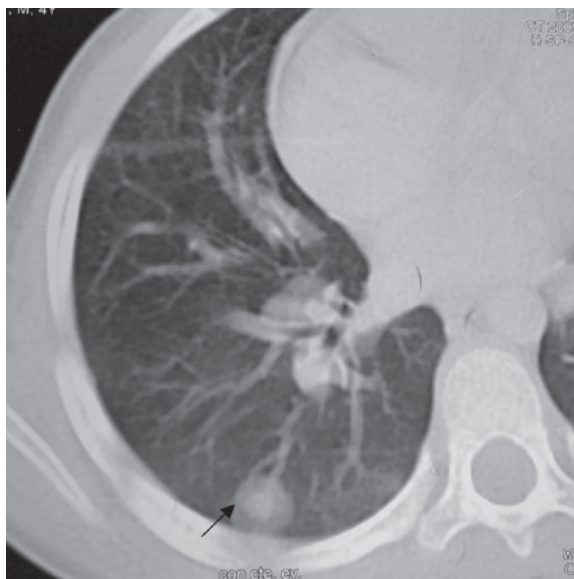
Conflicto de intereses: Ninguno que declarar.

Recibido: 29-6-2016

Aceptado: 31-10-2016

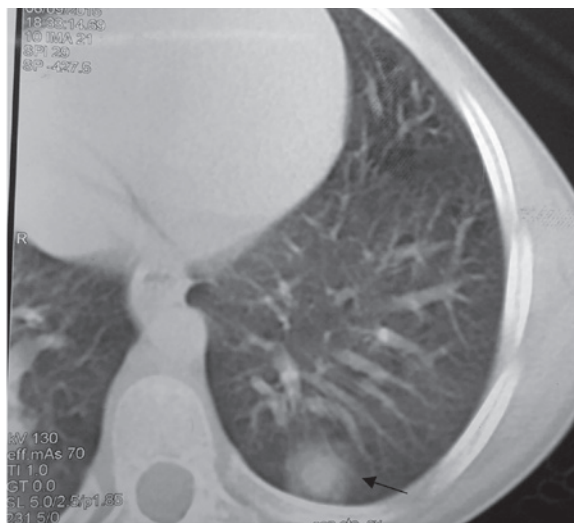
**Cómo citar:** Saltarelli OI, Eilert MM, Luedicke N, et al. Larva migrans visceral (toxocariasis pulmonar) *Arch Argent Pediatr* 2017;115(2):207-208.

FIGURA 1. Tomografía computada de tórax. Hemitórax derecho



Se observa, en el hemitórax derecho (flecha), un nódulo subpleural con halo en vidrio esmerilado de bordes difusos.

FIGURA 2. Tomografía computada de tórax. Hemitórax izquierdo



Se observa, en el hemitórax izquierdo (flecha), un nódulo subpleural con halo en vidrio esmerilado de bordes difusos.



migrans visceral (LMV) pulmonar. Se realizó un fondo de ojo y una evaluación cardiológica, que fueron normales.

Recibió tratamiento con 10 mg/kg/día de albendazol (5 días) y 1 mg/kg/día de meprednisona (4 días), con evolución favorable demostrada por análisis de laboratorio y en una nueva TC de tórax de control normal. Continuó en seguimiento por los Servicios de Infectología, Neumonología y Pediatría.

### LARVA MIGRANS VISCERAL (TOXOCARIASIS PULMONAR)

La toxocariasis es una zoonosis y geohelminthiasis causada por larvas de nematodos del género *Toxocara canis* y, con menos frecuencia, *T. cati*, cuyos huéspedes son los perros y los gatos, respectivamente. La enfermedad presenta mayor prevalencia en zonas tropicales, donde los huevos infectantes permanecen viables en el suelo por más tiempo. Casi la totalidad de los perros se encuentran infectados al nacer y depositan los huevos en materia fecal; se requieren de 2 a 4 semanas para el desarrollo de larvas infectantes. Los humanos son huéspedes accidentales que se infectan por la ingesta de huevos embrionados en suelos contaminados, asociada al hábito de geofagia, o de órganos crudos con larvas enquistadas de huéspedes paraténicos infectados (hígado crudo o carnes crudas de conejo, pollo, ganado, cerdo).

Las larvas penetran la pared intestinal y son llevadas por la circulación a una variedad de órganos (hígado, pulmones, cerebro, músculo, ojos, corazón). No continúan su desarrollo en estos sitios, pero la reacción inflamatoria del huésped puede causar daño mecánico e inmunopatológico a los tejidos, con reacciones locales graves, que son la base de las manifestaciones de toxocariasis, y pueden permanecer viables hasta 7 años.<sup>1</sup>

La mayoría de las infecciones son autolimitadas, ya que las larvas se encapsulan. Se puede manifestar desde una enfermedad asintomática hasta una lesión orgánica grave,<sup>2</sup> consecuencia del daño causado por las larvas migrantes y la respuesta eosinofílica granulomatosa del huésped.

Hay cuatro categorías clínicas: LMV, ocular, toxocariasis encubierta y neurotoxocariasis. La LMV ocurre, más frecuentemente, en niños pequeños y puede presentarse con compromiso hepático y/o pulmonar. A nivel pulmonar, la presentación puede variar desde un cuadro asintomático hasta disnea, sibilancias y tos crónica en 20%-80% de los pacientes. La TC demuestra nódulos subpleurales multifocales con halo u opacidades en vidrio esmerilado y bordes mal definidos. Los nódulos pulmonares en un paciente pediátrico deben generar la sospecha de toxocariasis, especialmente, si presenta eosinofilia

y factores de riesgo, como geofagia, convivencia con cachorros o consumo de carne cruda.<sup>3</sup>

Se realizan 2 tests diagnósticos. El ELISA detecta IgG contra antígenos secretorios del parásito; un valor positivo no demuestra infección activa, ya que puede permanecer positivo durante varios años aun luego del tratamiento. El resultado debe ser interpretado en el contexto de síntomas clínicos compatibles y exposición epidemiológica. Siendo positiva, puede ser confirmada por Western Blot, de mayor sensibilidad y especificidad. El diagnóstico definitivo también puede hacerse por la biopsia de tejidos, en la que se observan larvas de toxocara dentro de lesiones granulomatosas eosinofílicas. En pacientes con compromiso pulmonar, se puede detectar eosinofilia en líquido de lavado bronquioalveolar.<sup>4</sup>

En relación con el tratamiento de LMV, se utilizan, preferentemente, 10-15 mg/kg/día de albendazol c/12 h durante 5-10 días, que atraviesa la barrera hematoencefálica. Una alternativa es el tiabendazol (50 mg/kg/día durante 7 días). La prednisona se indica en casos de compromiso grave en LMV u ocular.

Como diagnósticos diferenciales, deben considerarse la contusión pulmonar, que radiológicamente presenta frecuente asociación con neumotórax, hemotórax, derrame pleural y lesiones difusas; la aspergilosis, descartada por serología y examen micológico de esputo; enfermedad oncohematológica, como hallazgo de masas metastásicas con origen testicular, descartado por ecografía y que, eventualmente, requeriría punción-biopsia de nódulos pulmonares.

La ascariasis se consideró una etiología poco probable, pues es una causa infrecuente de nódulos pulmonares, presentaba parasitológico negativo y no presentaba síndrome malabsortivo.

La medida principal de control es evitar el hábito de geofagia, lavado frecuente de manos y la desparasitación de los cachorros, junto con programas de educación sanitaria a fin de comprender el potencial zoonótico de las parasitosis de los animales de compañía. ■

### REFERENCIAS

1. Lee RM, Moore LB, Bottazzi ME, Hotez PJ. Toxocariasis in North America: A Systematic Review. *PLoS Negl Trop Dis* 2014;8(8):e3116.
2. Matsuki Y, Fujii T, Nakamura-Uchiyama F, Hiromatsu K, et al. Toxocariasis Presenting with Multiple Effusions in the Pericardial Space, Thoracic Cavity, and Morrison's Pouch. *Intern Med* 2007;46(12) 913-4
3. Guemmel A. Toxocariasis as a cause of multiple pulmonary nodules in a paediatric patient. *BMJ Case Rep* 2015;2015:bcr2014207073.
4. Weller P, Leder K. Toxocariasis: Visceral and ocular larva migrans. [Acceso: 24 de junio de 2016]. Disponible en: <http://www.uptodate.com/contents/toxocariasis-visceral-and-ocular-larva-migrans>.

JAMA PEDIATR. Published online October 10, 2016

### Asociación de la evolución del neurodesarrollo y morbilidades neonatales en prematuros extremos, con diferente exposición a los corticoides prenatales

Association of neurodevelopmental outcomes and neonatal morbidities of extremely premature infants with differential exposure to antenatal steroids

Sanjay Chawla, MD; Girija Natarajan, MD; Seetha Shankaran, MD, et al.

#### Resumen

**Importancia.** Es conocido que muchos prematuros nacen sin exposición a los corticoides prenatales (CPN) o sin el curso completo. Este estudio evaluó el efecto dosis-dependiente de los CPN sobre las tasas de morbilidad neonatal y los resultados del desarrollo neurológico temprano en prematuros extremos.

**Objetivo.** Comparar la frecuencia de morbilidades en el período neonatal y el neurodesarrollo entre los 18 y 22 meses, en prematuros extremadamente pequeños expuestos o no a cursos completos o parciales de CPN.

**Diseño, marco, y participantes.** En este estudio de cohorte observacional, los participantes fueron bebés prematuros extremos (peso al nacer entre 401 y 1000 g; edad gestacional, 22-27 semanas) que nacieron en los centros del *National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network*, de EE.UU. entre enero de 2006 a Diciembre de 2011. Los datos fueron analizados entre Octubre de 2013 y Mayo de 2016.

**Principales variables y medidas.** Las tasas de mortalidad y discapacidad del neurodesarrollo entre los 18 a 22 meses de edad corregida. El deterioro del neurodesarrollo fue definido según la presencia de alguno de los siguientes aspectos: moderada o grave parálisis cerebral, un puntaje cognitivo menor de 85 en la Escala de Bayley III del desarrollo de bebés y niños pequeños, ceguera o sordera.

**Resultados.** Hubo 848 bebés cuyas madres no recibieron CPN, 1581 formaron el grupo que recibió un curso parcial y 3692 se incluyeron en el grupo con tratamiento completo; las medias (DE) de peso al nacer fueron 725 (169), 760 (173), y 753 (170) g, respectivamente, y las medias (DE)

de edad gestacional fueron 24,5 (1,4), 24,9 (2), y 25,1 (1,1) semanas. De 6121 prematuros elegibles, 4284 (70,0%) supervivieron, a los 18-22-semanas de seguimiento se evaluaron 3892 de 4284 niños (90,0). Entre los grupos que no recibieron CPN, o fue parcial o completo, hubo diferencias significativas en las tasas de mortalidad (43,1%, 29,6%, y 25,2%, respectivamente); hemorragia intracraneal grave entre los supervivientes (23,3%, 19,1%, y 11,7%), muerte o enterocolitis necrotizante (48,1%, 37,1%, y 32,5%), y muerte o displasia broncopulmonar (74,9%, 68,9%, y 65,5%). Adicionalmente, muerte o trastornos en el neurodesarrollo ocurrieron en 68,1%, 54,4%, y 48,1% de los grupos de pacientes sin CPN o parcial o completo, respectivamente. El análisis de regresión logística reveló que el grupo de curso completo (odds ratio, 0,63; 95%CI, 0,53-0,76) y parcial (odds ratio, 0,77; 95%CI, 0,63-0,95) de CPN se asociaron con bajas tasas de muerte o déficit en el neurodesarrollo comparados con los que no recibieron CPN. La reducción de la frecuencia de muerte o trastornos en el neurodesarrollo asociados con la exposición al curso completo de CPN podría haber estado mediada por la reducción de las tasas de hemorragia intracraneal grave y/o la leucomalacia periventricular cística en el período neonatal.

**Conclusiones y relevancia.** La exposición antenatal de esteroides estuvo asociado con un efecto protector dosis-dependiente contra la muerte o la alteración del neurodesarrollo en pretérminos extremadamente pequeños. El efecto fue parcialmente mediado por la asociación de CPN con la reducción en las tasas de hemorragia intracraneal grave y leucomalacia periventricular cística. Estos resultados apoyan la administración de un curso completo de CPN antes del nacimiento.

#### Comentario

*La administración de corticoides en la etapa prenatal en madres con amenaza de parto prematuro, constituyó uno de los avances más importantes y de mayor efecto en la historia de la Neonatología. Hubo un antes y después a partir del relevante y memorable estudio de Liggins y Howie, publicado hace más de 40 años<sup>1</sup> y que hoy en día sigue teniendo la misma actualidad en cuanto a sus notables beneficios en la evolución postnatal de prematuros, incluyendo los más pequeños. Este estudio pionero confirmó la significativa disminución del síndrome de dificultad respiratoria,*

que por entonces tenía una alta mortalidad, y asimismo, la también significativa reducción, de hemorragia intracraneana (HIC) y mortalidad neonatal. Estos resultados fueron confirmados en estudios posteriores.<sup>2</sup>

Sin embargo, hasta hace pocos años no se conocía adecuadamente el efecto de la administración de corticoides prenatal (CPN) en la evolución alejada del desarrollo neurológico y los escasos estudios mostraron datos conflictivos.<sup>3,4</sup> En 2011, Carlo y col. publicaron un muy interesante estudio<sup>5</sup> que evaluó la asociación de la exposición de CPN sobre el neurodesarrollo de 10 541 prematuros extremadamente pequeños (22 a 25 semanas de edad gestacional) entre los 18 y 22 meses. En un análisis de subgrupo observaron que aun la dosis parcial de CPN producía beneficios en el neurodesarrollo comparado con los bebés sin CPN.

En el presente estudio, Chawla et al., evaluaron en una extensa cohorte dos aspectos relevantes. El principal fue la relación entre la ausencia de CPN y sus efectos dosis dependiente sobre el desarrollo neurológico a la misma edad del estudio anterior. Las variables secundarias fueron la morbilidad neonatal en los tres grupos.

En todos los parámetros que estudiaron hubo diferencias significativas en cuanto a mejor desarrollo neurológico y menor morbilidad, entre otras, HIC, leucomalasia periventricular cística y enterocolitis necrotizante en los prematuros con dosis total o parcial versus los que no recibieron.

Si bien es posible que la reducción de la morbilidad, muy en especial HIC y leucomalasia periventricular, sean los factores que influyeron para lograr un mejor neurodesarrollo, lo importante es que están presentes independientes de cuales fueron los factores principales que produjeron beneficios.

Probablemente, el mayor aporte de este estudio es que confirma que los resultados de los CPN en la morbilidad neonatal y el neurodesarrollo cerca de los 2 años de edad, son dosis dependientes. Asimismo, reafirma la gran importancia de administrar al menos una dosis parcial de CPN ya que también tiene efectos beneficiosos.

Dr. José María Ceriani Cernadas  
Hospital Italiano de Buenos Aires

1. Liggins GC, Howie RN. A controlled trial of antepartum glucocorticoid treatment for prevention of the respiratory distress syndrome in premature infants. *Pediatrics* 1972;50(4):515-25.
2. Crowley P, Chalmers I, Keirse MJ. The effects of corticosteroid administration before preterm delivery: an overview of the evidence from controlled trials. *Br J Obstet Gynaecol* 1990;97(1):11-25.

3. Sotiriadis A, Tsiami A, Papatheodorou S, Baschat AA, et al. Neurodevelopmental outcome after a single course of antenatal steroids in children born preterm: a systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol* 2015;125(6):1385-96.
4. Wong D, Abdel-Latif M, Kent A; NICUS Network. Antenatal steroid exposure and outcomes of very premature infants: a regional cohort study. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2014;99(1):F12-20.
5. Carlo WA, McDonald SA, Fanaroff AA, Vohr BR, et al. Association of antenatal corticosteroids with mortality and neurodevelopmental outcomes among infants born at 22 to 25 weeks' gestation. *JAMA* 2011;306(21):2348-58.

---

PEDIATRICS 2016; 138(4):e20161019

---

### Predicción de resultados en niños con neumonía grave

Predicting severe pneumonia outcomes in children

Derek J. Williams, Yuwei Zhu, Carlos G. Grijalva, et al.

#### Resumen

**Introducción.** En la neumonía pediátrica se observa una morbilidad importante y excesiva variación en la atención. Se requieren instrumentos precisos de estratificación del riesgo para guiar el proceso de las decisiones clínicas.

**Métodos.** Se desarrollaron modelos de riesgo para predecir la evolución de la neumonía grave en niños (<18 años) mediante los datos del Estudio de la Etiología de la Neumonía en la Comunidad, un estudio prospectivo sobre hospitalizaciones por neumonía adquirida en la comunidad llevado a cabo en 3 ciudades de EE. UU. desde enero de 2010 a junio de 2012. La evolución hospitalaria fue organizada dentro de una escala ordinal de gravedad que incluyó la evolución grave (ventilación mecánica, shock, o muerte), moderada (solo ingreso a cuidado intensivo) y leve (internación en cuidado no intensivo).

Se evaluaron 20 predictores que incluyeron características del paciente, de laboratorio y radiográficas en el momento del ingreso, en 3 modelos: un modelo total que incluyó los 20 predictores, un modelo reducido con 10 predictores basado en el consenso de los expertos y un modelo con 9 predictores habitualmente incluidos en la historia clínica electrónica.



Se utilizó la regresión ordinal para el desarrollo de los modelos. La precisión predictiva fue estimada por medio de la discriminación (índice de concordancia).

**Resultados.** De los 2319 niños incluidos, 21% tuvieron una evolución moderada o grave (14% moderada, 7% grave). Cada uno de los modelos identificó con precisión el riesgo para neumonía moderada o grave (índice de concordancia entre los modelos 0,78-0,81). La edad, los signos vitales, la retracción torácica y el patrón radiológico de infiltrado fueron los mejores predictores de gravedad. El modelo reducido y el de la historia clínica electrónica tuvieron la mayoría de los predictores principales y su performance fue tan buena como la del modelo completo.

**Conclusiones.** Se crearon 3 modelos de riesgo que estimaron con precisión el riesgo de neumonía grave en los niños. Su uso tiene la posibilidad de mejorar la atención y la evolución.

## Comentario

*La neumonía es una importante causa de morbimortalidad infantil.<sup>1</sup> La valoración precisa del pronóstico es fundamental para optimizar la atención del paciente.*

*Es frecuente encontrar variación en la tasa de hospitalizaciones<sup>2</sup> y el manejo de esta patología. Siendo necesario contar con instrumentos validados para estandarizar su manejo según el pronóstico y tener un criterio uniforme. No existen modelos validados para predecir evolución clínica de niños con neumonía.*

*El presente trabajo consiste en un estudio prospectivo de 3 modelos de predicción para la evolución de neumonía. Se incluyeron pacientes internados con neumonía adquirida en la comunidad, definida como infección respiratoria aguda baja y evidencia radiográfica de neumonía (valorada por un radiólogo).*

*La medida de resultado fue la evolución clínica del paciente, según 3 categorías: severa (óbito, ventilación mecánica invasiva, o shock); moderada (admitidos en unidad de cuidados intensivos que no cumplían los criterios de severa); y leve (resto de los pacientes), tomando el resultado más severo que ocurrió durante la hospitalización. Las variables en estudio fueron 3 modelos de predicción: modelo completo (20 predictores); modelo reducido (10 predictores elegidos por consenso); y modelo tomado de la historia clínica electrónica (9 predictores).*

*Sobre 2319 niños (14% moderada, 7% grave), los predictores más precisos fueron edad, signos vitales, retracción torácica y patrón radiológico, los 3 modelos predijeron aceptablemente el riesgo de neumonía grave.*

*Los modelos de predicción clínica son herramientas que combinan elementos clínicos y métodos complementarios con fines diagnósticos o pronósticos.<sup>3</sup>*

*El agente etiológico puede condicionar la evolución clínica, si el modelo de predicción de evolución se acompaña de un score para predecir la etiología<sup>4</sup> podría constituir una herramienta aún más precisa.*

*La aplicación de herramientas de estratificación del riesgo utilizando estos modelos mejora la atención clínica y los resultados.<sup>5</sup> El empleo de auxiliares pronósticos y/o diagnósticos, aún con una sensibilidad inferior al 100%, siempre es mejor que guiarse exclusivamente por la impresión clínica. Aunque no remplazan al buen juicio clínico, dado su base científica, se obtienen mejores resultados cuando la atención de pacientes con neumonía se realiza siguiendo las recomendaciones de las guías para su manejo.*

Dr. Fernando Torres

Hospital General de Niños Pedro de Elizalde

1. Harris M, Clark J, Coote N, Fletcher P, et al. British Thoracic Society guidelines for the management of community acquired pneumonia in children: update 2011. *Thorax* 2011;66 Suppl 2:iii1-23.
2. Bourgeois FT, Monuteaux MC, Stack AM, Neuman MI. Variation in emergency department admission rates in US children's hospitals. *Pediatrics* 2014;134(3):539-45.
3. Laupacis A, Sekar N, Stiell IG. Clinical prediction rules. A review and suggested modifications of methodological standards. *JAMA* 1997;277(6):488-94.
4. Moreno L, Krishnan JA, Duran P, Ferrero F. Development and validation of a clinical prediction rule to distinguish bacterial from viral pneumonia in children. *Pediatr Pulmonol* 2006;41(4):331-7.
5. Johnstone J, Mandell L. Guidelines and quality measures: do they improve outcomes of patients with community-acquired pneumonia? *Infect Dis Clin North Am* 2013;27(1):71-86.

---

N ENGL J MED 2016 OCT 27

## Estudio de amitriptilina, topiramato y placebo para la migraña en pediatría

Trial of amitriptyline, topiramate, and placebo for pediatric migraine

Powers SW, Coffey CS, Chamberlin LA, et al.; CHAMP Investigators.

## Resumen

**Introducción.** No se ha establecido que medicación, si realmente existe alguna, es eficaz para prevenir la migraña en pediatría.

**Métodos.** Llevamos a cabo un estudio clínico controlado, aleatorizado, doble-ciego de amitriptilina (1 mg/kg/día), topiramato (2 mg/kg/día) y placebo, en niños y adolescentes de 8 a 17 años de edad con migraña. Los pacientes fueron aleatoriamente asignados, en una relación 2:2:1, a recibir uno de los medicamentos o el placebo. La medida de resultado primaria fue reducción relativa de 50% o más en el número de días con cefalea al comparar el período basal de 28 días con los últimos 28 días de las 24 semanas del estudio. Las medidas de resultado secundarias fueron discapacidad relacionada a cefalea, días de cefalea, número de pacientes que terminaron el estudio y efectos adversos graves aparecidos durante el tratamiento.

**Resultados.** Un total de 361 pacientes fueron aleatorizados, y 328 incluidos en el análisis de eficacia (132 en el grupo amitriptilina, 130 en el de topiramato y 66 en el de placebo). El estudio fue terminado precozmente por ineficacia, luego de un análisis interino planeado. No se encontraron diferencias significativas entre grupos en la medida de resultado primaria, la cual se verificó en 52% de los pacientes en el grupo amitriptilina, 55% en el grupo topiramato y 61% en el grupo placebo (amitriptilina vs. Placebo,  $p=0,26$ ; topiramato vs. Placebo,  $p=0,48$ ; amitriptilina vs. Topiramato,  $p=0,49$ ). Tampoco se encontraron diferencias significativas entre grupos en discapacidad asociada a cefalea, días de cefalea, o el porcentaje de pacientes que completaron el período de 24 semanas de tratamiento. Los pacientes que recibieron amitriptilina o topiramato tuvieron tasas de efectos adversos graves más elevadas que los que recibieron placebo, incluyendo fatiga (30% vs. 14%) y boca seca (25% vs. 12%) en el grupo amitriptilina, y parestesias (31% vs. 8%) y pérdida de peso (8% vs. 0%) en el grupo topiramato. Tres pacientes en el grupo amitriptilina tuvieron mal humor como efecto adverso grave y un paciente del grupo topiramato presentó un intento de suicidio.

**Conclusión.** No se encontraron diferencias significativas en la reducción de la frecuencia de cefalea o de la discapacidad asociada a cefalea en niños y adolescentes con migraña que recibieron amitriptilina, topiramato o placebo durante un período de 24 semanas. Las drogas activas se asociaron con mayores tasas de eventos adversos.

## Comentario

*El diagnóstico y tratamiento de la migraña en niños resulta un tema complejo para el pediatra y el neurólogo infantil. El diagnóstico es difícil ya que no existe ningún marcador biológico, por lo cual se basa en criterios que fueron inicialmente acordados para adultos a los que luego se implementaron modificaciones; pero que aún la sensibilidad y especificidad para este grupo etario es limitado.<sup>1</sup> Con respecto al tratamiento el tema es aún más complejo ya que las sugerencias están basadas en la opinión de expertos y no hay ninguna droga aprobada por los entes regulatorios para el tratamiento en menores de 12 años.<sup>2,3</sup> Esta publicación presenta los resultados de un ensayo aleatorizado, doble ciego, controlado con amitriptilina, topiramato y placebo en niños y adolescentes 8 a 17 años de edad con migraña. Los autores concluyen que no hubo ninguna diferencia significativa en la reducción de la frecuencia de cefalea o discapacidad relacionada con el dolor de cabeza durante un período de tratamiento de 24 semanas. Los fármacos activos se asociaron con mayores tasas de eventos adversos. Esto asociado a evidencias iniciales de no respuesta a las drogas en relación con el placebo llevó a suspender el ensayo terapéutico antes de reclutar el total de pacientes previstos.*

*Dos aspectos merecen ser considerados: a) llama la atención el alto número de episodios de cefalea en el período de 4 semanas de evaluación inicial (en todo el grupo  $11,4 \pm 6,1$  días) lo que hace pensar si eran pacientes con migraña grave por su frecuencia o tenían una migraña mixta asociada con cefalea tensional. b) no haber utilizado en el ensayo flunarizina que es otra droga muy indicada para el tratamiento de migraña en la población pediátrica.*

*Considero que lo importante de este ensayo terapéutico es que para todo tipo de cefalea primaria –migraña, cefalea tensional– se debe ser muy cuidadoso en el momento de indicar una droga por sus efectos colaterales y hay diversas estrategias (información al paciente y a los padres de la benignidad del cuadro, organización de horarios de descanso y alimentación, reducción fuentes de estrés, etc.) que deben ser implementadas como medidas iniciales en pacientes con migraña.*

Dr. Hugo A. Arroyo

Consultor Honorífico

Hospital de Pediatría Prof. Dr. Juan P. Garrahan

1. Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society. The International Classification of Headache Disorders: 2nd edition. *Cephalalgia* 2004;24 (Suppl 1):9-160.



2. Lewis D, Ashwal S, Hershey A, Hirtz D, et al. Practice parameter: pharmacological treatment of migraine headache in children and adolescents: report of the American Academy of Neurology Quality Standards Subcommittee and the Practice Committee of the Child Neurology Society. *Neurology* 2004;63(12):2215-24.
3. Hershey AD. Current approaches to the diagnosis and management of paediatric migraine. *Lancet Neurol* 2010;9(2):190-204.
4. Powers SW, Coffey CS, Chamberlin LA, Ecklund DJ, et al. Trial of Amitriptyline, Topiramate, and Placebo for Pediatric Migraine. *N Engl J Med* 2016 Oct 27. [Epub ahead of print].

---

N ENGL J MED 2016;375: 2446-56.

### Tratamiento antimicrobiano acortado para la otitis media aguda en niños pequeños

*Shortened antimicrobial treatment for acute otitis media in young children*

Hoberman A, Paradise JL, Howard E. et al.

#### Resumen

**Antecedentes.** La limitación de la duración del tratamiento antimicrobiano constituye una estrategia potencial para reducir el riesgo de resistencia a los antibióticos en los niños con otitis media aguda.

**Materiales y método.** Se asignaron en forma aleatoria a 520 niños, de 6 a 23 meses de edad, con otitis media aguda, para recibir amoxicilina-ácido clavulánico, ya sea por una duración normal de 10 días como para una reducción en la duración de 5 días, seguido de placebo durante 5 días. Hemos medido las tasas de respuesta clínica (de una manera sistemática, sobre la base de los signos y la respuesta sintomática), la periodicidad y la colonización nasofaríngea, y se analizaron los resultados del episodio índice, utilizando un enfoque de no inferioridad. Las puntuaciones de los síntomas oscilaron entre 0 y 14, con los puntajes más altos indicando síntomas más graves.

**Resultados.** Las características en cuanto a distribución por sexo, edad, exposición a otros niños, severidad de síntomas, afectación uni o bilateral y grado de abombamiento de la membrana timpánica no presentaron diferencias significativas entre ambos grupos de estudio. Las evaluaciones de fin de tratamiento para el episodio índice se completaron para 238 de 257 niños (93%) en el grupo de 10 días y para 229 de 258 (89%) en el grupo de 5 días ( $p = 0,18$ ).

La duración media ( $\pm$  DS) del seguimiento fue de  $4,4 \pm 2,0$  meses en el grupo de 10 días y de  $3,9 \pm 2,2$  meses en el grupo de 5 días ( $p = 0,007$ ).

Los niños que fueron tratados con amoxicilina-ácido clavulánico durante 5 días eran más propensos al fracaso clínico que los que fueron tratados durante 10 días -77 de 229 niños (34%) frente a 39 de 238 (16%); diferencia 17%; (IC del 95%, de 9 a 25)-.

Las puntuaciones de los síntomas medidas en el período entre los días 6 a 14 fueron de 1,61 en el grupo de 5 días y 1,34 en el grupo de 10 días ( $p = 0,07$ ); las puntuaciones medias en la evaluación entre los días 12 y 14 fueron 1,89 frente a 1,20 ( $p = 0,001$ ). El porcentaje de niños cuyas puntuaciones de síntomas disminuyó más del 50% (lo que indica síntomas menos graves) desde el inicio hasta el final del tratamiento fue menor en el grupo de 5 días que en el grupo de 10 días -181 de 227 niños (80%) frente a 211 de 233 (91%), ( $p = 0,003$ )-. En general, el porcentaje de niños que presentaron una o más recidivas de otitis media aguda fue mayor entre los niños con efusión residual que entre aquellos sin efusión residual (48% vs 29%,  $p < 0,001$ ); (45% versus 29%,  $p = 0,01$ ) y entre los que tuvieron fracaso clínico (59% vs. 32%,  $p = 0,008$ ). Los patrones fueron similares en el grupo de 10 días y el grupo de 5 días.

No se encontraron diferencias significativas entre los grupos en las tasas de eventos adversos, o la colonización nasofaríngea con patógenos penicilino resistentes. Las tasas de fracaso clínico fueron mayores entre los niños que estaban expuestos a la presencia de tres o más niños durante 10 o más horas por semana, que entre aquellos que tienen menor exposición a otros niños ( $p = 0,02$ ) y también fueron mayores en los niños con infección en ambos oídos que entre los que tuvieron la infección en un solo oído ( $p < 0,001$ ).

**Conclusiones.** Entre los niños de 6 a 23 meses de edad con otitis media aguda, una reducción en la duración del tratamiento antimicrobiano dio lugar a resultados menos favorables que en los tratados durante un período estándar de 10 días. Además, ni la tasa de eventos adversos (diarrea, dermatitis del pañal), ni la tasa de aparición de resistencia a los antibióticos fueron menores con el régimen más corto.

El estudio fue financiado por el Instituto Nacional de Alergia y Enfermedades Infecciosas y el Centro Nacional de Recursos para investigación. (ClinicalTrials.gov number, NCT01511107).

## Comentario

La otitis media aguda es una de las principales causas de consulta médica y la primera causa de prescripción de antibióticos en la infancia. Su recurrencia constituye una indicación habitual de cirugía y el gasto en salud secundario a este padecimiento es mundialmente elevado. El permanente crecimiento en los índices de resistencia de los gérmenes involucrados ha llevado a desarrollar estrategias de tratamiento que incluyen la muy conocida recomendación de "wait-and-see prescription" propuesta por la Academia Americana de Pediatría.<sup>1</sup>

Las diferencias poblacionales hacen que este criterio no sea de aplicación universal. Diversos estudios clínicos y meta-análisis han tratado de establecer la conveniencia de realizar tratamientos antibióticos acortados con respecto a los 10 días de tratamiento estándar comparando además distintos tipos de antibióticos. Las diferencias halladas en estos estudios ha hecho muy difícil concluir la validez de los mismos.<sup>2</sup>

El presente estudio comparó la administración durante 5 días vs. 10 días de amoxicilina-clavulánico en una relación 14:1 en dosis diarias de 90 mg/kg de peso teniendo en cuenta que es el agente antimicrobiano oral más eficaz en la actualidad. Se enfocó en la población de niños de 6 a 23 meses con otitis media aguda, basado en estrictos criterios diagnósticos, aplicados por profesionales previamente entrenados a tal fin y teniendo en cuenta la severidad de los síntomas utilizando la escala validada Acute Otitis Media - Severity of Symptoms. El enrolamiento de pacientes fue discontinuado una vez que se estableció la

inferioridad del tratamiento abreviado así como peores resultados en el control de síntomas. La presencia de efusión residual resultó similar en ambos grupos pero mayor entre los pacientes con recurrencia de la otitis. La presencia de complicaciones fue igual en ambos grupos aunque cabe destacar que dada la baja incidencia de las mismas (0,004% en caso de mastoiditis) no es un dato a tener en consideración en este caso.<sup>3,4</sup>

Finalmente, cabe destacar que no hallaron diferencias en la colonización nasofaríngea entre ambos grupos de tratamiento.

Dra. Mariana L. Juchli

Médica de Planta de la División ORL del  
Hospital General de Niños Pedro de Elizalde

1. Lieberthal AS, Carroll AE, Chonmaitree T, Ganiats TG, et al. The diagnosis and management of acute otitis media. *Pediatrics* 2013;131(3):e964-99. Errata en: *Pediatrics* 2014;133(2):346.
2. Kozyrskyj A, Klassen TP, Moffatt M, Harvey K. Short-course antibiotics for acute otitis media. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;(9):CD001095.
3. Suárez Castañón C, Morán Poladura M, Pardo De La Vega R, Pérez Méndez C. Mastoiditis aguda: estudio epidemiológico de una década. *Bol Pediatr* 2009;49(207):41-5.
4. Van Zuijlen DA, Schilder AG, Van Balen FA, Hoes AW. National differences in incidence of acute mastoiditis: relationship to prescribing patterns of antibiotics for acute otitis media? *Pediatr Infect Dis J* 2001;20(2):140-4.

## Archivos hace 75 años

*Lucha Antituberculosa Municipal.—Preservación de la Infancia*  
*Director: Prof Dr A. A. Raimondi*

---

### TRATAMIENTO HORMONAL DE LA HIPERTROFIA DEL TIMO EN EL LACTANTE (\*)

POR EL

DR. CARLOS A. URQUIJO

En esta breve comunicación, a la que debe considerarse simplemente en carácter de nota previa, estudiamos sólo dos casos de hipertrofia del timo, de los varios que tenemos actualmente sometidos a la terapéutica endocrina, a base de hormonas masculina y femenina, y extractos de órganos sexuales.

Y lo haremos desde un punto de vista restringido el que se refiere a la reducción de la sombra tímica radiológica, dejando para un próximo trabajo, el análisis detallado de los varios problemas que se plantean en la práctica, en cuanto a la hormona de elección, a la dosificación de la misma y a las relaciones, indiscutibles, existentes entre la hipertrofia del timo propiamente dicha y el estado tímico en general y el eczema constitucional de cara y cuello cabelludo en particular. Estas relaciones, ya entrevistas por diversos investigadores, fueron recientemente puestas de relieve por el Prof. Pedro de Elizalde, con una sagacidad clínica a la que queremos rendir homenaje.

Adelantaremos, sin embargo, que las relaciones entre la hipertrofia tímica y el eczema se ponen particularmente en evidencia en los niños tratados con el procedimiento que aquí proponemos a la consideración de los señores pediatras.

Ahora bien ¿por qué, en lugar de emplear la radioterapia profunda en estos casos, resolvimos intentar un tratamiento diferente? A nadie escapará la sencillez de nuestro razonamiento.

---

(\*) Comunicación presentada a la Sociedad Argentina de Pediatría, en la sesión del 14 de octubre de 1941



Las correlaciones de las gonadas y particularmente del testículo, con el órgano tímico, son bien conocidas. Ya a fines del siglo pasado, Calzolari llamó la atención sobre las mismas, afirmando que el timo se atrofia más lentamente en los animales castrados que en los normales.

Este hecho fué posteriormente confirmado por diversos autores en gran variedad de especies de mamíferos y aves; no faltan tampoco las observaciones de timos exageradamente grandes en individuos de la especie humana castrados o con atrofia genital.

La acción frenadora de la glándula sexual sobre el crecimiento del timo, puesta en evidencia por la castración, debía ir, lógicamente asociada a un efecto timoatrofiante de los injertos y la ooperapia gonadal.

En efecto: la administración oral de glándulas sexuales (Kiyonasi, 1928) su implantación o injerto. (Da Re, 1929; Greenwood, 1938), la inyección de extractos u hormonas femeninas, (Laqueur, Hart y Jongh, 1926; Arvin y Allen, 1928) y masculinas (Raspi 1927; Korenchewsky y colaboradores) han dado como resultado una involución más o menos acelerada del timo.

Pero le ha correspondido a Chiodi realizar entre nosotros las experiencias definitivas, con respecto a la acción de las inyecciones de hormonas masculinas y femeninas sobre el peso del timo en el animal (rata albina), castrado o no.

Reproducimos parte de sus conclusiones por considerarlas de importancia fundamental:

“1º La inyección de propionato de testosterona u hormona masculina, provoca atrofia del parénquima tímico de ratas albinas castradas de uno y otro sexo”

“2º Dicha hormona atrofia igualmente el timo de ratas albinas normales de uno y otro sexo”

“3º La inyección de la hormona femenina, bajo la forma de estrona o de benzoato de estradiol, produce atrofia del parénquima tímico de ratas albinas castradas, machos y hembras”

“4º Para ambas hormonas, el grado de atrofia se hallaría en relación con la dosis de las mismas”

Estos resultados fueron posteriormente confirmados, también en ratas albinas, por E. C. Persike (1940).

Ante hechos tan concretos como los establecidos en la experimentación en animales, llama la atención la pobreza de la bibliografía pediátrica sobre terapéutica hormonal de la hipertrofia de

timo. No nos ha sido posible, en nuestras búsquedas bibliográficas, encontrar alusión alguna a la posibilidad de emplear extractos u hormonas genitales en el tratamiento de esta enfermedad de la primera infancia, tan solapada y de consecuencias tan graves como sorprendivas.

Las más recientes publicaciones sobre el tema siguen refiriéndose a la timectomía y a la radioterapia profunda como únicas armas conocidas para atacarla.

No creemos necesario hacer mención de los peligros que entraña la timectomía practicada en los primeros meses de la vida. En cuanto a la radioterapia profunda, cuesta creer en su inocuidad, cuando se aplica en tejidos tan jóvenes, y por consiguiente tan sensibles a las irradiaciones.

Nos pareció razonable, pues, intentar en los niños con hipertrofia del timo, la terapéutica endocrina. Los resultados superaron nuestros cálculos más optimistas.

*Caso primero:* J. C. F., varón, nacido el 21 de septiembre de 1940. A la edad de 10 meses, sospechando la existencia de una hipertrofia de timo, por su hábito pastoso y su eczema constitucional, se le practica una radiografía de tórax (24 julio 1941, rad. N° 1), que muestra un gran ensanchamiento de la sombra cardiovascular, percibiéndose netamente a derecha e izquierda, los límites de un timo sumamente hipertrofiado.

En agosto 11, 13 y 15 recibió inyecciones de 7.5 u. gallo de hormona masculina asociada a los principios endrogénicos, correspondientes a 5 g. de testículo fresco (media ampolla H y media ampolla A de Androton Massone, inyectadas simultáneamente, en la misma jeringa, día por medio).

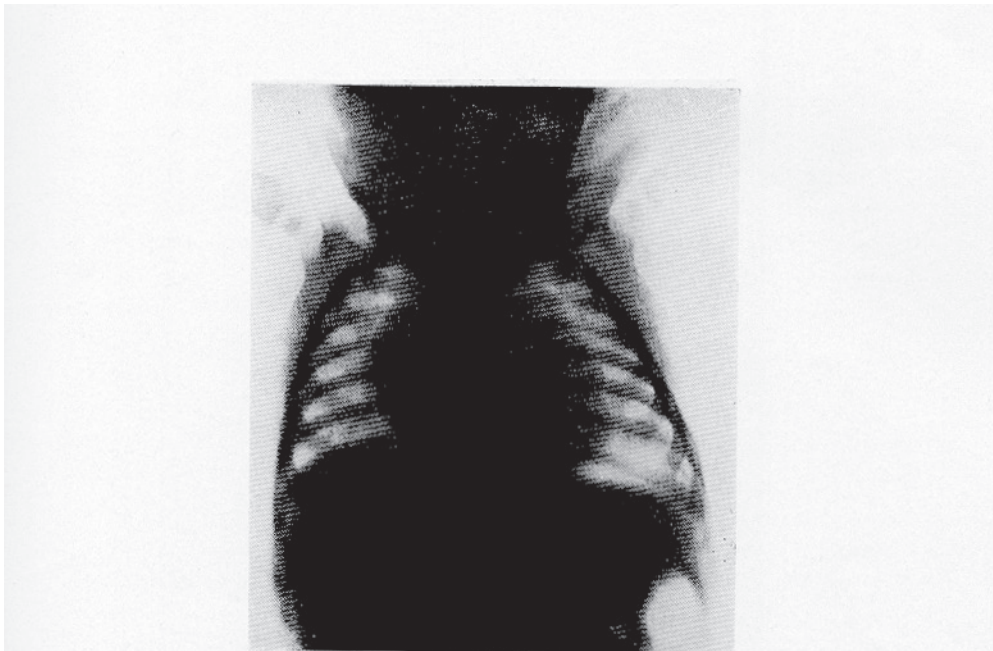
Diez días después de la última inyección, la sombra tímica se halla netamente reducida, y a los cuarenta días (25 noviembre 1941, rad. N° 2), esta reducción se mantiene inmodificada.

*Caso segundo:* J. C. S., varón, nació el 13 de enero de 1941. Una radiografía de tórax obtenida a los dos meses (13 febrero 1941, rad. N° 3), muestra un mediastino ensanchado.

Se practica tratamiento hormonal en la siguiente forma: junio 13, 15 y 17, inyecciones de 1.5 mg. por propinato de testosterona (1/3 amp. de Testoviron Schering, día por medio).

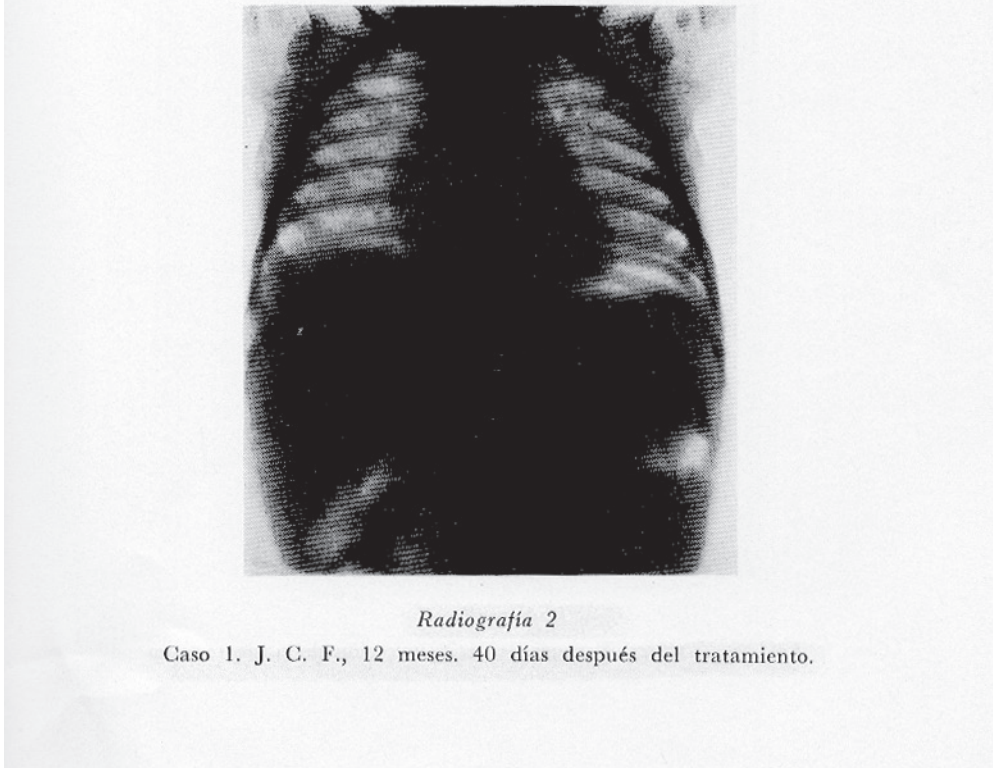
En las radiografías de tórax tomadas durante (16 junio 1941, rad. N° 4) e inmediatamente después del tratamiento (21 junio 1941, rad. N° 5), se observa la persistencia de la hipertrofia de timo. Veinte días después (12 julio 1941, rad. N° 6) y sin que hubiera mediado un nuevo tratamiento, la sombra tímica había desaparecido. Las radiografías sacadas posteriormente muestran el mismo aspecto que esta última.





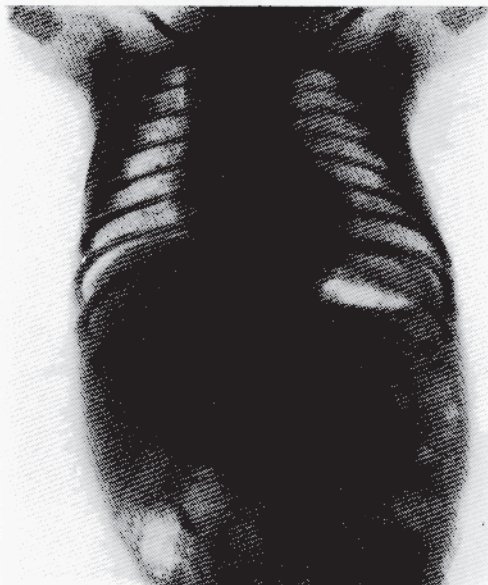
*Radiografía 1*

Caso 1. J. C. F., 10 meses. Antes del tratamiento



*Radiografía 2*

Caso 1. J. C. F., 12 meses. 40 días después del tratamiento.



*Radiografía 3*

Caso 2 J. C. S., 2 meses. Antes del tratamiento



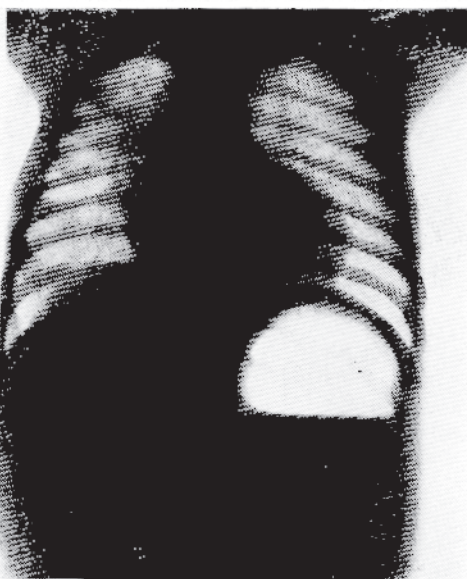
*Radiografía 4*

Caso 2. J. C. S., 5 meses. Después de la 2ª inyección de p. de testosterona



*Radiografía 5*

Caso 2. J. C. S., 5 meses. 4 días después del tratamiento



*Radiografía 6*

Caso 2. J. C. S., 6 meses. 20 días después del tratamiento



460 —

#### CONCLUSION

La inyección de hormona masculina o de extractos testiculares provoca reducción de la sombra tímica en lactantes de sexo masculino con hipertrofia de timo, radiológicamente diagnosticada.

#### RESUMEN

El autor presenta dos casos de hipertrofia de timo radiológicamente diagnosticados, en lactantes de sexo masculino, de 6 y 11 meses respectivamente, que beneficiaron netamente de la terapéutica hormonal masculina (tres inyecciones de 1 1/2 mg. de propionato de testosterona en un caso y tres inyecciones de 7.5 u. gallo de hormona masculina asociada a los principios androgénicos correspondientes a 5 g. de testículo fresco en el otro).

#### BIBLIOGRAFIA

1. *Chiodi H.*—El timo en relación con el crecimiento y la función sexual. Tesis Buenos Aires, 1938, pág. 80. Editor: El Ateneo, Bs. Aires.
2. *Persike E. C.*—“Am. J. Physiol.”, CXXX, 384, 40.

**Matización de los autores del artículo de actualización "Mastitis. Puesta al día"**

*Nuances about some concepts from the authors of the article "Mastitis. Update"*

Sr. Editor

Nos han publicado en la revista de su dirección un artículo<sup>1</sup> sobre el que deseamos compartir con usted y los lectores las siguientes puntualizaciones:

El punto número 4 del Anexo es poco preciso y resulta contradictorio con la información dada a lo largo del artículo que, según la evidencia publicada, es la información correcta.

En efecto, mientras que ese punto del anexo, basado en lo defendido por algunos autores en España,<sup>2</sup> dice que la aparición de bacterias en el cultivo por encima de 1000 unidades formadoras de colonias (UFM)/ml debe ser tenida en cuenta y que *Staphylococcus* coagulasa negativo (SCN) y *Streptococcus viridans* (SV) pueden ser causa de mastitis. En nuestro escrito dejábamos claro que el diagnóstico es fundamentalmente clínico, debiendo interpretarse los resultados del cultivo dentro del contexto clínico, ya que no hay correlación entre la cantidad y el tipo de bacterias aisladas en leche y la gravedad de los síntomas y, que hay tal número y variedad de bacterias en la leche de mujeres sanas asintomáticas,<sup>3</sup> que es difícil basarse exclusivamente en los cultivos para realizar un diagnóstico. En esto coincidíamos con otros autores referenciados en nuestro artículo<sup>4,5</sup>, que tampoco están de acuerdo con que los SCN y SV puedan ser causa de mastitis o dolor mamario.

El punto de corte para el número de colonias en leche materna a partir de las cuales se debe considerar patológico está muy discutido entre bacteriólogos, y los niveles están poco fundamentados al establecerlos por encima de 1000 UFC/ml, lo que además podría llevar al sobrediagnóstico y a iatrogenia<sup>6</sup>. La misma OMS en su monografía clásica sobre mastitis admite que en la leche de mujeres sanas puede haber recuentos de 2500 UFC/ml.<sup>3</sup>

Queda mucho por investigar en lactancia materna y uno de los temas pendientes es la adecuada interpretación de los cultivos de leche. ■

Dr. José M. Paricio-Talayero<sup>a,b</sup>

Dra. Blanca Espinola-Docio<sup>c,d</sup>

Dra. Marta Costa-Romero<sup>c,e</sup>

Dra. Nieves M. Díaz-Gómez<sup>c,f</sup>

marta.costar78@gmail.com

Colaboradores:

Comité de Lactancia Materna AEP: Susana Ares Segura, Paula Lalaguna Mallada, Marta Gómez Fernández- Vegue, Beatriz Flores Antón, Ana Gimeno Navarro, Jesús María Calama, Laura SanFelicinano, José Manuel Martín Morales

- Hospital Francesc de Borja. Gandia, Valencia. España.
- Asociación para la Promoción e Investigación de la Lactancia Materna (APILAM).
- Comité de Lactancia Materna, AEP.
- Centro de Salud Luis Vives. Alcalá de Henares (Madrid). Servicio de Salud de Comunidad de Madrid, España.
- S. de Neonatología, Hospital Universitario Central de Asturias. Oviedo, España.
- Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad de La Laguna. La Laguna, Tenerife. España.

**REFERENCIAS**

- Espínola-Docio B, Costa-Romero M, Díaz-Gómez NM, Paricio-Talayero JM; Comité de Lactancia Materna, Asociación Española de Pediatría. Mastitis. Puesta al día. *Arch Argent Pediatr* 2016;114(6):576-84.
- Arroyo R, Mediano P, Martín V, Jiménez E, et al. Diagnóstico etiológico de las mastitis infecciosas: propuesta de protocolo para el cultivo de muestras de leche humana. *Acta Pediatr Esp* 2011;69(6):276-81.
- OMS. Mastitis: causas y manejo. Ginebra: WHO/FCH/CAH; 2000. [Acceso: 11 de diciembre de 2016]. Disponible en: [http://www.aeped.es/sites/default/files/2-mastitis\\_causas\\_y\\_manejo.pdf](http://www.aeped.es/sites/default/files/2-mastitis_causas_y_manejo.pdf)
- Kvist LJ, Larsson BW, Hall-Lord ML, Steen A, et al. The role of bacteria in lactational mastitis and some considerations of the use of antibiotic treatment. *Int Breastfeed J* 2008;3:6.
- Witt A, Mason MJ, Burgess K, Flocke S, et al. A case control study of bacterial species and colony count in milk of breastfeeding women with chronic pain. *Breastfeed Med* 2014;9(1):29-34.
- Perales Palacios I. Diagnóstico microbiológico de mastitis: ¿qué sabemos sobre recuentos y microorganismos significativos?. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2016;34(10):692-3.

**¿Influye la cultura en la adquisición de los hitos del desarrollo motor?**

*Does culture influence in the acquisition of the milestones of motor development?*

Señor Editor:

En una carta recientemente publicada en *Archivos Argentinos de Pediatría*,<sup>1</sup> se sustentó la necesidad de continuar generando evidencia científica acerca de la influencia de la altura en la adquisición y desarrollo de hitos motores en la infancia, dadas las características de poblaciones en Latinoamérica que viven por encima de



los 3000 m.s.n.m. Asimismo, se informó que, en futuras investigaciones relacionadas con el tema, debieran considerarse variables culturales. En ese sentido, la presente misiva tiene como objetivo justificar el estudio de la influencia de la cultura en el desarrollo de hitos motores en la infancia,<sup>2</sup> teniendo en cuenta la multiculturalidad y pluriculturalidad presente en América Latina.

La cultura se expresa, por ejemplo, en las prácticas de crianza. Es así que, en el contexto de culturas africanas, se ha demostrado que ésta afecta positivamente el desarrollo de las habilidades motoras específicas: el sentarse, el control de la postura en el eje vertical del cuerpo y el caminar. En específico, en comunidades al oeste de Kenya,<sup>3</sup> la enseñanza de sentarse inicia alrededor del quinto o sexto mes de vida, en donde se sienta al niño dentro de un agujero en el suelo, ayudándole al sostenimiento de la espalda. Esta práctica se realiza hasta que el niño pueda sentarse bien por sí solo.

Así como existen prácticas que pueden afectar positivamente el desarrollo motor, otras pueden restringirlo. En comunidades al norte de China,<sup>4</sup> durante el primer y segundo año de vida, los niños se encuentran dentro de bolsas de arena fina la mayor parte del día. De igual forma, en poblaciones quechuas en Latinoamérica, se tiene la práctica de envolver a los niños recién nacidos en juegos de mantas y paños.<sup>5</sup> Si bien, estas prácticas de cuidado pueden ser beneficiosas para la forma de vida de dichas comunidades, llegan a limitar el movimiento, la socialización y las oportunidades de estimulación, lo que podría generar déficit en la capacidad de exploración y retrasos para caminar de manera autónoma, a diferencia de otras comunidades de infantes que viven en los mismos países.

Lo expuesto, permite afirmar que las prácticas de cuidado en la infancia, propios de cada cultura,

cumplen un papel importante en el curso del desarrollo de los hitos motores.<sup>2</sup> Por ende, resulta necesario, en todas aquellas disciplinas interesadas en el estudio de la infancia y los determinantes de su desarrollo, considerar la relación entre variables culturales y el desarrollo infantil, pudiendo generarse modelos autóctonos de desarrollo en la infancia.<sup>6</sup> Esto permitirá una comprensión de la adquisición y desarrollo de diversas funciones o procesos de la infancia coherente con la cultura de nuestros pueblos. ■

Tomás Caycho, Mg.

Universidad Privada del Norte,  
Facultad de Ciencias de la Salud  
tomas.caycho@upn.pe

Miguel Barboza-Palomino, Ps.

Universidad Privada del Norte,  
Facultad de Ciencias de la Salud  
mbarbozapalomino@outlook.com.pe

## REFERENCIAS

1. Caycho-Rodríguez T, Barboza-Palomino M. ¿Constituye la altura un factor negativo para la adquisición de los hitos del desarrollo motor? *Arch Argent Pediatr* 2016;114(5):e391-2.
2. Adolph K, Karasik L, Tamis-Lemonda C. Motor skill. En: Bornstein M (ed). *Handbook of cultural developmental science*. Nueva York: Psychology Press; 2010. Págs.61-88.
3. Super C. Environmental effects on motor development: the case of African infant precocity. *Dev Med Child Neurol* 1976;18(5):561-7.
4. Mei J. The northern Chinese custom of reading babies in sandbags. Implications for motor and intellectual development. En: van Rossum H, Laszlo J (eds). *Motor development: Aspects of normal and delayed development*. Amsterdam: VU University Press; 1994. Págs.41-48.
5. Tronick EZ, Thomas RB, Daltabuit GM. The Manta Pouch: A regulatory system for Peruvian infants at high altitude. *Children's Environments* 1994;11(2):142-6.
6. Lancy D. Learning "from nobody": The limited role of teaching in folk models of children's development. *Childhood in the Past* 2010;3:79-106.