



Por un niño sano
en un mundo mejor

Archivos Argentinos de Pediatría

Publicación oficial de la Sociedad Argentina de Pediatría

ISSN 0325-0075

Editorial

Archivos Argentinos de Pediatría: pasado, presente y perspectivas

A. Aguilar

Comentario

En búsqueda de una mejor definición y estrategia diagnóstica para la lesión renal aguda: una nueva propuesta

C. G. Musso, et al.

Artículos originales

Infecciones por bacilos Gram-negativos multirresistentes en neonatología

G. Berberian, et al.

Impacto clínico y epidemiológico de las infecciones por varicela en niños previo a la introducción de la vacuna al Calendario Nacional de Argentina

S. E. Neyro, et al.

Deficiencia de vitamina A y factores asociados en niños preescolares de la periferia de la ciudad de La Plata, Buenos Aires

L. Disalvo, et al.

Efectos de las prácticas alimentarias durante la lactancia y de las características maternas en la obesidad infantil

C. Ardic, et al.

Análisis sobre ensayos de farmacología clínica en pediatría, en comparación con ensayos de farmacología clínica en adultos, en Argentina

Laura Traversi, et al.

Hipercolesterolemia en los padres e historia clínica familiar como predictores de hipercolesterolemia en los hijos

J.A. Robledo, et al.

Comunicaciones breves

*Resistencia emergente a la mupirocina en aislados de *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina en un hospital pediátrico terciario en la Argentina*

N. M. Vázquez, et al.

Anticuerpos antitransglutaminasa tisular IgA y contra péptidos de gliadina desaminados IgG como predictores de enfermedad celíaca

G. Ortiz, et al.

Artículos especiales

Edulcorantes no calóricos: características específicas y evaluación de su seguridad

B. M. Cavagnari

Bebidas azucaradas y patrocinio de eventos deportivos

El derecho a la salud de niños, niñas y adolescentes en juego

L. R. Piaggio

Actualización

Recomendaciones para el manejo del shock séptico en niños durante la primera hora (primera parte)

G. Kohn Loncarica, et al.

Recomendaciones para el manejo del shock séptico en niños durante la primera hora (segunda parte)

G. Kohn Loncarica, et al.

Presentación de casos clínicos

¿Cuál es su diagnóstico?

Angina de Vincent

F. Escarrá, et al.

Artículos seleccionados

Resúmenes y comentarios

Archivos hace 75 años

Objeciones pediátricas a la actual nomenclatura de causas de muerte

F. J. Menchaca

Cono Sur

Resúmenes de trabajos seleccionados publicados en las revistas de las Sociedades de Pediatría del Cono Sur 2017

Revisores de los trabajos recibidos durante el año 2018

Colaboradores de la sección Artículos seleccionados, año 2018

Cartas al editor

SUPLEMENTO 1

Subcomisiones, Comités y Grupos de Trabajo

Consenso sobre el traslado de niños críticamente enfermos

Comité Nacional de Emergencias y Cuidados Críticos

Reacciones alérgicas a betalactámicos en pediatría: recomendaciones para su diagnóstico y tratamiento

Comité Nacional de Alergia

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

COMISIÓN DIRECTIVA

Presidente

Dra. Stella Maris Gil

Vicepresidente 1°

Dr. Omar Leonardo Tabacco

Vicepresidente 2°

Dra. María Eugenia Cobas

Secretario General

Dr. Rodolfo Pablo Moreno

Tesorero

Dr. Miguel Javier Indart De Arza

Pro-Tesorero

Dr. Gastón Pablo Pérez

Secretaria de

Educación Continua

Dra. Lucrecia Georgina Arpi

Secretario de

Actas y Reglamentos

Dr. Alejandro Eugenio Pace

Secretaria de Medios y

Relaciones Comunitarias

Dra. Rosa Inés Pappolla

Secretario de

Relaciones Institucionales

Dr. Carlos Gustavo Wahren

Secretaria de Subcomisiones,

Comités y Grupos de Trabajo

Dra. Verónica Sabrina Giubergia

Secretaria de

Regiones, Filiales y Delegaciones

Dra. Laura Beatriz Moreno

Vocal 1°

Dra. Fabiana Gabriela Molina

Vocal 2°

Dr. Juan Bautista Dartiguelongue

Vocal 3°

Dra. María Ernestina Reig

Coordinación Técnica

Dra. Alicia Nora Luis

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

Dr. José M. Ceriani Cernadas

Editor

Dr. José M. Ceriani Cernadas

Editora Asociada

Dra. Norma E. Rossato

Editores Asistentes

Dra. Verónica Aguerre

Dra. Adriana Aguilar

Dr. Pablo Durán

Dr. Fernando Ferrero

Dra. Hebe González Pena

Dr. Conrado Llapur

Dra. Paula Otero

Dra. Susana Rodríguez

Dra. María Elina Serra

Comité Editorial

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

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

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

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

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

Dr. Héctor Pedicino (Hospital Italiano, Córdoba)

Comité Editorial Internacional

Dr. Fernando Álvarez (Canadá)

Dr. Raúl Bustos (Uruguay)

Dr. Dioclécio Campos Júnior (Brasil)

Dr. José A. Castro-Rodríguez (Chile)

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

Dr. Pablo Justich (España)

Dra. Susan Niermeyer (EE. UU.)

Dr. Víctor Penchaszadeh (EE. UU.)

Dr. Alberto Roseto (Francia)

Dr. Máximo Vento (España)

Consejo Asesor

Dr. Enrique Abeyá Gilardón

Dr. Ramón Exeni

Dr. Horacio Repetto

Dr. Carlos Wahren

Secretaría: Cecilia Marcos y Analía Lorena Cerracchio

Corrección de estilo: Jezabel Proverbio

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

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

Publicación bimestral.

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

Tirada de esta edición: 10 000 ejemplares.

Inscripción Registro de la Propiedad Intelectual: N° 682.782. Registro Nacional de Instituciones: N° 0159.
Inscripción Personas Jurídicas: NC 4029 - Resolución N° 240/63. Inscripción Derecho de Autor N° 869.918.

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

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

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

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

Suscripciones: Anual individual (socios): \$ 670. Instituciones: \$ 2000.

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

- 2 **Archivos Argentinos de Pediatría: pasado, presente y perspectivas**
Adriana Aguilar

Comentario

- 4 **En búsqueda de una mejor definición y estrategia diagnóstica para la lesión renal aguda: una nueva propuesta**
Carlos G. Musso, Sergio Terrasa, Mariana Ciochini, Henry González-Torres y Gustavo Aroca-Martínez

Artículos originales

- 6 **Infecciones por bacilos Gram-negativos multirresistentes en neonatología**
Griselda Berberian, Martín Brizuela, María T. Rosanova, Mónica Travaglianti, Alejandra Mastroianni, Vanesa Reijtmann, Graciela Fiorili, Dora Santa Cruz y Graciela Castro
- 12 **Impacto clínico y epidemiológico de las infecciones por varicela en niños previo a la introducción de la vacuna al Calendario Nacional de Argentina**
Silvina E. Neyro, Fausto M. Ferolla, Claudia Molise, Patricia Stach, Pablo Romano, Silvia Marone, Arturo de Mena, Fabiola Plat, Carla Voto, Pedro Soto, Laura Bustos, Cecilia Clavijo, Daniel Murgo, Daniel Dozoretz, Jorge Fiorentino y Eduardo L. López
- 19 **Deficiencia de vitamina A y factores asociados en niños preescolares de la periferia de la ciudad de La Plata, Buenos Aires**
Liliana Disalvo, Ana Varea, Natalia Matamoros, Agustina Malpeli, María V. Fasano y Horacio F. González
- 26 **Efectos de las prácticas alimentarias durante la lactancia y de las características maternas en la obesidad infantil**
Cuneyt Ardic, Oguzer Usta, Esma Omar, Cihangir Yıldız y Erdem Memiş
- 34 **Análisis sobre ensayos de farmacología clínica en pediatría, en comparación con ensayos de farmacología clínica en adultos, en Argentina**
Laura Traversi y Ricardo Bolaños
- 41 **Hipercolesterolemia en los padres e historia clínica familiar como predictores de hipercolesterolemia en los hijos**
Jorge A. Robledo, Leonardo J. Siccardi, Liliana M. Gallindo y Shrikant I. Bangdiwala

Comunicaciones breves

- 48 **Resistencia emergente a la mupirocina en aislados de *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina en un hospital pediátrico terciario en la Argentina**
Nicolás M. Vázquez, Paulo Cáceres Guido, Graciela Fiorilli y Silvia Moreno

- 52 **Anticuerpos antitransglutaminasa tisular IgA y contra péptidos de gliadina desaminados IgG como predictores de enfermedad celíaca**
Gonzalo Ortiz, Gabriela Messere, María del C. Toca, Mirian Fiorucci, Román Bigliardi, Jorge Vidal y Ricardo Reynoso

Artículos especiales

- e1 **Edulcorantes no calóricos: características específicas y evaluación de su seguridad**
Brian M. Cavagnari
- e8 **Bebidas azucaradas y patrocinio de eventos deportivos. El derecho a la salud de niños, niñas y adolescentes en juego**
Laura R. Piaggio

Actualización

- e14 **Recomendaciones para el manejo del shock séptico en niños durante la primera hora (primera parte)**
Guillermo Kohn Loncarica, Ana Fustiñana y Roberto Jabornisky
- e24 **Recomendaciones para el manejo del shock séptico en niños durante la primera hora (segunda parte)**
Guillermo Kohn Loncarica, Ana Fustiñana y Roberto Jabornisky

Presentación de casos clínicos

e34-e76

¿Cuál es su diagnóstico?

- 59 **Angina de Vincent**
Florencia Escarrá, María I. Sormani, Mirta Litterio, Adela Isasmendi, Maximiliano De Bagge y Adriana Parra

Artículos seleccionados

- e77 **Resúmenes y comentarios**

Archivos hace 75 años

- e88 **Objeciones pediátricas a la actual nomenclatura de causas de muerte**
Francisco J. Menchaca

Cono Sur

- e92 **Resúmenes de trabajos seleccionados publicados en las revistas de las Sociedades de Pediatría del Cono Sur 2017**
- 61 **Revisores de los trabajos recibidos durante el año 2018**
- 63 **Colaboradores de la sección Artículos seleccionados, año 2018**

Cartas al editor

e104

SUPLEMENTO 1

Subcomisiones, Comités y Grupos de Trabajo

- S1 **Consenso sobre el traslado de niños críticamente enfermos**
Comité Nacional de Emergencias y Cuidados Críticos
- S24 **Reacciones alérgicas a betalactámicos en pediatría: recomendaciones para su diagnóstico y tratamiento**
Comité Nacional de Alergia

Editorial (full text in e-version)

- 2 **Archivos Argentinos de Pediatría: past, present, and perspectives**
Adriana Aguilar

Comment (full text in e-version)

- 4 **Looking for a better definition and diagnostic strategy for acute kidney injury: a new proposal**
Carlos G. Musso, Sergio Terrasa, Mariana Ciocchini, Henry González-Torres and Gustavo Aroca-Martínez

Original articles (full text in e-version)

- 6 **Multidrug resistant Gram-negative infections in neonatology**
Griselda Berberian, Martín Brizuela, María T. Rosanova, Mónica Travaglianti, Alejandra Mastroiani, Vanesa Reijtmán, Graciela Fiorili, Dora Santa Cruz and Graciela Castro
- 12 **Clinical and epidemiological impact of varicella infection in children prior to the introduction of the varicella vaccine in the national immunization schedule of Argentina**
Silvina E. Neyro, Fausto M. Ferolla, Claudia Molise, Patricia Stach, Pablo Romano, Silvia Marone, Arturo de Mena, Fabiola Plat, Carla Voto, Pedro Soto, Laura Bustos, Cecilia Clavijo, Daniel Murgo, Daniel Dozoretz, Jorge Fiorentino and Eduardo L. López
- 19 **Vitamin A deficiency and associated factors in preschoolers from the outskirts of La Plata, Buenos Aires**
Liliana Disalvo, Ana Varea, Natalia Matamoros, Agustina Malpeli, María V. Fasano and Horacio F. González
- 26 **Effects of infant feeding practices and maternal characteristics on early childhood obesity**
Cuneyt Ardic, Oguzer Usta, Esma Omar, Cihangir Yıldız and Erdem Memis
- 34 **Analysis of clinical drug trials in children compared to clinical drug trials in adults, in Argentina**
Laura Traversi and Ricardo Bolaños
- 41 **Parental hypercholesterolemia and family medical history as predictors of hypercholesterolemia in their children**
Jorge A. Robledo, Leonardo J. Siccardi, Liliana M. Gallindo and Shrikant I. Bangdiwala

Brief reports (full text in e-version)

- 48 **Emerging mupirocin resistance in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolates at a tertiary care children's hospital in Argentina**
Nicolás M. Vázquez, Paulo Cáceres Guido, Graciela Fiorilli and Silvia Moreno
- 52 **IgA anti-tissue transglutaminase antibodies and IgG antibodies against deamidated gliadin peptides as predictors of celiac disease**
Gonzalo Ortiz, Gabriela Messere, María del C. Toca, Mirian Fiorucci, Román Bigliardi, Jorge Vidal and Ricardo Reynoso

Special articles (full text in e-version)

- e1 **Non-caloric sweeteners: specific characteristics and safety assessment**
Brian M. Cavagnari
- e8 **Sugar-sweetened beverages and sports sponsorship. The right to health of children and adolescents at stake**
Laura R. Piaggio

Review (full text in e-version)

- e14 **Recommendations for the management of pediatric septic shock in the first hour (part one)**
Guillermo Kohn Loncarica, Ana Fustiñana and Roberto Jabornisky
- e24 **Recommendations for the management of pediatric septic shock in the first hour (part two)**
Guillermo Kohn Loncarica, Ana Fustiñana and Roberto Jabornisky

Case reports

e34-e76

What is your diagnosis?

- 59 **Vincent angina**
Florencia Escarrá, María I. Sormani, Mirta Litterio, Adela Isasmendi, Maximiliano De Bagge and Adriana Parra

Selected papers from current literature

e77 Abstracts and commentaries

Archivos 75 years ago

- e88 **Pediatric objections to the current nomenclature of causes of death**
Francisco J. Menchaca

Southern countries

- e92 **Selected abstracts of papers published in the journals of the Pediatric Societies of Southern Countries 2017**
- 61 **List of reviewers 2018**
- 63 **List of contributors of comments of selected papers from current literature, 2018**

Letters

e104

SUPPLEMENT 1

Commissions, Committees and Working Groups

- S1 **Consensus on transport of critically ill children**
National Committee on Emergency and Critical Care
- S24 **Allergic Reactions to Betalactams in Pediatrics: Recommendations for diagnosis and treatment**
National Committee on Allergy

Archivos Argentinos de Pediatría: pasado, presente y perspectivas *Archivos Argentinos de Pediatría: past, present, and perspectives*

En septiembre de 2018 *Archivos Argentinos de Pediatría* fue invitada por el Instituto de Salud Colectiva (ISCo) y el Portal de revistas científicas de la Universidad Nacional de Lanús, (UNLa) "Arturo Peña Lillo" a formar parte del *II Simposio de Revistas Científicas "Políticas y prácticas en la era digital"*- Lanús, Bs.As. y específicamente en la mesa redonda "*Revistas científicas argentinas de acceso abierto y circulación internacional: dificultades, logros y desafíos*".

Entre las revistas invitadas estuvieron la *Revista de la Unión Matemática Argentina* (Universidad Nacional del Sur- Bahía Blanca), *Mundo Agrario* (Universidad Nacional de La Plata), *Quinto Sol* (Historia – Universidad Nacional de La Pampa) y *Archivos Argentinos de Pediatría*.

Cada una de las revistas expuso en parte su historia, el camino recorrido hasta el presente y sus expectativas a futuro.

La reunión fue muy importante para compartir, con los editores de las revistas presentes en la mesa y numerosos representantes de revistas de todo el país, en el auditorio y por retransmisión, las problemáticas que son comunes a todas. Entre ellas: el intenso trabajo editorial con recursos humanos y materiales limitados, la necesidad de profesionalizar el proceso editorial (por ej. con el uso de nuevas tecnologías), la publicación ininterrumpida y la sustentabilidad de las publicaciones, optimizar las vías de difusión, la visibilidad y/o el impacto de las publicaciones de las revistas y la elección por parte de alguna de las revistas a publicar solo en idioma inglés, mantener las indexaciones en distintos sitios como SciELO (actualmente con problemas de funcionamiento en Argentina), Scopus, Redalyc, entre otros, la falta de revisores, etc.

Y ¿cómo presentar *Archivos* en una mesa de editores de revistas de tan distintas temáticas? ¿Cómo mostrar la labor de nuestra revista con más de 88 años de historia? A partir de esta experiencia compartiremos con los lectores (que a su vez son autores y revisores) de *Archivos* los logros más sobresalientes, algunos aspectos del presente, dificultades y perspectivas.

Importantes logros se sucedieron en los últimos años, entre ellos:

En 2006 *Archivos* ingresa a la base de datos de SciELO; en 2008, *Archivos* fue indexada en

Medline por la *National Library of Medicine* de EE. UU., sin ninguna observación. Recientemente se cumplieron diez años de ese hito histórico en la vida de la revista.

A partir de 2013, comenzó la publicación en versión electrónica de artículos originales traducidos al idioma inglés. Esta acción, fue realmente un momento trascendente y como se avizoraba en ese entonces, un antes y un después en la vida de la revista. La difusión de los artículos se incrementó año a año. No solo fue una apertura para la comunicación y la visibilidad de los trabajos científicos pediátricos de Argentina y de Iberoamérica, sino que se amplió el universo de autores y lectores a otros países de Europa y de Asia.

En el año 2017 aumentó el caudal de artículos recibidos. Ingresaron 441 manuscritos para su evaluación, más de la mitad de los trabajos fueron del exterior (56 %). Entre los países de Latinoamérica con mayor presencia se encuentran: Chile, Colombia, Perú y Venezuela, de América de Norte: México, de Europa: sobre todo España. De Asia: Turquía, con un tercio de los trabajos del exterior. Últimamente se recibieron también manuscritos de China, y de lugares tan lejanos como Nepal, Japón y Malasia.

Actualmente se traducen, no solo los artículos originales, sino también artículos originales breves, actualizaciones, artículos especiales, editoriales y comentarios.

Se publican 6 números por año; la versión impresa solo en español mientras que la versión *on line*, en español y en inglés. Con una tirada en papel de 8000 ejemplares aproximadamente, en 2017 se publicaron 210 trabajos.

La tasa de no publicación en 2017 fue del 45,6 %, (los principales motivos fueron la calidad del artículo y la falta de respuesta a las sugerencias observadas).

Entre las novedades más importantes del último año se encuentran:

- A partir de septiembre de 2017 se comenzó a utilizar la plataforma *Open Journal Systems* (OJS) para el proceso de revisión de manuscritos.
- Se aumentó la cantidad de artículos originales, artículos especiales y actualizaciones publicadas en versión electrónica.
- También se agregó en las publicaciones

la sección de Suplementos (en formato electrónico) de los trabajos completos de Subcomisiones, Comités y Grupos de Trabajo de la Sociedad Argentina de Pediatría (SAP). A cada artículo se le asigna un DOI (identificador de objeto digital) e ingresan en *PubMed*.

- Además, se sigue con la digitalización de *Archivos* -entre los años 1960 y 1979- para publicar en el sitio web.

Dificultades

Más del 50 % de los artículos publicados poseen un proceso editorial de aproximadamente 4 a 5 meses desde su recepción hasta la fecha de aceptación para publicación.

Como sucede prácticamente en todas las revistas, tanto las reunidas en el simposio como en forma global en el mundo, uno de los mayores dificultades, actualmente, es la evaluación temática por pares. Desde la falta de respuesta o no aceptación para realizar la revisión hasta la demora en la devolución de las evaluaciones.

El trabajo de revisión por pares requiere una minuciosa tarea que demanda tiempo, esfuerzo y compromiso. ¿Cómo sostener un sistema viable de revisión por pares?

La SAP y *Archivos* se encuentran en permanente proceso para la motivación a los revisores. Se otorgan créditos por revisión realizada para la certificación y revalidación profesional en pediatría y especialidades. En *Archivos*, también se realiza un reconocimiento formal, nombrando a todos los revisores, nacionales e internacionales, que colaboraron con la revista, en la publicación del primer número del año siguiente. Además, se halla disponible un curso *online* básico, breve y gratuito en el sitio web (campus virtual) de la SAP sobre "Cómo efectuar la revisión de un manuscrito" para incentivar y apoyar, sobre todo, a los profesionales con menos experiencia en revisiones. Por otra parte, cuenta con instrucciones destinadas a los revisores con un formulario guía, facilitador, para la revisión del manuscrito.

Otro tema que surge entre las revistas es sostener el modelo de acceso abierto. El objetivo es difundir el conocimiento científico novedoso y relevante y que se encuentre disponible para toda la comunidad científica y para los pacientes. Esto es en parte posible cuando las revistas se sostienen gracias a las universidades, organizaciones o sociedades científicas que sostienen su desarrollo. Sin embargo, los recursos económicos son finitos

y las revistas están instalando en forma progresiva nuevas modalidades como el cobro por iniciar el proceso editorial, por las traducciones, u otros aportes por parte de los autores.

Desafíos y perspectivas

Ante el volumen de información circulante se hace necesaria la incorporación de nuevas tecnologías para mejorar el proceso editorial como por ej. *software* para detección de plagio.

En línea con el cuidado del medio ambiente, *Archivos* se encuentra en proceso de transición de la versión impresa a la electrónica; para ello es necesario en términos económicos hacer sustentable la publicación a través de la financiación de la versión electrónica (por ej. con publicidad).

Otra preocupación es dar visibilidad cuanto antes a la producción científica cuando es aprobada para su publicación antes que sea incluida en los contenidos de un determinado volumen. El recurso es publicar primero en internet, asignar un DOI e incluso subir a *PubMed* dicho trabajo antes de ser publicado.

Archivos es una revista dinámica, en constante adaptación a los distintos desafíos que se presentan (nuevas tecnologías, aumentar la visibilidad, acortar los plazos de publicación entre otros) con el objetivo de ofrecer una revista interesante, de calidad y con rigurosidad científica. Este es un logro compartido entre los lectores, los autores, los revisores y el equipo editorial todo contando con el apoyo permanente de los comités directivos de la SAP en el intenso camino editorial.

Como breve reflexión final quisiera recordar un párrafo sobre *Archivos Argentinos de Pediatría*, en el capítulo 5 del libro *Cien años. Sociedad Argentina de Pediatría*:

Sostener el nivel científico del material que se publica, su periodicidad y las condiciones de excelencia que este espacio requiere, es el desafío permanente de toda la comunidad pediátrica.

Adriana Aguilar
Editora Asistente

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2019.2>

Texto completo en inglés: <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2019.eng.2>

Cómo citar: Aguilar A. *Archivos Argentinos de Pediatría*: pasado, presente y perspectivas. *Arch Argent Pediatr* 2019;117(1):2-3.

Archivos Argentinos de Pediatría: past, present, and perspectives

In September 2018, *Archivos Argentinos de Pediatría* was invited by the Collective Health Institute (Instituto de Salud Colectiva, ISCo) and the Portal of Scientific Journals of Universidad Nacional de Lanús, (UNLa) “Arturo Peña Lillo” to be part of the *Second Symposium of Scientific Journals “Policies and practice in the digital era”* held at Lanús, province of Buenos Aires, specifically to the panel discussion titled “*Open access Argentine scientific journals and international circulation: difficulties, accomplishments, and challenges.*”

Revista de la Unión Matemática Argentina (Universidad Nacional del Sur, Bahía Blanca), *Mundo Agrario* (Universidad Nacional de La Plata), *Quinto Sol* (Historia, Universidad Nacional de La Pampa), and *Archivos Argentinos de Pediatría* were the journals invited to participate.

Each journal discussed part of their story, their journey to their present situation, and their future expectations.

The panel brought forth a very important opportunity to share –with the editors of the journals participating in the panel and representatives of journals from all over the country present in the audience and watching the live transmission– the problems common to all. These included carrying out exhaustive editorial work with limited human resources and materials, the need to professionalize the editorial process (e.g., with the use of new technologies), uninterrupted printing, publication sustainability, optimization of dissemination means, visibility and/or the impact of journal publication and the decision of some journals to be published only in English, to be indexed in different sites such as SciELO (currently with difficult access in Argentina), Scopus, Redalyc, etc., and the shortage of reviewers.

So, how could we present *Archivos Argentinos de Pediatría* at a panel of journals of such diverse topics? How could we showcase the work of our journal after more than 88 years of publication? Based on this experience, here we will share with our readers (who are also authors and reviewers) our most outstanding accomplishments, some aspects of our present, challenges, and perspectives.

We have seen significant successes in recent years, including:

In 2006, *Archivos Argentinos de Pediatría* was admitted to the SciELO database; in 2008, it was indexed in Medline by the United States National

Library of Medicine, without remarks. We have recently celebrated the 10th anniversary of this historic milestone in the journal’s existence.

In 2013, we started publishing original articles translated into English in our online version. This was actually a transcendental moment and, as expected back then, a before and an after in the journal’s existence. Article dissemination has increased from year to year. This not only provided a space for the communication and dissemination of pediatric scientific projects conducted in Argentina and Ibero-America, but it also extended our universe of authors and readers to European and Asian countries.

In 2017, the volume of articles increased. We received 441 manuscripts for assessment; more than half of these were from abroad (56 %). The most contributing countries from Latin America included Chile, Colombia, Peru, and Venezuela; from North America, Mexico; from Europe, Spain; and from Asia, Turkey, which contributed one third of all articles from abroad. Recently, we have also received manuscripts from China and countries as far away as Nepal, Japan, and Malaysia.

At present, in addition to original articles, we have original brief reports, updates, special articles, editorials, and comments translated.

Six issues are published yearly; the printed version, in Spanish only, and the online version, in Spanish and English. With a print run of approximately 8000 copies, 210 articles were published in 2017.

The non-publication rate in 2017 was 45.6 %, and the main reasons for this were article quality and lack of response to suggested remarks.

Below you will find some of the most important news of the past year:

- As of September 2017, we started using the Open Journal Systems (OJS) platform for our manuscript review process.
- The number of original articles, special articles, and updates published online increased.
- We have also added the Supplement section (in electronic format), which includes the complete works of the Sociedad Argentina de Pediatría subcommittees, committees, and task forces. Each article is assigned a Digital Object Identifier (DOI) and is included in PubMed.
- In addition, the issues published between 1960 and 1979 are being digitized for their publication in our website.

Difficulties

More than 50 % of published articles undergo an editorial process of approximately 4-5 months since they are received until they are accepted for publication.

As is the case with practically all journals, those participating in the symposium and those located around the world, one of the greatest current difficulties is thematic peer review, either the lack of response and rejection to review a manuscript or the delays in review return.

Peer review is a time-consuming thorough task requiring effort and involvement. How could we maintain a functioning peer review system?

The Sociedad Argentina de Pediatría and *Archivos Argentinos de Pediatría* are continuously working to encourage reviewers. Credits per each review are granted for professional certification and revalidation in the field of pediatrics and other specialties. We also provide formal recognition by naming each national and international reviewer collaborating with the journal in the first issue of the following year. In addition, we offer a brief, free online course at the Sociedad Argentina de Pediatría website (virtual campus) titled "How to conduct a manuscript review" to encourage and support, above all, less-experienced professionals. Besides, we provide instructions for reviewers in a guideline form which facilitates manuscript review.

Another aspect discussed with the other journals is how to maintain the open access model. The objective is to disseminate novel, relevant scientific knowledge and make it available for the entire scientific community and patients. This is possible, in part, thanks to the funds provided by universities and scientific organizations or societies, which help to sustain journal development. However, financial resources are finite and journals are progressively implementing new modalities, such as charging fees for editorial process initiation, translations or other contributions made by authors.

Challenges and perspectives

The large quantity of circulating information calls for the use of new technologies aimed at improving the editorial process, such as software to detect plagiarism.

In line with environment protection, *Archivos Argentinos de Pediatría* is in the process of shifting from print to electronic publishing; to this end, it is necessary to make the publication economically sustainable by funding the electronic version (e.g., through advertising).

Another concern is to give visibility as soon as possible to scientific production once approved for publication and before it is included in the contents of a specific issue. A resource to this end is to publish content online first, assign it a DOI, and even upload it to PubMed before its publication.

Archivos Argentinos de Pediatría is a dynamic publication that is constantly adapting to new challenges (using new technologies, increasing visibility, shortening publication deadlines, etc.) in order to offer a good-quality, scientifically rigorous, interesting journal. This is an accomplishment shared with our readers, authors, reviewers, and the entire editorial team, with the continuous support of the Sociedad Argentina de Pediatría authorities in such intense editorial journey.

As a brief final remark, I would like to quote a passage on *Archivos Argentinos de Pediatría*, from the book *100 years of the Sociedad Argentina de Pediatría* (chapter 5):

Maintaining the scientific quality of published material, its frequency of publication, and the excellence conditions required by this space is an ongoing challenge for the entire pediatric community.

Adriana Aguilar
Assistant Editor

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2019.eng.2>

To cite: Aguilar A. *Archivos Argentinos de Pediatría*: past, present, and perspectives. *Arch Argent Pediatr* 2019;117(1):2-3.

En búsqueda de una mejor definición y estrategia diagnóstica para la lesión renal aguda: una nueva propuesta

Looking for a better definition and diagnostic strategy for acute kidney injury: a new proposal

Si bien existen diversas definiciones de lesión renal aguda (LRA), clásicamente, se la define como un grupo heterogéneo de afecciones caracterizadas por una disminución repentina en la tasa de filtración glomerular (TFG), expresada como un aumento en la creatininemia (creatininemia $\geq 0,3$ mg/dl en 48 horas o creatininemia $\geq 1,5$ veces respecto de su valor basal dentro de los primeros 7 días) o una reducción del volumen de orina (diuresis $< 0,5$ ml/kg/h por 6 horas).^{1,2} Sin embargo, esta definición no refleja con exactitud la fisiopatología del síndrome, ya que una LRA puede limitarse a los túbulos sin comprometer los glomérulos y, por lo tanto, no reducir la TFG del paciente ni su diuresis. Este fenómeno se observa clínicamente en algunas lesiones renales inducidas por fármacos (ej.: aminoglucósidos) o en casos de isquemia renal parcial, puesto que la médula renal es más sensible a la hipoxia que la corteza renal.^{3,4} Por lo tanto, la definición actual de LRA puede entorpecer su diagnóstico en situaciones clínicas particulares.

Hay dos inconvenientes adicionales derivados de la definición actual de LRA. En primer lugar, el diagnóstico de LRA no oligúrica se basa en la detección de la reducción de la TFG; sin embargo, el marcador diagnóstico habitualmente utilizado para tal fin es la creatininemia, la cual es un marcador tardío, debido al hecho de que aumenta sus niveles séricos recién cuando se produce una reducción de la TFG de, al menos, el 50 %. Este hecho conduce de manera inexorable a un diagnóstico tardío de LRA y, por ende, a un tratamiento tardío y peor pronóstico.^{1,3}

En segundo lugar, a pesar de haberse descrito nuevos biomarcadores de LRA, su disponibilidad es reducida, tienen especificidad baja, costo elevado, utilidad no universal y, principalmente, no garantizan la detección inmediata de la LRA, ya que su solicitud depende de la sospecha clínica de esta entidad por parte del médico, que está supeditada a la definición de LRA actualmente utilizada.^{5,6}

A fin de superar estas dificultades, se presentan aquí las siguientes propuestas, válidas tanto para el paciente adulto como el pediátrico.

Primero, cambiar la definición actual del diagnóstico de LRA por una más completa: La LRA es un grupo heterogéneo de afecciones que se caracteriza por una alteración repentina de la *función tubular*, disminución de la TGF o reducción del volumen de orina. La idea de modificar la definición no sería por una mera razón académica, sino, fundamentalmente, pragmática, ya que llevaría al médico a evaluar la función glomerular y también la tubular para descartar la presencia de la afección, y esta evaluación más meticulosa contribuiría a una detección más temprana de este síndrome.

Segundo, basar el diagnóstico temprano de LRA no solo en el monitoreo de un marcador sérico de TFG, sino también en un marcador funcional tubular urinario, por ejemplo, la excreción fraccional de sodio (EFNa), y se requiere, además, realizarlo antes de la instalación de la LRA: monitoreo renal preventivo. Por supuesto, se propone que esta estrategia se aplique a pacientes con alto riesgo de LRA (por ejemplo: pacientes con cuidados críticos o personas con fármacos o afecciones potencialmente lesivas para el parénquima renal). La idea sería no buscar un valor absoluto particular del índice urinario, como es el caso de los clásicos índices urinarios de Miller, o distinguir entre LRA prerrenal y renal, sino detectar un cambio significativo (aumento o disminución) en un valor de índice urinario respecto de sus valores basales. Se podría argumentar que estos cambios en los índices urinarios evaluados de manera preventiva podrían ser causados por meras fluctuaciones hemodinámicas; sin embargo, un adecuado test de rastreo debe ser sensible y, por ende, puede presentar positivos falsos. Además, estas fluctuaciones hemodinámicas, si no se detectan temprano y se manejan de modo adecuado, pueden llegar a inducir daño isquémico renal. Por lo tanto, la detección temprana de estos estados clínicos riesgosos mediante la aplicación de la monitorización renal preventiva podría ayudar, precisamente, a evitar la LRA. En este sentido, existen datos preliminares que pueden respaldar esta idea, los cuales proceden de un estudio prospectivo que se está realizando en

la actualidad. En este protocolo, se obtuvo una EFNa diaria en todos los pacientes ingresados en la Unidad de Cuidados Intensivos desde su ingreso, y aquellos que presentaron un cambio significativo en la EFNa el día anterior (día -1) del diagnóstico clínico de LRA (día 0) desarrollaron, finalmente, LRA. La monitorización renal preventiva podría detectar de manera temprana la aparición de la LRA, justo en un momento en que una evaluación exhaustiva de su estado de volumen y la medicación potencialmente nefrotóxica podrían evitar o mitigar este síndrome.⁷ Desde ya, son bienvenidos los investigadores de otros centros que quisiesen sumarse a nuestro estudio.

En conclusión, se propone modificar la definición de la LRA, así como su estrategia diagnóstica, incluidos los conceptos de disfunción tubular aguda y vigilancia renal preventiva, respectivamente, a fin de poder realizar un diagnóstico más amplio y temprano de este síndrome. ■

Dr. Carlos G. Musso^{a,b}, Mg. Sergio Terrasa^c,
Mariana Ciocchini^d, Mg. Henry González-Torres^e y
Dr. Gustavo Aroca-Martínez^e

- a. Departamento de Fisiología, Instituto Universitario del Hospital Italiano de Buenos Aires, Argentina.
- b. Unidad de Biología del Envejecimiento, Hospital Italiano de Buenos Aires, Argentina.
- c. Instituto Daomi afiliado a la Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires, Buenos Aires, Argentina.

- d. Servicio de Medicina Familiar, Hospital Italiano de Buenos Aires, Argentina.
- e. Clínica de la Costa, Universidad Simón Bolívar, Barranquilla, Colombia.

Correspondencia: carlos.musso@hospitalitaliano.org.ar

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2019.4>

Texto completo en inglés:

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2019.eng.4>

Cómo citar: Musso CG, Terrasa S, Ciocchini M, González-Torres H, et al. En búsqueda de una mejor definición y estrategia diagnóstica para la lesión renal aguda: una nueva propuesta. *Arch Argent Pediatr* 2019;117(1):4-5.

REFERENCIAS

1. Levey AS, James MT. Acute Kidney Injury. *Ann Intern Med.* 2018; 168(11):837.
2. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. *Kidney Int.* 2012; 2(1):1-138.
3. Rennke H, Denker B. Renal Pathophysiology. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 1994. Págs.267-90.
4. Musso CG. Aminoglycosides and nephropathy. *Rev Electron Biomed.* 2004; 2:2-4.
5. Beker BM, Corleto MG, Fieiras C, Musso CG. Novel acute kidney injury biomarkers: their characteristics, utility and concerns. *Int Urol Nephrol.* 2018; 50(4):705-13.
6. Pacheco-Lugo L, Díaz-Olmos Y, Aroca-Martínez G. Biomarkers in biological fluids and their potential use as indicators of lupus nephritis in individuals with systemic lupus erythematosus. *Rev Colomb Nefrol.* 2016; 3(1):39-47.
7. Musso CG, Silva D, Arroyo M, Propato F, et al. Renal monitoring in intensive care unit. Abstract presentado en XII Congreso Internacional de la ISHD; del 18 al 21 de abril de 2018. Cartagena de Indias, Colombia. 2018.



SEMANA de CONGRESOS y JORNADAS NACIONALES 2019



- 4° Congreso Argentino de Neonatología
- 2° Congreso Argentino de Medicina Interna Pediátrica
- 10° Congreso Argentino de Salud Integral del Adolescente
- 1° Congreso Argentino de Alergia e Inmunología en Pediatría
- 5° Jornadas Nacionales de Actividad Física y Deportiva en el Niño y el Adolescente
- 4° Jornadas Nacionales de Auxología - 1° Jornadas Nacionales de Desarrollo
- 1° Jornada Nacional de Ética y Humanidades

20, 21, 22, 23 y 24 de mayo de 2019

Sedes: Panamericano Buenos Aires Hotel & Resort • Carlos Pellegrini 551

EXE Hotel Colón • Carlos Pellegrini 507

Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Fecha límite para la Presentación de Trabajos Libres: 24 de Febrero de 2019

Looking for a better definition and diagnostic strategy for acute kidney injury: a new proposal

Even though there are many definitions of acute kidney injury (AKI), it is classically defined as a heterogeneous group of conditions characterized by a sudden decrease in glomerular filtration rate (GFR), expressed as an increase in serum creatinine (serum creatinine ≥ 0.3 mg/dl within 48 hours or serum creatinine ≥ 1.5 times baseline within the prior 7 days) or urine volume reduction (< 0.5 ml/kg/h for 6 hours).^{1,2} However, this definition does not exactly reflect the whole pathophysiology of this syndrome, since an acute renal injury can be limited to the tubules without compromising the glomeruli, and consequently reducing neither the patient's GFR nor his/her diuresis. This phenomenon is clinically observed in some drug-induced kidney injuries (eg: aminoglycosides) or in partial kidney ischemia, since renal medulla is more sensitive to hypoxia than renal cortex.^{3,4} Therefore, the current AKI definition can avoid its diagnosis in some particular cases. In addition, there are two additional inconveniences derived from the current AKI definition: Firstly, non oliguric AKI diagnosis is based on detecting a GFR reduction but the diagnostic marker usually used is serum creatinine, which is a late marker due to the fact that it rises after a GFR reduction of at least 50 %. This fact inexorably leads to a late AKI diagnosis, delayed treatment and worse prognosis.^{1,3} Secondly, despite having described novel and earlier AKI biomarkers, they have reduced availability, low specificity, usefulness not in all causes of AKI, insufficient patient outcome and cost-effectiveness studies, and mainly they do not guarantee the immediate AKI detection since their request is subject to the clinical suspicion of this condition by the attending physician, which definitely depends on the AKI definition currently used.^{5,6} In order to overcome these difficulties we present here the following proposals, valid for both the adult and pediatric patient.

Firstly, to change the current AKI diagnosis definition to a more complete one, such as: Acute kidney injury is a heterogeneous group of conditions characterized by a *sudden alteration of tubular function*, decrease in GFR or urine volume reduction. The idea of modifying AKI definition is not just for academic reasons but mainly

pragmatic ones, since this definition would lead the physician to evaluate not only glomerular but also tubular function in order to rule out the presence of this condition, contributing in this more meticulous evaluation to a more sensitive and earlier detection of this syndrome. Secondly, early AKI diagnosis should be based not just on monitoring a serum GFR marker but also a urinary tubular functional marker, for instance fractional excretion of sodium (FENa), and also to do it before AKI installation, performing a preventive renal monitoring. Of course, this strategy is proposed to be applied to high risk AKI patients (eg: critical care patients or individuals on potentially renal damaging drugs or conditions). The idea would be not looking for a particular absolute value of urinary index (eg: Miller's classical indexes ranges) or distinguishing between pre-renal and renal AKI, but looking for a significant change (increase or decrease) in a urinary index value respect to its basal values. It could be argued that these preventively evaluated urinary indexes changes could be caused by just hemodynamic fluctuations, but an adequate screening test should be sensitive and can have false positive results. Moreover, these hemodynamic fluctuations if they are not early detected and adequately managed they can induce renal ischemic damage. Thus, the early detection of these risky clinical settings by applying the preventive renal monitoring could precisely help to avoid AKI. In this sense, we have preliminary data which can support this idea obtained from a prospective study we are currently performing. In this protocol, daily FENa was obtained in every patient admitted in the critical care unit since his/her admission, and those patients who presented a significant change in the FENa the day before (day - 1) the clinical diagnosis of AKI (day 0), they finally developed AKI. The preventive renal monitoring could early detect the appearance of AKI at a moment when an exhaustive evaluation of his/her volume status and nephrotoxic medication could avoid or mitigate this syndrome.⁷ Of course, we welcome researchers from other centers who would like to join our study. In conclusion, we propose to modify acute kidney injury definition and diagnostic strategy, including the concepts of

acute tubular dysfunction, and preventive renal monitoring, respectively, in order to make a wider and earlier diagnosis of this syndrome. ■

Carlos G. Musso, MD. PhD^{a,b}, Sergio Terrasa, MD^c,
Mariana Ciochini, MD^d, Henry Gonzalez-Torres Mg^e
and Gustavo Aroca-Martinez MD. PhD^e

1. Physiology Department. Instituto Universitario del Hospital Italiano de Buenos Aires, Argentina.
2. Ageing Biology Unit. Hospital Italiano de Buenos Aires. Argentina.
3. Family Medicine Service. Hospital Italiano de Buenos Aires, Argentina.
4. Daomi Institute affiliated to Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires, Buenos Aires, Argentina.
- e. Clínica de la Costa, Universidad Simón Bolívar, Barranquilla, Colombia.

E-mail adress: carlos.musso@hospitalitaliano.org.ar

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2019.eng.4>

To cite: Musso CG, Terrasa S, Ciochini M, González-Torres H, et al. Looking for a better definition and diagnostic strategy for acute kidney injury: a new proposal. *Arch Argent Pediatr* 2019;117(1):4-5.

REFERENCES

1. Levey AS, James MT. Acute Kidney Injury. *Ann Intern Med.* 2018; 168(11):837.
2. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. *Kidney Int.* 2012; 2(1):1-138.
3. Rennke H, Denker B. Renal Pathophysiology. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 1994. Págs.267-90.
4. Musso CG. Aminoglycosides and nephropathy. *Rev Electron Biomed.* 2004; 2:2-4.
5. Beker BM, Corleto MG, Fieiras C, Musso CG. Novel acute kidney injury biomarkers: their characteristics, utility and concerns. *Int Urol Nephrol.* 2018; 50(4):705-13.
6. Pacheco-Lugo L, Díaz-Olmos Y, Aroca-Martínez G. Biomarkers in biological fluids and their potential use as indicators of lupus nephritis in individuals with systemic lupus erythematosus. *Rev Colomb Nefrol.* 2016; 3(1):39-47.
7. Musso CG, Silva D, Arroyo M, Propato F, et al. Renal monitoring in intensive care unit. Abstract presentado en XII Congreso Internacional de la ISHD; del 18 al 21 de abril de 2018. Cartagena de Indias, Colombia. 2018.

Infecciones por bacilos Gram-negativos multirresistentes en neonatología

Multidrug resistant Gram-negative infections in neonatology

Dra. Griselda Berberian^a, Dr. Martín Brizuela^a, Dra. María T. Rosanova^a,
Bioq. Mónica Travaglianti^b, Téc. Alejandra Mastroiani^c, Dra. Vanesa Reijtmann^c,
Dra. Graciela Fiorili^c, Lic. Dora Santa Cruz^d y Dra. Graciela Castro^e

RESUMEN

Introducción. Las infecciones por bacilos Gram-negativos multirresistentes (BGN-MR) constituyen un problema creciente en las unidades de cuidado intensivo neonatal. El objetivo del estudio fue conocer las características epidemiológicas, clínicas, microbiológicas, evolutivas y los factores de riesgo de infección por BGN-MR resistentes a carbapenemes en el Servicio de Neonatología de un hospital de alta complejidad.

Población y método. Se realizó un estudio de cohorte retrospectivo en dicho Servicio, donde se incluyeron los pacientes con infección documentada por BGN-MR del 24/4/2013 al 29/4/2015.

Resultados. Se incluyeron 21 pacientes. La mediana de edad gestacional y peso de nacimiento fue 35 semanas y 2070 gramos, respectivamente. Dieciocho pacientes (86%) tuvieron hemocultivos positivos y el aislamiento microbiológico más frecuente fue *Acinetobacter baumannii* (17 pacientes, 81%), seguido por *Klebsiella pneumoniae* productora de carbapenemasa (3 pacientes, 14%) y *Enterobacter cloacae* (1 paciente, 5%).

La mediana de edad al momento del diagnóstico fue de 28 días y todos tenían factores de riesgo para la infección, como cirugía, asistencia respiratoria mecánica, nutrición parenteral, catéter central y antibióticos. El tratamiento antibiótico definitivo fue colistina en todos los casos, combinado en el 84 %. Cinco pacientes (24%) fallecieron por la infección. La prematuridad y el peso < 2000 g fueron factores de riesgo estadísticamente significativos asociados a la mortalidad ($p = 0,03$ y $0,01$, respectivamente).

Conclusión. Las infecciones por BGN-MR se presentaron en pacientes con factores predisponentes. *Acinetobacter baumannii* fue el primer agente etiológico. La mortalidad fue elevada y relacionada con prematuridad y bajo peso al nacer.

Palabras clave: farmacorresistencia bacteriana múltiple, bacterias Gram-negativas, recién nacido.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2019.6>
Texto completo en inglés:
<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2019.eng.6>

Cómo citar: Berberian G, Brizuela M, Rosanova MT, Travaglianti M, et al. Infecciones por bacilos Gram-negativos multirresistentes en neonatología. Arch Argent Pediatr 2019;117(1):6-11.

INTRODUCCIÓN

Debido a la mayor sobrevivencia y complejidad en la atención de los recién nacidos, las infecciones por organismos multirresistentes resultan un problema emergente en las unidades neonatales. La resistencia creciente contra los antibióticos, junto con la limitación en el desarrollo de nuevas drogas, en especial, en la población neonatal, hacen que el manejo de las infecciones por bacterias multirresistentes sea un problema progresivo, que aumenta el riesgo de morbilidad y mortalidad.¹ El tratamiento empírico adecuado en las infecciones bacterianas graves tiene una importancia crucial en la reducción de la mortalidad, y los carbapenemes continúan siendo de elección para el tratamiento inicial de infecciones hospitalarias en gran parte de las unidades de cuidados intensivos neonatales (UCIN).

El objetivo del estudio fue conocer las características epidemiológicas, clínicas, microbiológicas, los factores de riesgo de infección y de mortalidad de los pacientes con infección por BGN-MR resistentes a carbapenem en una UCIN de un hospital de tercer nivel de atención que nos permitieran tener un rápido reconocimiento, manejo y prevención de estas infecciones.

POBLACIÓN Y MÉTODOS

Se realizó un estudio descriptivo, retrospectivo y observacional. Se incluyeron los pacientes internados en la UCIN del Hospital de Pediatría "Profesor Dr. Juan P. Garrahan" con infección por BGN-MR resistentes a carbapenemes obtenido de muestras clínicas representativas entre el

- a. Servicio de Epidemiología e Infectología.
 - b. Servicio de Farmacia.
 - c. Laboratorio: Sección de Microbiología.
 - d. Control de Infecciones.
 - e. Servicio de Neonatología.
- Hospital de Pediatría J. P. Garrahan, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Correspondencia:
Dra. Griselda Berberian:
griselberberian@yahoo.com.ar

Financiamiento:
Ninguno.

Conflicto de intereses:
Ninguno que declarar.

Recibido: 11-1-2018
Aceptado: 12-7-2018

25/4/13 (momento en el que se presentó el primer aislamiento en la UCIN) y el 29/4/2015.

La institución donde se realizó el estudio era un hospital pediátrico de tercer nivel de complejidad en Buenos Aires, Argentina. No contaba con maternidad, y la Unidad Neonatal tenía una capacidad de 60 camas, con pacientes que eran derivados, en su mayoría, por patología quirúrgica.

Se excluyeron los pacientes que presentaron aislamiento de BGN-MR con resistencia intrínseca a carbapenemes. Se definió como resistencia intrínseca aquella natural del microorganismo.

Se definieron como BGN-MR, sobre la base del consenso del Centers for Diseases Control and Prevention (CDC) y el European Center for Diseases Prevention and Control (ECDC), aquellos microorganismos resistentes a una o más drogas de 3 o más grupos de antibióticos y, dentro de ellos, los resistentes a carbapenemes.²

Microbiología: Las pruebas de sensibilidad fueron realizadas por el método de difusión con discos y E-test en agar Mueller Hinton y por el método automatizado Vitek 2 Compact (Biomerieux) según las recomendaciones del *Clinical and Laboratory Standards Institute* (CLSI).³

Las variables que se evaluaron fueron peso de nacimiento, edad gestacional (EG), sexo, enfermedad de base, factores de riesgo para la infección, como cirugía, asistencia respiratoria mecánica (ARM), sonda vesical, nutrición parenteral, catéteres vasculares, antibióticos previos, edad al momento de la infección, clínica, análisis de laboratorio microbiológico, tratamiento y evolución, así como la presencia de colonización enteral por el mismo microorganismo.

Se consideró mortalidad asociada a infección aquella ocurrida dentro del mes de haberse iniciado el tratamiento antibiótico adecuado al aislamiento microbiológico definido según la sensibilidad por el antibiograma.

Análisis estadístico: Los datos fueron procesados en la base Epi-Info 6.0. Las variables continuas se informaron como media o medianas y rango. Las variables categóricas se expresaron como número y porcentaje, y la $p \leq 0,05$ fue considerada estadísticamente significativa. Se realizó el análisis univariado para evaluar los factores de riesgo de infección y la mortalidad.

Aspectos éticos

Estudio aprobado para su publicación por el Comité Hospitalario de Ética del Hospital de Pediatría J. P. Garrahan.

RESULTADOS

Se incluyeron 21 pacientes con infección por BGN-MR resistentes a carbapenemes, 20 adquiridas en la UCIN del Hospital de Pediatría J. P. Garrahan.

La mediana de EG fue de 35 semanas (rango: 28-39 semanas) con una mediana de peso al nacer de 2070 g (rango: 920-3850 g), con 14 pacientes (66 %) de sexo masculino. Doce pacientes (57 %) eran prematuros (EG < 37 semanas) y 6/12 (50 %) tenían un peso de nacimiento menor de 1500 g.

Todos los pacientes tenían alguna enfermedad de base. En su mayoría, 14 pacientes (67 %), con compromiso del tracto gastrointestinal (gastrosquisis, atresia de esófago, malformación anorrectal, atresia intestinal, enterocolitis necrotizante); 12/14 (86 %) correspondieron a malformaciones congénitas con requerimientos quirúrgicos.

Todos los pacientes tenían factores de riesgo de infección. La presencia de catéter venoso central (CVC) y uso previo de antibióticos estaba presente en los 21 pacientes (100 %). La mediana de tiempo de CVC fue de 29 días (rango: 10-114 días). Dieciocho pacientes (86 %) tenían el antecedente de cirugía y 20 (95 %) tuvieron requerimiento de ARM y nutrición parenteral (Tabla 1).

Dieciocho pacientes (85 %) tenían el antecedente de una infección previa, y 12 de ellos (57 %), con documentación microbiológica. La mediana de edad al momento del diagnóstico fue de 28 días (rango: 8-90 días). El diagnóstico

TABLA 1: Población y factores de riesgo de infección

Variables	
Peso de nacimiento (mediana)	2070 gramos (r: 920-3850)
Edad gestacional (mediana)	35 semanas (r: 28-39)
Sexo masculino N(%)	14 (66)
Prematurez (EG < 37 semanas) N(%)	12 (57)
Enfermedad de base N(%)	21 (100)
Edad al momento del diagnóstico (mediana) N(%)	28 (8-90)
Factores de riesgo de infección N(%)	
Catéter venoso central	21 (100)
Antibiótico previo	21 (100)
Enfermedad de base	21 (100)
Asistencia respiratoria mecánica	20 (95)
Nutrición parenteral	20 (95)
Infección previa	18 (86)
Cirugía previa	18 (86)
Patología gastrointestinal	14 (67)

EG: edad gestacional.

fue de bacteriemia primaria en 12 pacientes (57 %) y el resto fueron secundarias a enteritis (5 pacientes, 24 %), infección urinaria (3 pacientes, 14 %), endocarditis (1 paciente, 5 %).

El aislamiento microbiológico se obtuvo de hemocultivos en 18 pacientes (86 %), urocultivo en 2 (9,5 %) y líquido peritoneal en 1 (4,5 %). En 3 pacientes (14 %), los BGN-MR fueron aislados junto con otros microorganismos, que formaba parte de una flora polimicrobiana.

Los microorganismos aislados fueron los siguientes: *Acinetobacter baumannii* en 17 pacientes (81 %), *Klebsiella pneumoniae* productora de carbapenemasa (KPC) en 3 (14 %) y *Enterobacter cloacae* en 1 (5 %). A todos los niños de la serie presentada se les realizó un estudio de colonización intestinal para la detección de BGN-MR, de los cuales 7 (33 %) tenían, además, colonización intestinal por el mismo germen: 5 por *Acinetobacter baumannii* y 2 por KPC (Tabla 2).

Trece pacientes (63 %) habían recibido tratamiento previo con carbapenemes (meropenem) con una media de duración de 14 días (rango: 4-46 días).

El tratamiento antibiótico dirigido de acuerdo con la sensibilidad microbiológica fue colistina en 19 pacientes (90 %); en 16/19 (84 %), se empleó combinado con otro antibiótico, y la ampicilina-sulbactam fue la combinación indicada para el *Acinetobacter baumannii*, y el meropenem, para las KPC de acuerdo con los resultados de las pruebas microbiológicas de sinergia. Dos pacientes (10 %) no recibieron colistina debido a que fallecieron antes del aislamiento microbiológico y la adecuación antibiótica. Los 3 pacientes que la recibieron en monoterapia tuvieron buena evolución y tenían aislamiento de *Acinetobacter* spp. La mediana de duración del tratamiento antibiótico fue de 14 días (rango:

1-48 días). El tiempo de internación fue de una mediana de 86 días (rango: 10-455 días).

Cinco pacientes (24 %) fallecieron a causa de la infección por BGN-MR, con una mortalidad del 24 %; 2 de ellos no llegaron a recibir el tratamiento adecuado. Los otros 3 se encontraban en el día 1, 16 y 21 de tratamiento combinado de colistina y meropenem.

De los pacientes fallecidos, 4 (80 %) eran de sexo masculino y con patología gastrointestinal. El aislamiento microbiológico fue de *Acinetobacter baumannii* en 3 y de KPC en 2 de ellos. Todos los fallecidos eran prematuros, con una mediana de EG de 31 semanas y un peso de nacimiento de 1521 gramos.

En el estudio univariado, la prematurez y el peso < 2000 g fueron factores de riesgo asociados a la mortalidad ($p = 0,03$ y $0,01$), respectivamente.

DISCUSIÓN

Las infecciones son una de las complicaciones más frecuentes en las UCIN, que provocan un aumento en la morbilidad, así como la prolongación del tiempo de internación y mayores gastos hospitalarios, más aún en las infecciones por organismos multirresistentes.¹

A pesar de que los patógenos más frecuentes en las UCIN, en general, son los cocos Gram-positivos, las infecciones por BGN han ido aumentando su incidencia en los últimos años, así como los organismos multirresistentes.⁴ La emergencia de BGN-MR, en especial, resistentes a carbapenemes, representa un desafío diagnóstico y terapéutico en la población neonatal, ya que la evidencia se limita a reportes de series de casos o pequeños brotes, sumado a la escasa disponibilidad de tratamientos de probada eficacia y seguridad, así como las múltiples dificultades que genera la implementación de medidas adecuadas de aislamiento en las UCIN. La mayor parte de las recomendaciones se extrapolan de la experiencia en adultos.^{5,6}

Las infecciones por BGN-MR han sido reportadas, principalmente, en recién nacidos prematuros y en aquellos con factores de riesgo, como la presencia de una enfermedad de base, la internación prolongada, la cirugía, el uso previo de antibióticos y de procedimientos invasivos, como CVC, ARM y sonda vesical.^{7,8} Todos los pacientes de esta serie tenían uno o más factores de riesgo para la infección por BGN-MR y más de la mitad eran prematuros. En maternidades con seguimiento de prematuros, la displasia broncopulmonar y la patología

TABLA 2. Resultados microbiológicos

	N (%)
Lugar de aislamiento	
Hemocultivos	18 (86)
Urocultivo	2 (9,5)
Líquido peritoneal	1 (4,5)
Microorganismos aislados	
<i>Acinetobacter baumannii</i>	17 (81)
KPC	3 (14)
<i>Enterobacter cloacae</i>	1 (5)
Colonización intestinal previa	7 (33,3)

KPC: *Klebsiella pneumoniae* productora de carbapenemasa.

neurológica perinatal fueron las patologías más frecuentemente asociadas.⁹

La exposición previa a antibióticos, sobre todo, cefalosporinas de tercera generación y carbapenemes, es clave para la aparición de resistencia.^{10,11}

El uso de antibióticos de amplio espectro y carbapenemes ha aumentado en los últimos años, debido a la expansión de los bacilos productores de β -lactamasa de espectro extendido (BLEE), lo que ha favorecido la aparición de BGN-MR resistentes a carbapenemes.¹² Estos resultados coinciden con este estudio, en el que todos los niños tenían el antecedente de la utilización de antibióticos. El meropenem fue el antibiótico más frecuentemente utilizado en función de la epidemiología de la Unidad y formó parte del tratamiento empírico inicial ante la sospecha de sepsis intrahospitalaria.

La aparición de BGN-MR en la UCIN tuvo una relación directa con una mayor utilización de antibióticos debido a un aumento de casos de infección hospitalaria por BGN durante dicho período. La forma de presentación más común de las infecciones por BGN-MR fue sepsis y bacteriemia (68 %), seguida por infección urinaria y neumonía, entre las más frecuentes.¹³ La bacteriemia primaria, seguida por enteritis e infección urinaria, fueron las más frecuentes en esta serie.

La epidemiología de los BGN-MR resistentes a carbapenemes varía según las series. El *Acinetobacter baumannii* y la *Klebsiella pneumoniae* son las más frecuentemente reportadas.¹⁴ En la serie presentada, el *Acinetobacter baumannii* fue el más frecuente, seguido por KPC y *Enterobacter cloacae*, coincidente con la literatura.

El tratamiento antibiótico de elección y la necesidad de la combinación de antimicrobianos en las infecciones por BGN-MR son temas controvertidos. El uso de carbapenemes ha aumentado en los últimos 10 años debido a la diseminación de los BGN-BLEE+, lo que ha favorecido la aparición de genes productores de carbapenemasas (KPC, NDM, OXA-48, entre otros), que facilitan la diseminación interhumana e interespecies de bacterias resistentes.¹⁵ En el caso de las infecciones por BGN-MR resistentes a carbapenem, son resistentes a todos los β -lactámicos, que incluyen carbapenemes y las combinaciones con inhibidores de β -lactamasa (con excepción de ceftazidima-avibactam) y, habitualmente, coexisten con resistencia a otras clases de antibióticos, como los aminoglucósidos,

fluoroquinolonas, lo que limita las opciones para el tratamiento. El mecanismo de resistencia puede ser por la producción de carbapenemasas o bien por otros mecanismos, como la disminución de la permeabilidad o mecanismos de eflujo.¹⁶

La emergencia y diseminación de los BGN-MR resistentes a carbapenemes en las UCIN ha llevado a la necesidad de utilizar viejos antibióticos, como las polimixinas (colistina / polimixina B) y la fosfomicina y otras, como la tigeciclina, a lo que habitualmente son sensibles.¹¹

La colistina es una droga que resurgió para su uso parenteral en la última década, en relación con la aparición de BGN-MR resistente a carbapenem, y que, muchas veces, pasa a ser la única opción terapéutica. La experiencia de uso en recién nacidos es escasa, pero, en dosis y tiempos controlados, sería una droga segura y eficaz. La colistina en infecciones por BGN-MR resistentes a carbapenem puede asociarse o no a otro agente, como carbapenem, ampicilina-sulbactam / aminoglucósidos según cada caso en particular.^{17,18}

La experiencia con el uso de fosfomicina en recién nacidos es escasa y debe considerarse como recurso final en aquellos niños sin otras opciones terapéuticas. Esta es una droga de amplio espectro que tiene la ventaja de tener buenas concentraciones en la orina, el plasma, el pulmón y el líquido cefalorraquídeo con una baja toxicidad.¹⁹ Debido a que se ha descrito resistencia con el uso de la fosfomicina en la monoterapia, se recomienda utilizar siempre en forma combinada.²⁰ Otras drogas, como la tigeciclina, son utilizadas en pacientes mayores, pero su uso no está recomendado en la población neonatal por su posible acción en el cartílago de crecimiento.^{16, 19, 20}

Actualmente, se encuentran en desarrollo nuevos antibióticos para el tratamiento de estas infecciones, pero solo pocos de ellos están dirigidos al tratamiento de los BGN-MR resistentes a carbapenem, como aztreonam-avibactam, ceftazidima-avibactam, meropenem + vaborbactam y plazomicina. Solo el meropenem-vaborbactam está en desarrollo con evaluación de seguridad y farmacocinética para el uso en niños, incluidos los recién nacidos.²¹⁻²³

El tratamiento definitivo se realiza en función del resultado microbiológico con la sensibilidad, los estudios de sinergia y adición dirigidos para cada situación en particular. El tratamiento antibiótico definitivo fue con colistina en todos los pacientes de la serie presentada, salvo en 2 de ellos,

que fallecieron antes del resultado microbiológico y la indicación antibiótica adecuada.

La asociación de inhibidores de β -lactamasa para potenciar la acción de la colistina en el caso de *Acinetobacter baumannii*, que fue el aislamiento más frecuente, está descrita como una combinación sinérgica en varios reportes clínicos.^{24,25} La combinación antibiótica de elección y su efecto en la disminución de la mortalidad en BGN-MR es un tema de controversia.

En un estudio multicéntrico publicado en 2017 sobre 480 pacientes, observaron que la asociación antibiótica tuvo un efecto protector en la mortalidad, en especial, en pacientes con patología grave al ingresar, y se reservó la monoterapia para aquellos con bajo riesgo de mortalidad.²⁶

La colonización intestinal por BGN-MR resistente a carbapenemes está en relación directa con el tiempo de internación y la exposición a dicha droga en las UCIN, aunque no hay datos concluyentes respecto de la implicancia clínica de dicho hallazgo como predictor de la infección.²⁷

Un estudio de vigilancia epidemiológica en el que buscaron la colonización rectal por microorganismos resistentes mostró la asociación de la colonización por bacterias resistentes a la utilización de meropenem por más de 10 días en pacientes con más de 2 semanas de internación en la UCIN. Entre los pacientes colonizados, el 47 % desarrolló infección.²⁸ Teniendo en cuenta la heterogeneidad y la escasez de los estudios disponibles en el recién nacido, no se pueden indicar recomendaciones concluyentes en pacientes colonizados.

Las infecciones por BGN-MR se asocian a un riesgo elevado de complicaciones y muerte. En los pacientes adultos, la mortalidad reportada es del 40-65 %. Una reciente publicación muestra la primera estimación de las muertes neonatales atribuibles a las infecciones por organismos resistentes, que son responsables de alrededor del 30 % de todas las muertes neonatales por sepsis.²⁹

En la serie presentada, la mortalidad fue del 24 % y los factores relacionados que se encontraron fueron la prematuridad y el bajo peso al nacer < 2000 g ($p = 0,03$ y $p = 0,01$, respectivamente).

Las políticas adecuadas de prevención de las infecciones hospitalarias, así como las medidas especiales de prevención de la transmisión para organismos multirresistentes, junto con el uso racional de los antibióticos, son herramientas clave para prevenir la diseminación de estas infecciones.³⁰

CONCLUSIONES

Las infecciones por BGN-MR resistentes a carbapenem se presentaron en pacientes con factores predisponentes, como enfermedad de base, CVC y uso previo de antibióticos. *Acinetobacter baumannii* fue el principal agente etiológico. La mortalidad fue elevada y tuvo relación con la prematuridad y el bajo peso al nacer. ■

REFERENCIAS

1. Folgori L, Bielicki J, Heath P, Sharland M. Antimicrobial-resistant Gram-negative infections in neonates: burden of disease and challenges in treatment. *Curr Opin Infect Dis*. 2017;30(3):281-8.
2. Magiorakos A, Srinivasan A, Carey R, et al. Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. *Clin Microbiol Infect*. 2012;18(3):268-81.
3. Protocolo de trabajo red WHONET Argentina. XVII taller WHONET-Argentina. Rosario, octubre de 2016. [Consulta: 12 de julio de 2018]. Disponible en: <http://antimicrobianos.com.ar/ATB/wp-content/uploads/2014/10/Protocolo-WHONET-consensuado-2017-final.pdf>.
4. Cohen-Wolkowicz M, Moran C, Benjamin DK, et al. Early and late onset sepsis in late preterm infants. *Pediatr Infect Dis J*. 2009;28(12):1052-6.
5. Le Doare K, Bielicki J, Heath PT, Sharland M. Systematic review of antibiotic resistance rates among gram negative bacteria in children with sepsis in resource-limited countries. *J Pediatric Infect Dis Soc*. 2015;4(1):11-20.
6. Petrosillo N, Giannella M, Lewis R, Viale P. Treatment of carbapenem-resistant *klebsiella pneumoniae*: the state of the art. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2013;11(2):159-77.
7. Tsai MH, Chu SM, Hsu JF, et al. Risk factors and outcomes for multidrug resistant Gram-negative bacteremia in the NICU. *Pediatrics*. 2014;133(2):e322-9.
8. Giuffrè M, Geraci D, Bonura C, et al. The increasing challenge of multidrug-resistant Gram-negative bacilli: results of a 5-year active surveillance program in a neonatal intensive care unit. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(10):e3016.
9. Tsai MH, Chu SM, Hsu JF, et al. Polymicrobial bloodstream infection in neonates: microbiology, clinical characteristics and risk factors. *PloS One*. 2014;9(1):e83082.
10. Levy Hara G, Gould I, Endimiani A, et al. Detection, treatment, and prevention of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae: recommendations from an International Working Group. *J Chemother*. 2013;25(3):129-40.
11. Gray W, Patel M. Management of antibiotic-resistant infection in the newborn. *Arch Dis Child Educ Pract Ed*. 2011;96(4):122-7.
12. Chiotos K, Han JH, Tamma PD. Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae infections in children. *Curr Infect Dis Rep*. 2016;18(1):2.
13. Urzedo JE, Levenhagen MM, Pedroso RS, et al. Nosocomial infections in a neonatal intensive care unit during 16 years: 1997-2012. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2014;47(3):321-6.
14. Viswanathan R, Singh AK, Basu S, et al. Multi-drug resistant, non-fermenting, gram negative bacilli in neonatal sepsis in Kolkata, India: a 4-year study. *Pediatr Int Child Health*. 2014;34(1):55-9.
15. Tzouveleakis LS, Markogiannakis A, Piperaki E, et al. Treating infections caused by carbapenemase-producing Enterobacteriaceae. *Clin Microbiol Infect*. 2014;20(9):862-72.
16. Gray J, Ubhi H, Milner P. Antimicrobial treatment of serious gram negative infections in newborns. *Curr Infect Dis Rep*. 2014;16(2):400.
17. Jajoo M, Kumar V, Jain M, et al. Intravenous Colistin Administration in neonates. *Pediatr Infect Dis J*. 2011;30(3):218-21.
18. Ni W, Cai X, Wei C, et al. Efficacy of polymyxins in the

- treatment of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae infections: a systematic review and meta-analysis. *Braz J Infect Dis*. 2015;19(2):170-80.
19. Hsu AJ, Tamma PD. Treatment of multidrug-resistant Gram-negative infections in children. *Clin Infect Dis*. 2014;58(10):1439-48.
 20. Tzialla C, Borghesi a, Serra G, et al. Antimicrobial therapy in neonatal intensive care unit. *Ital J Pediatr*. 2015;41:27.
 21. Antibiotics Currently in Clinical Development 2016. [Consulta: 12 de julio de 2018]. Disponible en: http://www.pewtrusts.org/-/media/assets/2016/12/antibiotics_datatable_201612.pdf.
 22. Iovleva A, Doi Y. Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae. *Clin Lab Med*. 2017;37(2):303-15.
 23. Dose-finding, pharmacokinetics, safety and tolerability of VABOMERE (meropenem-vaborbactam) in pediatric subjects with serious bacterial infections (TANGOKIDS). [Consulta: 12 de julio de 2018]. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02687906>.
 24. Sakoulas G, Rose W, Berti A, et al. Classical β lactamase inhibitors potentiate the activity of daptomycin against Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* and colistin against *Acinetobacter baumannii*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2017;61(2):e01745-16.
 25. Adnan S, Paterson D, Lipman J, Roberts JA. Ampicillin/sulbactam: is potential use in treating infections in critically ill patients. *Int J Antimicrob Agents*. 2013;42(5):384-9.
 26. Gutiérrez-Gutiérrez B, Salamanca E, de Cueto M, et al. Effect of appropriate combination therapy on mortality of patients with bloodstream infections due to carbapenemase-producing Enterobacteriaceae (INCREMENT): a retrospective cohort study. *Lancet Infect Dis*. 2017;17(7):726-34.
 27. Clock SA, Ferng YH, Tabibi S, et al. Colonization with antimicrobial-resistant Gram-negative bacilli at neonatal intensive care unit discharge. *J Pediatr Infect Dis Soc*. 2017;6(3):219-26.
 28. Debby BF, Ganor O, Yasmin M, et al. Epidemiology of carbapenem resistant *Klebsiella pneumoniae* colonization in an intensive care unit. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2012;31(8):1811-7.
 29. Laxminarayan R, Matsoso P, Pant S, et al. Access to effective antimicrobials: a worldwide challenge. *Lancet*. 2016;387(10014):168-75.
 30. National Center for Emerging and Zoonotic Infectious Diseases. Facility Guidance for control of Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae. CRE Toolkit. Atlanta: CDC; 2015. [Consulta: 12 de julio de 2018]. Disponible en: www.cdc.gov/hai/pdfs/cre/CRE-guidance-508.pdf.

Artículos seleccionados

Los siguientes resúmenes y comentarios de trabajos seleccionados se encuentran disponibles en la versión electrónica de este número.

PEDIATRICS. 2018 Aug 13. pii: e20180120.

Vacunación prenatal contra tétanos, difteria y coqueluche y trastornos del espectro autista (Becerra-Culqui TA, et al. *Prenatal tetanus, diphtheria, acellular pertussis vaccination and autism spectrum disorder*)

Comentario: Dr. César H. Meller. Servicio de Obstetricia. Unidad de Medicina Fetal. Hospital Italiano de Buenos Aires. Buenos Aires.

N ENGL J MED. 2018 Aug 2; 379(5):454-463.

Seguridad y efectos adversos de la rifampicina comparada con isoniacida en niños (Diallo T, et al. *Safety and side effects of rifampin versus isoniazid in children*)

Comentario: Dra. Norma E. González. Unidad Neumotisiología. Hospital General de Niños Pedro de Elizalde. Buenos Aires.

LANCET. 2018 Aug 18;392(10147):557-568.

Esteroides orales para el tratamiento de la otitis media con efusión en pediatría: estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo (Francis NA, et al. *Oral steroids for resolution of otitis media with effusion in children (OSTRICH): a double-blinded, placebo-controlled randomised trial*)

Comentario: Dra. Mariana L. Juchli. División Otorrinolaringología del Hospital Pedro de Elizalde y en CEMIC. Buenos Aires.

N ENGL J MED. 2018 Aug 30;379(9):834-845.

Detección de poliovirus tipo 2 luego de la suspensión global de la vacuna oral trivalente (Blake IM, et al. *Type 2 poliovirus detection after global withdrawal of trivalent oral vaccine*)

Comentario: Dra. Vanesa E. Castellano. Epidemiología. Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez. Buenos Aires.

JAMA. 2017;318(10):907-908.

¿Qué debería hacer si escucho un llamado para asistencia médica en un avión? (Eastwood GL. *What should I do when I hear the call for medical assistance in a plane?*)

Comentario: Dr. Norberto Giglio. Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez. Buenos Aires.

ARCH DIS CHILD. Sept 2018;1-1.

Carta al Editor: La distracción a través de la realidad virtual para los procedimientos dolorosos en el departamento de emergencia pediátrico (Knight K, et al. *Letter: Virtual reality distraction from painful procedures in the paediatric emergency department*)

Comentario: Dr. Diego S. Enriquez. Departamento Pediatría SIMMER Simulación Médica Roemmers.

N ENGL J MED. 2018 Jun 28;378(26):2497-2505.

Análisis combinado de estudios de seguridad de beta-agonistas de larga duración en asma (Busse WW, et al. *Combined analysis of asthma safety trials of long-acting β_2 -agonists*)

Comentario: Dr. Alejandro Teper. Centro Respiratorio "Dr. Alberto Álvarez". Hospital de Niños "Ricardo Gutiérrez". Buenos Aires.

PEDIATRICS. 2018; 142(3). pii: e20180236.

Radiografía de tórax negativa y riesgo de neumonía (Lipsett SC, et al. *Negative chest radiography and risk of pneumonia*)

Comentario: Dr. Fernando Ferrero. Hospital General de Niños Pedro de Elizalde, Buenos Aires.

Multidrug resistant Gram-negative infections in neonatology

Griselda Berberian, M.D.^a, Martín Brizuela, M.D.^a, María T. Rosanova, M.D.^a,
Mónica Travaglianti, Biochemist^b, Alejandra Mastroiani, Lab Technician^c,
Vanessa Reijtman, M.D.^c, Graciela Fiorili, M.D.^c, Dora Santa Cruz, B.S.^d and
Graciela Castro, M.D.^e

ABSTRACT

Introduction. Multidrug resistant Gram-negative (MDRGN) infections are an increasing problem in neonatal intensive care units. The objective of this study was to establish the epidemiological, clinical, microbiological, and evolutionary characteristics of carbapenem-resistant MDRGN infections and the risk factors for them at the Division of Neonatology of a tertiary care hospital.

Population and method. A retrospective cohort study was done in this Division in patients with a documented MDRGN infection between 4/24/2013 and 4/29/2015.

Results. Twenty-one patients were included. Their median gestational age and birth weight were 35 weeks and 2070 g, respectively. Eighteen patients (86 %) had a positive blood culture; the most commonly isolated microorganism was *Acinetobacter baumannii* (17 patients, 81 %), followed by carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* (3 patients, 14 %) and *Enterobacter cloacae* (1 patient, 5 %).

The median age at diagnosis was 28 days and all patients had risk factors for infection, including surgery, assisted mechanical ventilation, parenteral nutrition, central venous line, and antibiotics. The definite antibiotic therapy included colistin in all cases; in combination, in 84 %. Five patients (24 %) died due to the infection. Prematurity and a birth weight < 2000 g were statistically significant risk factors associated with mortality ($p = 0.03$ and 0.01 , respectively).

Conclusion. MDRGN infections were observed in patients with predisposing factors. *Acinetobacter baumannii* was the main etiologic agent. Mortality was high and related to prematurity and a low birth weight.

Key words: Multidrug bacterial resistance, Gram-negative bacteria, newborn.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2019.eng.6>

To cite: Berberian G, Brizuela M, Rosanova MT, Travaglianti M, et al. Multidrug resistant Gram-negative infections in neonatology. *Arch Argent Pediatr* 2019;117(1):6-11.

INTRODUCTION

Due to the greater survival and complexity in newborn care, multidrug resistant microorganisms are an emerging problem in neonatal care units. Increasing antibiotic resistance, together with restrictions in new drug development, especially in the neonatal population, makes multidrug resistant bacterial infections an ongoing problem that increases the risk for morbidity and mortality.¹ An adequate empirical therapy for severe bacterial infections is critically relevant to reduce mortality, and carbapenems are still the initial treatment of choice for hospital-acquired infections in most neonatal intensive care units (NICUs).

The objective of this study was to establish the epidemiological, clinical, and microbiological characteristics of patients with carbapenem-resistant MDRGN infection, their risk factors for infection, and mortality at the NICU of a tertiary care hospital, which would allow us to recognize, manage, and prevent these infections rapidly.

POPULATION AND METHODS

This was a descriptive, retrospective, and observational study. Patients hospitalized at the NICU of Hospital de Pediatría "Profesor Dr. Juan P. Garrahan" with a carbapenem-resistant MDRGN infection isolated from representative clinical samples obtained between 4/25/2013 (date when the microorganism was first isolated at the NICU) and 4/29/2015 were included.

The study site was a tertiary care children's hospital located in Buenos Aires, Argentina. This hospital does

- a. Department of Epidemiology and Infectious Diseases.
- b. Pharmacy Division.
- c. Laboratory: Division of Microbiology.
- d. Control of Infections.
- e. Division of Neonatology. Hospital de Pediatría "Dr. J. P. Garrahan," Autonomous City of Buenos Aires, Argentina.

E-mail address:
Griselda Berberian, M.D.:
griselberberian@yahoo.com.ar

Funding:
None.

Conflict of interest:
None.

Received: 1-11-2018
Accepted: 7-12-2018

not have a maternity ward; the neonatal care unit has 60 beds for patients who are referred, in most cases, for surgery.

Patients with isolation of MDRGN bacilli with intrinsic resistance to carbapenems were excluded. Intrinsic resistance was defined as that naturally occurring in the microorganism.

MDRGN bacilli were defined based on the consensus by the Centers for Diseases Control and Prevention (CDC) and the European Center for Diseases Prevention and Control (ECDC) as microorganisms resistant to one or more drugs in three or more antibiotic groups, including those resistant to carbapenems.²

Microbiology: Sensitivity tests were done using the disc diffusion and Etest in Müller-Hinton agar method and the Vitek 2 Compact automated method (Biomerieux) as per the recommendations of the Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI).³

The following outcome measures were assessed: birth weight, gestational age (GA), sex, underlying disease, risk factors for infection such as surgery, assisted mechanical ventilation (AMV), urinary catheter, parenteral nutrition, vascular lines, prior antibiotic use, age at the time of infection, clinical characteristics, microbiological laboratory analysis, treatment, course, and the presence of enteral colonization with the same microorganism.

Infection-associated mortality was defined as that occurred within one month after starting an antibiotic therapy adequate for the isolated microorganism as per the antibiogram sensitivity results.

Statistical analysis: Data were processed using the Epi-Info 6.0 software. Continuous outcome measures were reported as mean or median and range. Categorical outcome measures were expressed in number and percentage, and a p value ≤ 0.05 was considered statistically significant. A univariate analysis was done to assess the risk factors for infection and mortality.

ETHICAL ASPECTS

The study was approved for publication by the Hospital Ethics Committee of Hospital de Pediatría "J. P. Garrahan".

RESULTS

A total of 21 patients with carbapenem-resistant MDRGN infection were included; 20 of which had acquired it at the NICU of Hospital de Pediatría "J. P. Garrahan".

Patients' median GA was 35 weeks (range: 28-39 weeks) and their median birth weight was 2070 g (range: 920-3850 g); 14 patients (66 %) were males. Twelve patients (57 %) were preterm infants (GA < 37 weeks), and 6/12 (50 %) had a birth weight of less than 1500 g.

All patients had an underlying disease. Most of them, 14 patients (67 %), had gastrointestinal tract involvement (gastroschisis, esophageal atresia, anorectal malformation, intestinal atresia, necrotizing enterocolitis); 12/14 (86 %) had congenital malformations that required surgery.

Every patient had risk factors for infection. The presence of a central venous line (CVL) and prior antibiotic use were observed in the 21 patients (100 %). The median length of CVL use was 29 days (range: 10-114 days). A history of surgery and AMV and parenteral nutrition requirements were observed in 18 (86 %) and 20 (95 %) patients, respectively (Table 1).

A history of prior infection was recorded in 18 patients (85 %), and it was microbiologically documented in 12 of them (57 %). The median age at diagnosis was 28 days (range: 8-90 days). The diagnosis was primary bacteremia in 12 patients (57 %), bacteremia secondary to enteritis (5 patients, 24 %), urinary tract infection (3 patients, 14 %), endocarditis (1 patient, 5 %).

TABLE 1: Population and risk factors for infection

Outcome measures	
Birth weight (median)	2070 grams (r: 920-3850)
Gestational age (median)	35 weeks (r: 28-39)
Male sex, N(%)	14 (66)
Prematurity (GA < 37 weeks), N(%)	12 (57)
Underlying disease, N(%)	21 (100)
Age at diagnosis (median), days	28 (8-90)
Risk factors for infection, N(%)	
Central venous line	21 (100)
Prior antibiotic use	21 (100)
Underlying disease	21 (100)
Assisted mechanical ventilation	20 (95)
Parenteral nutrition	20 (95)
Prior infection	18 (86)
Prior surgery	18 (86)
Gastrointestinal disease	14 (67)

GA: gestational age.

Microorganisms were isolated in the blood culture of 18 patients (86 %), in the urine culture of 2 (9.5 %), and in the peritoneal fluid culture of 1 (4.5 %). In 3 patients (14 %), MDRGN bacilli were isolated together with other microorganisms, forming a polymicrobial flora.

The main isolated microorganisms were *Acinetobacter baumannii* in 17 patients (81 %), carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* (CPKP) in 3 (14 %), and *Enterobacter cloacae* in 1 (5 %). All children in this series underwent an intestinal colonization test for MDRGN; results showed that 7 (33 %) also presented intestinal colonization with the same microorganism: 5 with *Acinetobacter baumannii* and 2 with CPKP (Table 2).

Thirteen patients (63 %) had received prior carbapenem treatment (meropenem) for a mean of 14 days (range: 4-46 days).

The targeted antibiotic therapy based on microbiological sensitivity consisted in colistin in 19 patients (90 %); in 16/19 patients (84 %) it was combined with ampicillin-sulbactam for *Acinetobacter baumannii* and with meropenem for CPKP as per the synergy testing results. Colistin was not administered to 2 patients (10 %) because they died before microbiological isolation was confirmed and an adequate antibiotic therapy was indicated. The 3 patients who received colistin monotherapy had an adequate clinical course; *Acinetobacter* spp. had been isolated in them. The median antibiotic therapy duration was 14 days (range: 1-48 days). The median length of stay was 86 days (range: 10-455 days).

Five patients (24 %) died due to the MDRGN infection (mortality: 24 %); 2 of them did not live to receive the adequate therapy. The other 3 patients were on day 1, 16, and 21 of colistin-meropenem combination therapy, respectively.

TABLE 2. Microbiological findings

	N (%)
Isolation site	
Blood culture	18 (86)
Urine culture	2 (9.5)
Peritoneal fluid culture	1 (4.5)
Isolated microorganisms	
<i>Acinetobacter baumannii</i>	17 (81)
CPKP	3 (14)
<i>Enterobacter cloacae</i>	1 (5)
Prior gastrointestinal colonization	7 (33.3)

CPKP: Carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae*.

Four of the deceased patients (80 %) were males and had gastrointestinal disease. *Acinetobacter baumannii* was isolated in 3 patients, and CPKP, in the other 2. All deceased patients were preterm infants with a median GA of 31 weeks and a birth weight of 1521 g.

The univariate analysis showed that prematurity and a birth weight < 2000 g were risk factors associated with mortality ($p = 0.03$ and 0.01), respectively.

DISCUSSION

Infections are one of the most common complications in the NICU; they lead to an increase in morbidity and mortality, an extended length of stay, and higher hospital costs, especially in the case of multidrug resistant microorganisms.¹

Although, in general, the most common microorganisms observed in the NICU are Gram-positive cocci, the incidence of Gram-negative infections and multidrug resistant microorganisms has increased in recent years.⁴ The emergence of MDRGN bacilli, especially those resistant to carbapenems, is a diagnostic and therapeutic challenge in the neonatal population because the evidence is limited to case series or small outbreaks, in addition to the scarce availability of treatments with proven effectiveness and safety, as well as the multiple hurdles caused by the implementation of adequate isolation measures at the NICU. Most recommendations have been extrapolated from the experience in adults.^{5,6}

MDRGN infections have been mainly reported in preterm newborn infants and in patients with risk factors, such as the presence of an underlying disease, extended length of stay, surgery, prior antibiotic use, and invasive procedures, like CVL, AMV, and urinary catheter.^{7,8}

All patients in this series had one or more risk factors for MDRGN infection, and more than half were preterm infants. In maternity centers where preterm infants are monitored, bronchopulmonary dysplasia and perinatal neurological disease were the most commonly associated conditions.⁹

Prior antibiotic use, especially third-generation cephalosporins and carbapenems, is key for the development of resistance.^{10,11}

The use of broad-spectrum antibiotics and carbapenems has increased in recent years due to the growth of extended spectrum beta-lactamase (ESBL)-producing bacilli, which has

avored the development of carbapenem-resistant MDRGN bacilli.¹² These findings are consistent with those of our study, where all children were observed to have a history of prior antibiotic use. Meropenem was the most commonly used antibiotic based on the epidemiology observed at the NICU and was part of the initial empirical therapy for suspected nosocomial sepsis.

The development of MDRGN at the NICU was directly related to a greater antibiotic use due to the higher number of hospital-acquired Gram-negative infections during such period. The most frequent presentations of MDRGN infections were sepsis and bacteremia (68 %), followed by urinary tract infection and pneumonia, among others.¹³ In this series, primary bacteremia was the most common clinical presentation, followed by enteritis and urinary tract infection.

The epidemiology of carbapenem-resistant MDRGN bacilli varies depending on the series. *Acinetobacter baumannii* and *Klebsiella pneumoniae* were the most frequently reported microorganisms.¹⁴ In our series, *Acinetobacter baumannii* was the most common one, followed by CPKP and *Enterobacter cloacae*, in agreement with the bibliography.

The antibiotic therapy of choice and the need for a combination with other antimicrobials in MDRGN infections have been the subject of controversy. Carbapenem use has increased in the past 10 years due to the dissemination of ESBL+ Gram-negative bacilli; this has favored the emergence of carbapenemase-producing genes (*KPC*, *NDM*, *OXA-48*, among others), which facilitate inter-human and inter-species dissemination of resistant bacteria.¹⁵ Carbapenem-resistant MDRGN infections are resistant to all beta-lactams, including carbapenems and their combination with beta-lactamase inhibitors (except for ceftazidime-avibactam) and usually coexist with resistance to other antibiotics, such as aminoglycosides and fluoroquinolones, which restricts treatment options. The resistance mechanism may be the result of the production of carbapenemases or other mechanisms, such as a reduced permeability or drug efflux mechanisms.¹⁶

The emergence and dissemination of carbapenem-resistant MDRGN bacilli at the NICUs have resulted in the need to use old antibiotics, such as polymyxins (colistin/polymyxin B) and fosfomycin, or others like tigecycline, to which they are usually sensitive.¹¹

Colistin is a drug that has resurfaced for

parenteral use in the past decade in relation to the emergence of carbapenem-resistant MDRGN infections and that, many times, has become the only therapeutic option. There is scarce experience with its use in newborn infants but, with controlled doses and durations, it may be a safe and effective drug. Colistin in carbapenem-resistant MDRGN infections may or not be combined with another agent, such as carbapenem, ampicillin-sulbactam/aminoglycosides, depending on each case.^{17,18}

The experience with the use of fosfomycin in newborn infants is scarce and should be considered as a last resource for children for whom there are no other therapeutic options. The advantage of this broad-spectrum antibiotic is that it has adequate urine, plasma, lung, and cerebrospinal fluid levels and its low toxicity.¹⁹ Resistance has been described in relation to the use of fosfomycin as monotherapy so it should always be used in combination.²⁰ Other drugs like tigecycline are used in older patients, but they are not recommended in the neonatal population due to their potential action on the growth plate.^{16,19,20}

New antibiotics are currently being developed for the treatment of these infections but only a few are targeted at carbapenem-resistant MDRGN bacilli, such as aztreonam-avibactam, ceftazidime-avibactam, meropenem + vaborbactam, and plazomicin. Only meropenem-vaborbactam is being developed with a safety and pharmacokinetic assessment for pediatric use, including newborn infants.²¹⁻²³

The definite treatment is indicated based on microbiological sensitivity results, and synergy or additive testing for each specific situation. The definite antibiotic therapy in this series included colistin in all patients, except for 2 who died before the microbiological result was obtained and an adequate antibiotic could be indicated.

The combination with beta-lactamase inhibitors to strengthen colistin action in the case of *Acinetobacter baumannii*, which was the most commonly isolated microorganism, has been described as a synergistic combination in several clinical reports.^{24,25} The antibiotic combination of choice and its effect on the reduction of mortality in MDRGN infections is a controversial topic.

In a multicenter study in 480 patients published in 2017, the antibiotic combination was observed to have a protective effect on mortality, especially in patients with a severe condition at admission, while monotherapy was reserved for those with a low risk for mortality.²⁶

Intestinal colonization with carbapenem-resistant MDRGN bacilli is directly related to the length of stay and the exposure to carbapenem at the NICU, although there are no conclusive data about the clinical implications of such finding as a predictor of infection.²⁷

An epidemiological surveillance study that looked for rectal colonization with resistant microorganisms showed an association between resistant bacteria colonization and the use of meropenem for more than 10 days in patients hospitalized at the NICU for more than 2 weeks. Among colonized patients, 47 % developed an infection.²⁸ Considering the heterogeneity and scarcity of available studies in newborn infants, it is not possible to make conclusive recommendations in colonized patients.

MDRGN infections are associated with a high risk for complications and death. In adult patients, mortality has been reported to be 40-65 %. A recent publication described the first estimation of neonatal deaths attributed to resistant infections, which are responsible for approximately 30 % of all neonatal deaths caused by sepsis.²⁹

In our series, mortality was 24 % and related factors were prematurity and a birth weight < 2000 g ($p = 0.03$ and $p = 0.01$, respectively).

Adequate prevention policies targeted at hospital-acquired infections, as well as special prevention measures against the transmission of multidrug resistant microorganisms, together with a rational antibiotic use, are key tools to prevent the dissemination of these infections.³⁰

CONCLUSIONS

Carbapenem-resistant MDRGN infections were observed in patients with predisposing factors, such as underlying disease, CVL, and prior antibiotic use. *Acinetobacter baumannii* was the main etiologic agent. Mortality was high and related to prematurity and a low birth weight. ■

REFERENCES

- Folgori L, Bielicki J, Heath P, Sharland M. Antimicrobial-resistant Gram-negative infections in neonates: burden of disease and challenges in treatment. *Curr Opin Infect Dis*. 2017; 30(3):281-8.
- Magiorakos A, Srinivasan A, Carey R, et al. Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. *Clin Microbiol Infect*. 2012; 18(3):268-81.
- Protocolo de trabajo red WHONET Argentina. XVII taller WHONET-Argentina. Rosario, octubre de 2016. [Accessed on: July 12th, 2018]. Available at: <http://antimicrobianos.com.ar/ATB/wp-content/uploads/2014/10/Protocolo-WHONET-consensuado-2017-final.pdf>.
- Cohen-Wolkowicz M, Moran C, Benjamin DK, et al. Early and late onset sepsis in late preterm infants. *Pediatr Infect Dis J*. 2009; 28(12):1052-6.
- Le Doare K, Bielicki J, Heath PT, Sharland M. Systematic review of antibiotic resistance rates among gram negative bacteria in children with sepsis in resource-limited countries. *J Pediatric Infect Dis Soc*. 2015; 4(1):11-20.
- Petrosillo N, Giannella M, Lewis R, Viale P. Treatment of carbapenem-resistant *klebsiella pneumoniae*: the state of the art. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2013; 11(2):159-77.
- Tsai MH, Chu SM, Hsu JF, et al. Risk factors and outcomes for multidrug resistant Gram-negative bacteremia in the NICU. *Pediatrics*. 2014; 133(2):e322-9.
- Giuffrè M, Geraci D, Bonura C, et al. The increasing challenge of multidrug-resistant Gram-negative bacilli: results of a 5-year active surveillance program in a neonatal intensive care unit. *Medicine (Baltimore)*. 2016; 95(10):e3016.
- Tsai MH, Chu SM, Hsu JF, et al. Polymicrobial bloodstream infection in neonates: microbiology, clinical characteristics and risk factors. *PloS One*. 2014; 9(1):e83082.
- Levy Hara G, Gould I, Endimiani A, et al. Detection, treatment, and prevention of carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae*: recommendations from an International Working Group. *J Chemother*. 2013; 25(3):129-40.
- Gray W, Patel M. Management of antibiotic-resistant infection in the newborn. *Arch Dis Child Educ Pract Ed*. 2011; 96(4):122-7.
- Chiotos K, Han JH, Tamma PD. Carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae* infections in children. *Curr Infect Dis Rep*. 2016; 18(1):2.
- Urzedo JE, Levenhagen MM, Pedroso RS, et al. Nosocomial infections in a neonatal intensive care unit during 16 years: 1997-2012. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2014; 47(3):321-6.
- Viswanathan R, Singh AK, Basu S, et al. Multi-drug resistant, non-fermenting, gram negative bacilli in neonatal sepsis in Kolkata, India: a 4-year study. *Pediatr Int Child Health*. 2014; 34(1):55-9.
- Tzouveleakis LS, Markogiannakis A, Piperaki E, et al. Treating infections caused by carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae*. *Clin Microbiol Infect*. 2014; 20(9):862-72.
- Gray J, Ubhi H, Milner P. Antimicrobial treatment of serious gram negative infections in newborns. *Curr Infect Dis Rep*. 2014; 16(2):400.
- Jajoo M, Kumar V, Jain M, et al. Intravenous Colistin Administration in neonates. *Pediatr Inf Dis J*. 2011; 30(3): 218-21.
- Ni W, Cai X, Wei C, et al. Efficacy of polymyxins in the treatment of carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae* infections: a systematic review and meta-analysis. *Braz J Infect Dis*. 2015; 19(2):170-80.
- Hsu AJ, Tamma PD. Treatment of multidrug-resistant Gram-negative infections in children. *Clin Infect Dis*. 2014; 58(10):1439-48.
- Tziella C, Borghesi a, Serra G, et al. Antimicrobial therapy in neonatal intensive care unit. *Ital J Pediatr*. 2015; 41:27.
- Antibiotics Currently in Clinical Development 2016. [Accessed on: July 12th, 2018]. Available at: http://www.pewtrusts.org/-/media/assets/2016/12/antibiotics_dataable_201612.pdf.
- Iovleva A, Doi Y. Carbapenem-Resistant *Enterobacteriaceae*. *Clin Lab Med*. 2017; 37(2):303-15.
- Dose-finding, pharmacokinetics, safety and tolerability of VABOMERE (meropenem-vaborbactam) in pediatric subjects with serious bacterial infections (TANGOKIDS). [Accessed on: July 12th, 2018]. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02687906>.
- Sakoulas G, Rose W, Berti A, et al. Classical β lactamase inhibitors potentiate the activity of daptomycin against

- Methicilin-Resistant *Staphylococcus aureus* and colistin against *Acinetobacter baumannii*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2017; 61(2):e01745-16.
25. Adnan S, Paterson D, Lipman J, Roberts JA. Ampicillin/sulbactam: its potential use in treating infections in critically ill patients. *Int J Antimicrob Agents*. 2013; 42(5):384-9.
 26. Gutiérrez-Gutiérrez B, Salamanca E, de Cueto M, et al. Effect of appropriate combination therapy on mortality of patients with bloodstream infections due to carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae* (INCREMENT): a retrospective cohort study. *Lancet Infect Dis*. 2017; 17(7):726-34.
 27. Clock SA, Ferng YH, Tabibi S, et al. Colonization with antimicrobial-resistant Gram-negative bacilli at neonatal intensive care unit discharge. *J Pediatr Infect Dis Soc*. 2017; 6(3):219-26.
 28. Debby BF, Ganor O, Yasmin M, et al. Epidemiology of carbapenem resistant *Klebsiella pneumoniae* colonization in an intensive care unit. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2012; 31(8):1811-7.
 29. Laxminarayan R, Matsoso P, Pant S, et al. Access to effective antimicrobials: a worldwide challenge. *Lancet*. 2016; 387(10014):168-75.
 30. National Center for Emerging and Zoonotic Infectious Diseases. Facility Guidance for control of Carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae*. CRE Toolkit. Atlanta: CDC; 2015. [Accessed on: July 12th, 2018]. Available at: www.cdc.gov/hai/pdfs/cre/CRE-guidance-508.pdf.

Impacto clínico y epidemiológico de las infecciones por varicela en niños previo a la introducción de la vacuna al Calendario Nacional de Argentina

Clinical and epidemiological impact of varicella infection in children prior to the introduction of the varicella vaccine in the national immunization schedule of Argentina

Dra. Silvina E. Neyro^a, Dr. Fausto M. Ferolla^{a,b}, Dra. Claudia Molise^b, Dra. Patricia Stach^b, Dr. Pablo Romano^c, Dra. Silvia Marone^d, Dr. Arturo de Mena^a, Dra. Fabiola Plat^a, Dra. Carla Voto^a, Dr. Pedro Soto^a, Dra. Laura Bustos^c, Dra. Cecilia Clavijo^c, Dr. Daniel Murgo^d, Dr. Daniel Dozoretz^d, Dr. Jorge Fiorentino^b y Dr. Eduardo L. López^a

RESUMEN

Introducción. En Argentina, se estiman 400 000 casos anuales de varicela. Dado el subregistro de casos existentes, la carga de enfermedad real se desconoce.

Objetivo. Evaluar la carga de enfermedad por varicela antes de la introducción de la vacuna al Calendario Nacional.

Materiales y métodos. Estudio retrospectivo, analítico, observacional, realizado en tres centros asistenciales del país. Revisión de los registros de consultas ambulatorias a los Servicios de Urgencias y de las historias clínicas de las internaciones por varicela en pacientes <18 años. Período: 1/2011-12/2013.

Resultados. Fueron asistidas un total de 382 782 consultas ambulatorias; 3367 (0,88 %) correspondieron a consultas por varicela; el 57,6 %, ≤ 4 años. Requirieron internación 164 (4,9 %) con una tasa de hospitalización global de 65,3/10 000 hospitalizados/año (IC 95 %: 55,4-76,5); tasa de hospitalización en niños sanos: 57,2/10 000 (IC 95 %: 67,7-48,0); mediana de edad: 31,5 meses. Las causas de internación más frecuentes fueron infecciones de piel y/o partes blandas (61,1 %) y respiratorias (10,1 %). El 54,3 % recibió tratamiento con aciclovir, y el 73,1 %, con antibióticos. Presentaron bacteriemia 5/67 (7,5 %), todas por cocos Gram(+) y en inmunocompetentes. De los 19 pacientes inmunocomprometidos, el 36,8 % tuvo complicaciones (5 infecciones de piel y/o partes blandas y 2 neumonías). La mediana de días de internación fue 4, significativamente más prolongada en pacientes inmunocomprometidos. Un paciente requirió cuidados intensivos. No hubo fallecidos.

Conclusión. La carga de enfermedad registrada fue significativa, con impacto considerable en pacientes sin patología de base.

Palabras clave: varicela, pediatría, carga de la enfermedad, atención ambulatoria, hospitalización.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2019.12>

Texto completo en inglés:

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2019.eng.12>

Cómo citar: Neyro SE, Ferolla FM, Molise C, Stach P, et al. Impacto clínico y epidemiológico de las infecciones por varicela en niños previo a la introducción de la vacuna al Calendario Nacional de Argentina. Arch Argent Pediatr 2019;117(1):12-18.

- a. Servicio de Infectología Pediátrica.
- b. Departamento de Urgencias Hospital de Niños "Dr. Ricardo Gutiérrez", Ciudad Autónoma de Buenos Aires.
- c. Hospital General "Dr. Marcial V. Quiroga", Servicio de Pediatría, provincia de San Juan.
- d. Servicio de Pediatría, Hospital Interzonal General de Agudos "Evita", Lanús, Provincia de Buenos Aires. Argentina.

Correspondencia:
Dra. Silvina E. Neyro:
silvinaneyro@gmail.com

Financiamiento:
Ninguno.

Conflicto de intereses:
Ninguno que declarar.

Recibido: 25-1-2018
Aceptado: 19-7-2018

INTRODUCCIÓN

La varicela es una enfermedad infectocontagiosa aguda que resulta de la infección primaria por el virus varicela-zóster. Es una de las enfermedades exantemáticas más frecuentes de la niñez. La mayoría de los casos ocurren durante la primera década de la vida y solo el 10 % de los adultos jóvenes persisten susceptibles.¹ Es considerada una enfermedad benigna de la infancia, pero puede producir complicaciones, principalmente, en los adultos²⁻⁵ y en los inmunocomprometidos.^{2,4,6} Los niños sanos también están expuestos a desarrollar complicaciones (desde infecciones de piel y partes blandas –IPPB– a infecciones sistémicas con alta morbilidad).^{2,4,6-8}

En Argentina, el Sistema Nacional de Vigilancia en Salud registra 150 000-200 000 casos/año de varicela, con una tasa aproximada de 250-450 casos/100 000 habitantes. Sin embargo, se estima que ocurren más de 400 000 casos nuevos cada año.⁹ Este subregistro de casos genera desconocimiento sobre el real impacto que conlleva la carga de enfermedad por varicela en Argentina, en cuanto a

consultas ambulatorias, tasas de hospitalización (TH) y complicaciones. Esta situación se ha evidenciado también en otros países de la región.²

Ante esta escasez de datos, se considera relevante obtener evidencia para conocer la magnitud del problema en un período previo a la introducción de la vacuna al Calendario Nacional y constituir la línea de base para evaluar en forma posterior el impacto que la estrategia nacional de vacunación genere. En Argentina, la vacuna contra la varicela fue incluida en el Calendario Nacional de Vacunación en julio de 2015, en esquema de dosis única (15 meses de vida).⁹

El objetivo de este estudio fue evaluar la carga de enfermedad por varicela en tres centros asistenciales de Argentina antes de la introducción de la vacuna.

MATERIALES Y MÉTODOS

Estudio retrospectivo, analítico y observacional desarrollado en 3 hospitales de Argentina: Hospital de Niños “Dr. Ricardo Gutiérrez” (hospital pediátrico de 3^{er} nivel, público, de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires), Hospital Interzonal General de Agudos “Evita” (hospital público, de Lanús, provincia de Buenos Aires) y Hospital “Marcial V. Quiroga” (hospital general, público, de la provincia de San Juan).

Los datos fueron recolectados a través de la revisión de libros de registro de consultas ambulatorias realizadas en los Servicios de Urgencias, así como de historias clínicas de pacientes menores de 18 años asistidos o internados por varicela o sus complicaciones, durante el período comprendido entre enero de 2011 y diciembre de 2013.

El diagnóstico de varicela fue realizado por pediatras de los Servicios de Urgencias o de salas de internación de Clínica Pediátrica, sobre la base de los hallazgos clínicos y evolutivos de la enfermedad. Se recabó información sobre características demográficas, presencia / tipo de comorbilidad, antecedente de vacunación, presencia / tipo de complicación, días de hospitalización, resultados de análisis de laboratorio y de estudios por imágenes (en caso de haber sido solicitados como práctica de rutina), necesidad de procedimientos quirúrgicos, uso de antibióticos y antivirales.

El presente estudio fue aprobado por los Comités de Ética de los centros participantes.

Análisis estadístico

Para el análisis estadístico, se utilizó el

programa Stata versión 11.2. Los resultados se expresaron como media aritmética o mediana y desviación estándar en el caso de las variables cuantitativas y como porcentaje en el caso de las variables cualitativas. Las tasas fueron calculadas con sus respectivos intervalos de confianza (IC 95 %). Se utilizaron diferentes pruebas de asociación estadística de acuerdo con el tipo de variables: para la comparación de proporciones, se utilizó el test de chi cuadrado o el test de Fisher, y la *t* de Student o la U de Mann-Whitney para la comparación de medias, según correspondiera. Se consideró estadísticamente significativo un valor de *p* menor de 0,05.

RESULTADOS

Consultas ambulatorias por varicela

Durante el período de estudio, se realizaron 382 782 consultas a los Servicios de Urgencias; en 3367 (0,88 %), se diagnosticó varicela, lo que representó una incidencia de 88 casos / 10 000 consultas ambulatorias / año (IC 95 %: 85-91) (Tabla 1). El 57,6 % fueron menores de 4 años, con una mediana de 48 meses (rango intercuartilo [RIC]: 24-72); el 50,1 %, de sexo femenino. Analizando los subgrupos de edad, en menores de 1 año, se diagnosticaron 333 casos (28 se internaron); en el grupo de 1-4 años, 1607 casos (79 se internaron); de 5-14 años, 1401 casos (43 se internaron) y, de 15-18 años, 26 casos (3 se internaron).

Se evidenció una estacionalidad marcada de las consultas por varicela, que predominaron entre los meses de junio y noviembre, correspondientes al invierno y parte de la primavera (Figura 1).

La aparición de exantema fue el motivo más frecuente de consulta (n= 3178; 94,4 %). Otros fueron fiebre, dificultad respiratoria, sobreinfección bacteriana de las lesiones, control evolutivo.

Eran previamente sanos 3339 (99,2 %) niños. Solo 28 (0,8 %) padecían alguna comorbilidad, y las más frecuentes eran las oncológicas (n= 6; 21,4 %) y las reumatológicas (n= 6; 21,4 %), seguidas por otras inmunodeficiencias (n= 5; 17,8 %) y enfermedades hematológicas (n= 4; 14,2 %); las restantes: 2 epilepsias, 1 asma, 1 dermatitis atópica y 1 cardiopatía, 1 nefropatía y 1 hepatopatía crónicas.

Al momento de la consulta ambulatoria, 401 (11,9 %) pacientes presentaban complicaciones asociadas a la varicela, 33 de ellos más de una. Las más frecuentes fueron las IPPB (n= 321; 80 %), seguidas por las respiratorias (n= 30; 7,5 %) y neurológicas (n= 13; 3,2 %).

Internaciones por varicela

De los 3367 pacientes con varicela que consultaron a los Servicios de Urgencias, 164 se internaron (4,9 %; IC 95 %: 4,2-5,6); el 8,4 % de los menores de 1 año (IC 95 %: 5,7-11,9), el 4,9 % (IC 95 %: 3,9-6,1) de los niños de 1-4 años, el 3,1 % (IC 95 %: 2,2-4,1) de los de 5-14 años y el 11,5 % (IC 95 %: 2,4-30,2) de los mayores de 14. Se analizaron 153 pacientes (el 93,3 % del total), dado que 11 se derivaron a otros centros. La TH global por varicela fue de 65,3 casos/10 000 internaciones/año (IC 95 %: 55,4-76,5) (Tabla 1).

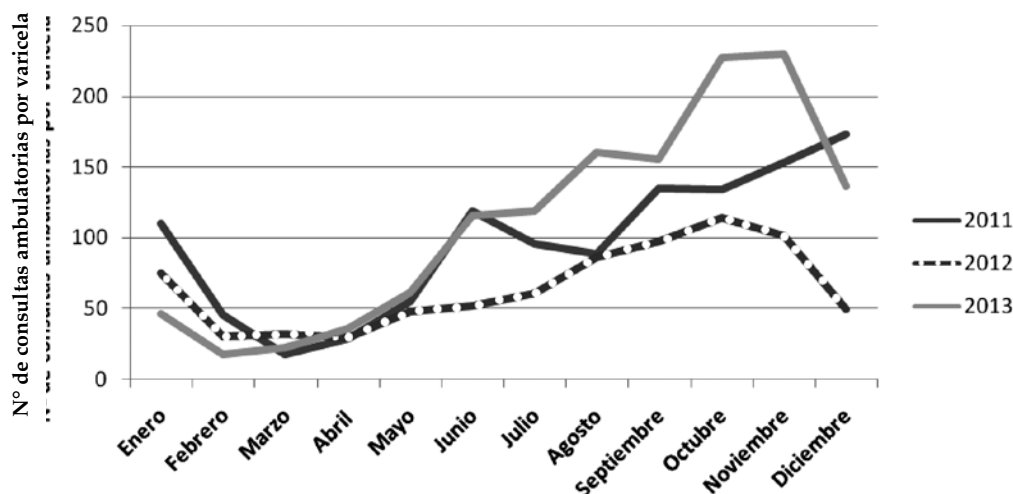
Ochenta (52,6 %) pacientes internados eran varones, con una mediana de edad de 31 meses (RIC: 15-64), significativamente más alta en aquellos con inmunocompromiso (mediana de 67 meses, RIC: 33-120, $p < 0,001$). Solo 3/102 (2,9 %), previamente sanos, presentaban el antecedente de estar vacunados, con una única dosis.

La fuente de contagio era conocida en 50 (32,9 %) pacientes: en 38 (76 %), fue un caso primario intrafamiliar; únicamente 3 (6 %) habían recibido algún tipo de profilaxis posexposición.

TABLA 1. Consultas ambulatorias e internaciones por varicela y totales

	Hospital de Niños Dr. Ricardo Gutiérrez				Hospital General de Agudos "Evita"				Hospital Marcial Quiroga				TOTAL
	2011	2012	2013	Total	2011	2012	2013	Total	2011	2012	2013	Total	2011-2013
Consultas ambulatorias por varicela	602	422	811	1835	179	171	243	593	480	184	275	939	3367
Consultas ambulatorias totales	58643	65972	60646	185261	25716	26126	27512	79354	41589	39747	36831	118167	382782
Consultas por varicela/ 10000 consultas totales	103	64	134	99	70	65	88	75	115	46	75	79	88
Internaciones por varicela	32	27	38	97	5	6	12	23	19	9	16	44	164
Internaciones totales	5310	5778	5603	16691	1492	1389	1423	4304	1265	1450	1390	4105	25100
Internaciones por varicela/ 10000 int. totales	60	47	68	58	34	43	84	53	150	62	115	107	65,3

FIGURA 1. Estacionalidad de las consultas ambulatorias por varicela, por año



La mediana de tiempo de evolución del exantema al momento del ingreso hospitalario fue de 4 días (RIC: 2-5 días) y de la duración de la fiebre fue de 2 días (RIC: 1-3 días).

Del total de internados, 134 (87,6 %) eran inmunocompetentes y fueron hospitalizados por complicaciones asociadas a varicela (Tabla 2). Considerando solo a los niños sanos, la tasa de internación fue de 57,2/10 000 hospitalizaciones/año (IC 95 %: 67,7-48,0). Diecinueve pacientes (12,4 %) eran inmunocomprometidos (en 10, corticoterapia prolongada; en 5, enfermedad hematológica; en 1, trasplante hepático; en 3, otros tratamientos inmunosupresores).

A diferencia de lo ocurrido en niños sanos, del total de inmunocomprometidos internados, solo 7 (36,8 %) presentaron complicaciones infecciosas: 5, IPPB, y 2, neumonía. En la población estudiada, no hubo diferencias significativas con respecto a la edad y al tiempo de evolución de la enfermedad, en relación con el tipo de complicación que presentaron.

Se les realizó un hemograma al ingresar a 138 (90,2 %) niños, con un recuento de leucocitos de $10\,567 \pm 5750/\text{mm}^3$, y un hepatograma a 60 pacientes. En 9 (15 %), se constató un aumento transitorio de las enzimas hepáticas mayor de 80 U/l. Se les solicitó una radiografía de tórax a 60 (39,2 %) pacientes, y resultaron patológicas 18 (30 %): 10 con neumonitis, 8 con neumonía. En 4 de 5 ecografías de partes blandas realizadas, se confirmó el diagnóstico de celulitis. A 2 casos con encefalitis se les solicitó una tomografía computada, sin imágenes patológicas. A 9 pacientes con síntomas neurológicos, se les

realizó una punción lumbar: en uno de ellos, el líquido cefalorraquídeo presentó celularidad aumentada ($52\text{ leucocitos}/\text{mm}^3$) y, en otro, hiperproteinorraquia (94 mg/dl). Ninguno de los casos tuvo diagnóstico microbiológico en el líquido cefalorraquídeo.

En 18 (94,7 %) inmunocomprometidos y en 51 (38,1 %) inmunocompetentes, se indicó el tratamiento con aciclovir, durante una mediana de 7 días (RIC: 6-10 y 5-7, respectivamente).

Se medicaron con antitérmicos 93 (60,8 %) pacientes, durante una mediana de 2 días (RIC: 1-3); en 21 (22,6 %) de estos, se indicó ibuprofeno y no se observaron eventos adversos asociados a su uso.

Se realizaron cultivos bacteriológicos en 70 pacientes: 67 pares de hemocultivos, 5 (7,5 %) de ellos positivos (2 *Streptococcus pyogenes*, 2 *Staphylococcus aureus* meticilino resistente –SAMR–, 1 *Staphylococcus aureus* meticilino sensible –SAMS–); 2 cultivos de material purulento tomados por punción por piel sana, ambos positivos (1 *Streptococcus pyogenes* y 1 SAMS); 1 hisopado de fauces con aislamiento de *Streptococcus pyogenes*. Todos los que tuvieron bacteriemia eran inmunocompetentes, presentaban IPPB y tenían un recuento de leucocitos significativamente más elevado que el resto $19\,200 \pm 4487/\text{mm}^3$ versus $10\,679 \pm 747/\text{mm}^3$ ($p=0,004$). Los valores de glóbulos blancos $\geq 11\,900/\text{mm}^3$ se asociaron a bacteriemia con un 100 % de sensibilidad y 69 % de especificidad; recuentos $\geq 12\,900/\text{mm}^3$ mostraron una sensibilidad de 80 % y una especificidad de 72,1 % (área bajo la curva de 0,84; IC 95 %: 0,71-0,97).

La mediana de días de internación fue de 4 (RIC: 2-6), significativamente más prolongada en niños con inmunodeficiencia (mediana de 3 [RIC: 2-6] vs. 6 [RIC: 5-8]; $p=0,017$). Solo un paciente que presentó encefalitis, previamente sano, requirió cuidados intensivos. No hubo fallecidos.

La Tabla 3 resume las características clínicas, de laboratorio y la evolución de los pacientes internados.

DISCUSIÓN

Según los datos de la Organización Mundial de la Salud, la información sobre la carga de enfermedad de varicela, la incidencia y las consecuencias de las infecciones secundarias, en países en desarrollo, es limitada.¹⁰

Si bien la varicela es una enfermedad de notificación obligatoria en Argentina,¹¹ existe un

TABLA 2. Complicaciones de varicela que motivaron la internación en pacientes inmunocompetentes

Complicación	n= 134 (%)
Infección de piel y partes blandas	93 (60,8)
Impétigo	66 (43,1)
Celulitis	15 (9,8)
Eritrodermia	8 (5,2)
Celulitis orbitaria/preseptal	4 (2,6)
Compromiso respiratorio	18 (11,8)
Neumonitis	10 (6,5)
Neumonía	8 (5,2)
Compromiso neurológico	13 (8,5)
Ataxia	5 (3,3)
Convulsión febril	4 (2,6)
Encefalitis	4 (2,6)
Varicela hemorrágica/púrpura	5 (3,3)
Sepsis	3 (2,0)
Vómitos/diarrea	2 (1,3)

importante subregistro; un sustancial número de casos no se notifica por no concurrir o no tener acceso al sistema de salud, o bien, por ser asistidos en centros públicos o privados que no reportan en forma sistemática al sistema de vigilancia ante casos, especialmente, de manejo ambulatorio.¹²

Este estudio aporta información acerca del impacto que las infecciones por varicela provocan en nuestro medio. Los datos respecto a las TH global (que incluyeron a los inmunocomprometidos) y en inmunocompetentes fueron obtenidos de tres centros de distintas modalidades de atención, complejidad y áreas del país, y el haber incluido un período de tres años consecutivos permitió disminuir el sesgo vinculado a posibles variaciones interanuales.

Nuestros resultados muestran que la varicela genera una considerable demanda hospitalaria, en especial, en niños previamente sanos: se asistió un promedio de 22 consultas ambulatorias por varicela/semana/centro. La mayoría de estas (99,2 %) y de las internaciones (87,6 %) se dieron en pacientes previamente sanos.

La proporción de casos de varicela hospitalizados sobre el total de casos registrados fue de 4,9 % (IC 95 %: 4,2-5,6), similar a lo publicado en un reciente metaanálisis que evaluó la incidencia de esta enfermedad en Latinoamérica y Caribe, de 5,8 % (2,6-10,1 %).¹² Este mismo estudio reportó una tasa de internación en menores de 16 años de 43 casos (IC 95 %: 24-66)/10 000 hospitalizaciones/año, un tercio

más baja que la estimada en nuestra investigación. En Holanda, otro país donde no está incorporada la vacuna, Van Lier y col.¹³ reportaron una incidencia similar a la observada en nuestro medio, de 68 casos/10 000 hospitalizaciones/año en menores de 16 años. En Chile, se informaron TH que fluctuaban entre 14,8 y 16,3/1000 casos notificados y, en Panamá, cifras 5 veces más altas que las reportadas en países desarrollados.^{2,8} Es probable que la subnotificación de casos y las dificultades para una vigilancia activa expliquen, en parte, esta variabilidad.^{2,8,12,14}

Antes de contar con la disponibilidad de la vacuna en Estados Unidos, cada año, se presentaban alrededor de cuatro millones de casos.^{2,3} De ellos, unos 10 000 necesitaban hospitalización (25 cada 10 000) y 100 fallecían. En ese país, varias publicaciones estimaron beneficiosa la vacunación infantil universal contra la varicela, con una razón beneficio/costo de 2,1 a 6,9.^{8,15}

Son escasas las investigaciones disponibles que evalúan el impacto diferencial entre la infección en niños con y sin comorbilidades. Un estudio realizado en Turquía en la era prevacunación reportó una TH global en menores de 17 años de 107/10 000, mientras que 87/10 000 niños eran previamente sanos, lo que comprendió el 81,6 %.⁴ En nuestra población, la tasa de internación en niños previamente sanos resultó un poco inferior (12,4 %) a la tasa global.

En países donde se ha incorporado la vacuna, se ha evidenciado una gran disminución en

TABLA 3. Características clínicas, de laboratorio y evolución de los pacientes internados (n= 163)

Variable	Inmunocompetentes (n= 134)	Inmunocomprometidos (n= 19)	p
Edad en meses, m ± DE	40 ± 38	78 ± 54	< 0,001
Sexo masculino, n (%)	69 (51,4)	11 (57,9)	ns
Contacto conocido, n (%)	42 (31,3)	8 (42,1)	ns
2° contacto intrafamiliar, n (%)	31 (23,1)	7 (36,8)	ns
Parámetros de laboratorio			
Leucocitos (/mm ³), m ± DE	11 059 ± 5831 (n= 121)	7066 ± 3637 (n= 17)	0,007
AST > 80 U/L, n (%)	5/45 (11,1)	4/14 (28,6)	ns
ALT > 80 U/L, n (%)	6/46 (13)	3/14 (21,4)	ns
Evolución			
Días de evolución previa, m ± DE	4,3 ± 2,5	2,1 ± 1,3	< 0,001
Con complicación, n (%)	134 (100)	7 (36,8)	-
Días totales de fiebre, m ± DE	2,4 ± 1,9 (n= 107)	2,2 ± 2,0 (n= 13)	ns
Días totales de internación, m ± DE	4,3 ± 3,3	6,2 ± 2,5	0,017
Días totales de antibióticos, m ± DE	9,7 ± 2,8 (n= 94)	10,4 ± 3,9 (n= 9)	ns
Días totales de aciclovir, m ± DE	6,9 ± 3,6 (n= 51)	7,3 ± 1,9 (n= 18)	ns

m: media; DE: desvío estándar; ns: no significativo; AST: aspartato aminotransferasa, ALT: alanina aminotransferasa.

la incidencia de casos de varicela como en su morbilidad.¹⁶⁻¹⁸ En España, aquellas comunidades que decidieron vacunar a los adolescentes e infantes evidenciaron que la TH media pasó de 39 a 21 ingresos/100000 habitantes, con una reducción del 43 % en el período posvacunal.¹⁹

En nuestra región, el primer país latinoamericano en introducir la vacuna a su calendario oficial fue la República del Uruguay, donde se reportó una disminución del 87 % de las consultas ambulatorias y un 81 % de las internaciones.^{18,20}

En nuestra investigación, se observó que más de la mitad de las consultas ambulatorias (57,6 %) e internaciones (65 %) ocurrieron en menores de 5 años, dato similar al que se presentó en Estados Unidos antes de la introducción de la vacuna.^{21,22} En nuestra población, se observó que los menores de un año y los mayores de 14 tuvieron 1,7 y 3,7 veces más riesgo de internarse que el resto de los casos.

Si bien la varicela no está contemplada como problemática de prioridad en salud pública,¹⁰ no debe subestimarse el impacto socioeconómico que genera una enfermedad que afecta prácticamente a todos los niños y obliga a su ausentismo escolar y al ausentismo laboral de las personas encargadas de cuidarlos. El tiempo de estadía hospitalaria de nuestros pacientes fue menor que lo reportado en Panamá,⁹ aunque similar a lo descrito en otros países.^{4,12,21} La mediana de internación en nuestro medio fue de 4 días (RIC: de 2 a 9 días). Valentim y col. estimaron, en Brasil, entre 5 y 15 días de trabajo perdidos en los padres de niños internados.²³

Un hallazgo llamativo fue que, aproximadamente, un tercio de los pacientes tuvieron una fuente de contagio conocida y solo el 6 % recibió algún tipo de profilaxis secundaria, a pesar de existir recomendaciones nacionales e internacionales al respecto.^{1,9,24,25} Las IPPB, las afecciones respiratorias y los trastornos neurológicos fueron las principales complicaciones en nuestros pacientes. Cabe destacar el predominio de las IPPB (el 80 % en ambulatorios y el 61 % en internados). La frecuencia descrita de esta complicación en la bibliografía varía de 3 % a 61 %, menor que la observada en nuestro estudio.^{2-4,7,8,12,15}

La prevalencia de bacteriemia fue de 7,5 %; todos los niños que la padecieron eran inmunocompetentes y presentaban IPPB. Un recuento de leucocitos mayor de 11 900/mm³

al ingresar permitiría predecirla con una alta sensibilidad (100 %) y aceptable especificidad (69 %). Los principales microorganismos aislados fueron SAMR y *Streptococcus pyogenes*. La sobreinfección bacteriana por *Streptococcus pyogenes* en niños con varicela se ha reportado en diversas partes del mundo.^{2,6} La emergencia de SAMR y su eventual relación con mayor gravedad debe ser considerada al definir la antibioticoterapia empírica inicial.²⁶

Los niños inmunocomprometidos que consultaron con varicela fueron internados; menos de la mitad presentó complicaciones; el 94,7 % recibió aciclovir endovenoso con una mediana de 7 días de tratamiento. Algunos autores proponen el tratamiento oral y ambulatorio en pacientes con factores de riesgo, sin complicaciones y con adecuadas posibilidades de seguimiento.²⁷⁻²⁹

Este estudio representa una importante línea de base para evaluar posteriormente el impacto de la estrategia nacional de vacunación, en especial, sobre la demanda al sistema de salud, así como sobre la morbilidad de esta patología en nuestro medio.

CONCLUSIONES

La carga de enfermedad registrada en nuestro estudio fue significativa en los 3 centros asistenciales evaluados, lo que generó una relevante demanda hospitalaria con TH considerables.

El mayor impacto se evidenció en pacientes sin comorbilidades. La mayoría de los casos se presentó en menores de 5 años. Las complicaciones por varicela ocurrieron, sobre todo, en menores de 1 año y adolescentes previamente sanos. ■

REFERENCIAS

1. American Academy of Pediatrics. Varicella-Zoster Infections. In: Pickering LK, Baker CJ, Kimberlin DW, Long SS, eds. *Red Book. 2012. Report of the Committee on Infectious Diseases*. 29th ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics; 2012. Págs. 774-89.
2. Abarca K, Hirsch T, Potin M, et al. Complicaciones en niños con varicela en cuatro hospitales de Santiago - Chile: espectro clínico y estimación de costos. *Rev Med Chile*. 2001; 129(4):397-404.
3. Choo PW, Donahue JG, Manson JA, Platt R. The epidemiology of varicella and its complications. *J Infect Dis*. 1995; 172(3):706-12.
4. Özdemir H, Çandır MO, Karbuza A, et al. Chickenpox complications, incidence and financial burden in previously healthy children and those with an underlying disease in Ankara in the pre-vaccination period. *Turk J Pediatr*. 2011; 53(6):614-25.
5. Pierik JG, Gumbs PD, Fortanier SA, et al. Epidemiological characteristics and societal burden of varicella zoster virus

- in the Netherlands. *BMC Infect Dis*. 2012; 12:110.
6. Aebi C, Ahmed A, Ramilo O. Bacterial complications of primary varicella in children. *Clin Infect Dis*. 1996; 23(4):698-705.
7. Jackson MA, Burry VF, Olson LLC. Complications of varicella requiring hospitalization in previously healthy children. *Pediatr Infect Dis J*. 1992; 11(6):441-5.
8. Sáez-Llorens X, de Suman O, de Morós D, Rubio MP. Complicaciones y costos asociados a varicela en niños inmunocompetentes. *Rev Panam Salud Pública*. 2002; 12(2):111-6.
9. Dirección de Control de Enfermedades Inmunoprevenibles, Ministerio de Salud de la Nación, Argentina. Lineamientos técnicos: Fundamentos de la Introducción de la Vacuna contra Varicela al Calendario Nacional de Inmunizaciones 2015. [Consulta: 15 de enero de 2018]. Disponible en: http://www.msal.gov.ar/images/stories/bes/graficos/0000000774cnt-2015-04_lineamientos-varicela.pdf.
10. Organización Mundial de la Salud. Vacunas contra varicela. [Consulta: 15 de diciembre de 2017]. Disponible en: http://www.who.int/immunization/Varicella_spanish.pdf.
11. Ministerio de Justicia y Derechos Humanos. Ley 15.465. Notificación Obligatoria de los casos de enfermedades infecciosas. Buenos Aires, Argentina: 24 de octubre de 1960. [Consulta: 15 de enero de 2018]. Disponible en: <http://servicios.infoleg.gov.ar/infolegInternet/anexos/195000-199999/195093/norma.htm>.
12. Bardach A, Cafferata ML, Klein K, et al. Incidence and Use of Resources for Chickenpox and Herpes Zoster in Latin America and the Caribbean - A Systematic Review and Meta-analysis. *Pediatr Infect Dis J*. 2012; 31(12):1263-8.
13. Van Lier A, van der Maas NA, Rodenburg GD, et al. Hospitalization due to varicella in the Netherlands. *BMC Infect Dis*. 2011; 11:85.
14. Ministerio de Salud de Chile, Departamento de Epidemiología. Varicela. Situación epidemiológica, Chile 2007-2013. [Consulta: 20 de diciembre de 2017]. Disponible en: <http://www.minsal.cl/epidemiologia>.
15. Lieu TA, Cochi SL, Black SB, et al. Cost effectiveness of a routine varicella vaccination program for US children. *JAMA*. 1994; 271(15):375-81.
16. Heininger U, Seward JF. Varicella. *Lancet*. 2006; 368(9544):1365-76.
17. Chaves SS, López AS, Watson TL, et al. Varicella in infants after implementation of the US varicella vaccination program. *Pediatrics*. 2011; 128(6):1071-7.
18. Quian J, Rüttimann R, Romero C, et al. Impact of universal varicella vaccination on 1-year-olds in Uruguay: 1997-2005. *Arch Dis Child*. 2008; 93(10):845-50.
19. Ciaravino G, Sagrado MJ, Martínez de Aragón M, et al. Informe sobre la situación de la varicela y del herpes zóster en España, 1999-2012. Madrid: Centro Nacional de Epidemiología, 2014. [Consulta: 15 de diciembre de 2017]. Disponible en: http://www.isciii.es/ISCIII/es/contenidos/fd-servicios-cientifico-tecnicos/fd-vigilancias-alertas/fd-enfermedades/fd-enfermedades-prevenibles-vacunacion/InformeVaricela_HZ_1998-2012.pdf.
20. Ulloa-Gutiérrez R, Miño G, Odio C, et al. Vaccine-preventable diseases and their impact on Latin American children. *Expert Rev Vaccines*. 2011; 10(12):1671-3.
21. Galil K, Brown C, Lin F, Seward J. Hospitalizations for varicella in the United States, 1988 to 1999. *Pediatr Infect Dis J*. 2002; 21(10):931-5.
22. Davis MM, Patel MS, Gebremariam A. Decline in varicella-related hospitalizations and expenditures for children and adults after introduction of varicella vaccine in the United States. *Pediatrics*. 2004; 114(3):786-92.
23. Valentim J, Sartori AM, de Soárez PC, et al. Cost-effectiveness analysis of universal childhood vaccination against varicella in Brazil. *Vaccine*. 2008; 26(49):6281-91.
24. Paganini H. Varicela. En: Paganini H. *Infectología Pediátrica*. Buenos Aires: Interamericana; 2007. Págs.1098-105.
25. Marin M, Güris D, Chaves SS, et al. Prevention of Varicella: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep*. 2007; 56(RR-4):1-40.
26. Raulin O, Durand G, Gillet Y, et al. Toxin profiling of *Staphylococcus aureus* strains involved in varicella superinfection. *J Clin Microbiol*. 2010; 48(5):1696-700.
27. Rodríguez Brieschke M, Sarkis C, Rodríguez T, et al. Varicela en el niño inmunocomprometido en la era del aciclovir. *Arch Argent Pediatr*. 2004; 102(1):8-12.
28. Marcó del Pont J. Varicela: nuevas conductas frente a una enfermedad común en pediatría. *Arch Argent Pediatr*. 2004; 102(1):5-7.
29. Luedicke N, Pueyo S, Rezzonico G, Lancieri I. Evolución de la infección por virus varicela-zóster en niños infectados perinatalmente con el virus de la inmunodeficiencia humana. *Arch Argent Pediatr*. 2004; 102(1):18-21.

Clinical and epidemiological impact of varicella infection in children prior to the introduction of the varicella vaccine in the national immunization schedule of Argentina

Silvina E. Neyro, M.D.^a, Fausto M. Ferolla, M.D.^{a,b}, Claudia Molise, M.D.^b, Patricia Stach, M.D.^b, Pablo Romano, M.D.^c, Silvia Marone, M.D.^d, Arturo de Mena, M.D.^a, Fabiola Plat, M.D.^a, Carla Voto, M.D.^a, Pedro Soto, M.D.^a, Laura Bustos, M.D.^c, Cecilia Clavijo, M.D.^c, Daniel Murgo, M.D.^d, Daniel Dozoretz, M.D.^d, Jorge Fiorentino, M.D.^b and Eduardo L. López, M.D.^a

ABSTRACT

Introduction. In Argentina, an estimated 400 000 varicella cases occur annually. Given the under-recording of existing cases, the actual burden of disease is unknown.

Objective. To assess the burden of varicella before the introduction of the varicella vaccine in the national immunization schedule.

Materials and methods. Retrospective, analytical, observational study carried out in three hospitals of Argentina. Review of medical records from outpatient visits to the Emergency Department and from patients younger than 18 years hospitalized for varicella. Period: 1/2011-12/2013.

Results. A total of 382 782 outpatients were seen; 3367 (0.88%) corresponded to visits due to varicella; 57.6 % were $\leq$ 4 years old. A total of 164 (4.9 %) patients required hospitalization, with an overall hospitalization rate of 65.3/10 000 hospitalized patients/year (95 % confidence interval [CI]: 55.4-76.5); hospitalization rate in healthy children: 57.2/10 000 (95 % CI: 67.7-48.0); median age: 31.5 months. The most common causes of hospitalization were skin and/or soft tissue infections (61.1 %) and respiratory infections (10.1 %). Also, 54.3 % were treated with acyclovir and 73.1 %, with antibiotics. Bacteremia developed in 5/67 patients (7.5 %), all cases were caused by Gram-positive cocci and occurred in immunocompetent patients. Out of 19 immunocompromised patients, 36.8 % had complications (5 skin and/or soft tissue infection and 2 pneumonia cases). The median length of stay was 4 days, which is significantly more prolonged in immunocompromised patients. One patient required intensive care. No patient died.

Conclusion. The burden of disease was significant, with a considerable impact in patients without an underlying disease.

Key words: varicella, pediatrics, burden of disease, outpatient care, hospitalization.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2019.eng.12>

INTRODUCTION

Varicella is an acute infectious disease that results in the primary infection with the varicella-zoster virus. It is one of the most common exanthematous diseases of childhood. Most cases occur during the first decade of life, and only 10 % of young adults remain susceptible.¹ It is considered a benign disease of childhood but it may cause complications, mostly among adults²⁻⁵ and immunocompromised patients.^{2,4,6} Healthy children are also exposed to developing complications (from skin and soft tissue infections [SSTIs] to systemic infections associated with high morbidity and mortality).^{2,4,6-8}

In Argentina, the National Health Surveillance System has recorded 150 000-200 000 cases of varicella annually, with a rate of approximately 250-450 cases/100 000 inhabitants. However, it has been estimated that more than 400 000 new cases occur each year.⁹ Such under-recording generates ignorance on the actual impact of the burden of varicella in Argentina in relation to outpatient visits, hospitalization rates (HRs), and complications. This situation has also been evidenced in other countries of this region.² Given the scarce data available, it is relevant to collect evidence to determine the size of the problem in the period before the introduction of the varicella vaccine in the national immunization schedule and to establish the baseline and subsequently assess the impact of the national immunization strategy. In Argentina, the varicella vaccine was

- a. Department of Pediatric Infectious Diseases.
Hospital de Niños "Dr. Ricardo Gutiérrez,"
Autonomous City of Buenos Aires.
- b. Emergency Department of Hospital de Niños "Dr. Ricardo Gutiérrez,"
Autonomous City of Buenos Aires.
- c. Department of Pediatrics of Hospital General "Dr. Marcial V. Quiroga," province of San Juan.
- d. Department of Pediatrics of Hospital Interzonal General de Agudos "Evita," Lanús, province of Buenos Aires. Argentina.

E-mail address:
Silvina E. Neyro, M.D.:
silvinaneyro@gmail.com

Funding:
None.

Conflict of interest:
None.

Received: 1-25-2018
Accepted: 7-19-2018

To cite: Neyro SE, Ferolla FM, Molise C, Stach P, et al. Clinical and epidemiological impact of varicella infection in children prior to the introduction of the varicella vaccine in the national immunization schedule of Argentina. *Arch Argent Pediatr* 2019;117(1):12-18.

introduced in the national immunization schedule in July 2015 as a single dose (at 15 months old).⁹

The objective of this study was to assess the burden of varicella in three hospitals of Argentina before the introduction of the vaccine.

MATERIALS AND METHODS

Retrospective, analytical, and observational study carried out in three hospitals of Argentina: Hospital de Niños “Dr. Ricardo Gutiérrez” (a tertiary care, public pediatric hospital of the Autonomous City of Buenos Aires), Hospital Interzonal General de Agudos “Evita” (a public hospital in Lanús, province of Buenos Aires), and Hospital “Marcial V. Quiroga” (a public general hospital in the province of San Juan).

Data were collected by reviewing the record books of outpatient visits at the Emergency Department and the medical records of patients younger than 18 years seen or hospitalized for varicella or related complications during the period between January 2011 and December 2013.

Varicella was diagnosed by the pediatricians of the Emergency Department or the pediatric hospitalization units based on clinical and evolutionary characteristics of disease. The following information was collected: demographic characteristics, presence/type of comorbidities, history of immunization, presence/type of complications, length of hospital stay in days, results of laboratory tests and imaging studies (if any is requested as part of the routine practice), need for surgical procedures, and antibiotic and antiviral use.

This study was approved by the ethics committees of participating hospitals.

Statistical analysis

The Stata software, version 11.2, was used for statistical analysis. Results were expressed as arithmetic mean or median and standard deviation for quantitative outcome measures and as percentage for qualitative outcome measures. Rates were estimated together with the corresponding 95 % confidence intervals (CIs). Different statistical association tests were used depending on the type of outcome measure: to compare proportions, the χ^2 test or Fisher's test and to compare mean values, Student's t test or Mann-Whitney U test, as applicable. A value of $p < 0.05$ was considered statistically significant.

RESULTS

Outpatient visits for varicella

During the study period, 382 782 outpatients were seen at the Emergency Department; 3367 (0.88 %) were diagnosed with varicella, which accounted for an incidence of 88 cases/10 000 outpatient visits/year (95 % CI: 85-91) (Table 1). Among them, 57.6 % were children younger than 4 years, with a median age of 48 months (interquartile range [IQR]: 24-72); 50.1 %, were girls. The analysis of age subgroups showed that 333 cases were diagnosed among infants younger than 1 year (28 were hospitalized); 1607 cases, among children aged 1-4 years (79 were hospitalized); 1401 cases, among children aged 5-14 years (43 were hospitalized), and 26 cases, among children aged 15-18 years (3 were hospitalized).

A marked seasonality was observed in the number of visits for varicella, which predominated between June and November, consistent with the winter and early spring months (Figure 1).

The development of exanthema was the most common reason for consultation ($n = 3178$, 94.4 %). Other reasons included fever, respiratory distress, injury bacterial superinfection, and follow-up.

A total of 3339 children (99.2 %) were previously healthy. Only 28 patients (0.8 %) had a comorbidity; the most frequent comorbidities were cancer ($n = 6$, 21.4 %) and rheumatic conditions ($n = 6$, 21.4 %), followed by other immunodeficiencies ($n = 5$, 17.8 %) and hematological disorders ($n = 4$, 14.2 %); the rest were 2 cases of epilepsy, 1 of asthma, 1 of atopic dermatitis, 1 of heart disease, 1 of chronic nephropathy and 1 of chronic hepatopathy.

At the time of the outpatient visit, 401 patients (11.9 %) had a varicella-associated complication and 33, more than one. The most common complication was SSTI ($n = 321$, 80 %), followed by respiratory conditions ($n = 30$, 7.5 %) and neurological disorders ($n = 13$, 3.2 %).

Hospitalizations for varicella

Out of 3367 patients with varicella who attended the Emergency Department, 164 were hospitalized (4.9 %, 95 % CI: 4.2-5.6): 8.4 % of infants younger than 1 year (95 % CI: 5.7-11.9), 4.9 % of children aged 1-4 years (95 % CI: 3.9-6.1), 3.1 % of children aged 5-14 years (95 % CI: 2.2-4.1), and 11.5 % of children older than 14 years (95 % CI: 2.4-30.2). The analysis included 153 patients

(93.3 % of all patients) because 11 were referred to a different facility. The overall HR for varicella was 65.3 cases/10 000 hospitalizations/year (95 % CI: 55.4-76.5) (Table 1). Among hospitalized patients, 80 (52.6 %) were boys and their median age was 31 months (IQR: 15-64); the median age was significantly older among immunocompromised patients (median: 67 months old, IQR: 33-120, $p < 0.001$). Only 3/102 previously healthy children (2.9 %) had a history of immunization with a single dose.

The source of transmission was known in 50 patients (32.9 %): 38 (76 %) had a primary case within the family; only 3 (6 %) had received some

sort of prophylaxis after exposure.

The median time of exanthema progression at the time of hospital admission was 4 days (IQR: 2-5 days) and the mean duration of fever was 2 days (IQR: 1-3 days).

Out of all hospitalized patients, 134 (87.6 %) were immunocompetent and were admitted due to varicella-associated complications (Table 2). Considering only healthy children, the HR was 57.2/10 000 hospitalizations/year (95 % CI: 67.7-48.0). There were 19 (12.4 %) immunocompromised patients (10 were receiving prolonged corticosteroid therapy; 5 had blood diseases and cancer; 1 had received a liver

FIGURE 1. Seasonality of outpatient visits for varicella, per year

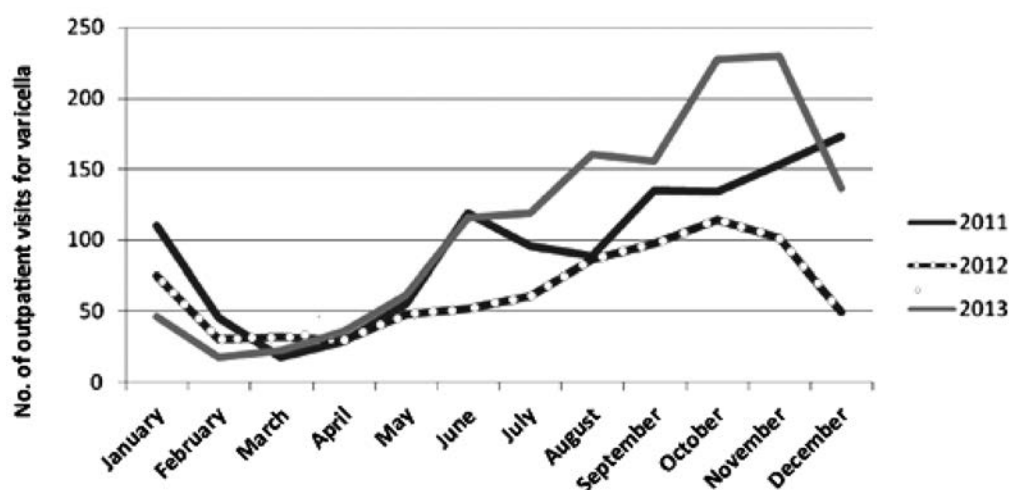


TABLE 1. Outpatient visits and hospitalizations for varicella and in total

	Hospital de Niños "Dr. Ricardo Gutiérrez"				Hospital General de Agudos "Evita"				Hospital "Dr. Marcial V. Quiroga"				Total 2011-2013
	2011	2012	2013	Total	2011	2012	2013	Total	2011	2012	2013	Total	
Outpatient visits for varicella	602	422	811	1835	179	171	243	593	480	184	275	939	3367
Total outpatient visits	58 643	65 972	60 646	185 261	25 716	26 126	27 512	79 354	41 589	39 747	36 831	118 167	382 782
Outpatient visits for varicella/10 000 visits in total	103	64	134	99	70	65	88	75	115	46	75	79	88
Hospitalizations for varicella	32	27	38	97	5	6	12	23	19	9	16	44	164
Hospitalizations in total	5310	5778	5603	16 691	1492	1389	1423	4304	1265	1450	1390	4105	25 100
Hospitalizations for varicella/10 000 hospitalizations in total	60	47	68	58	34	43	84	53	150	62	115	107	65.3

transplant; and 3 were receiving other type of immunosuppressive therapy).

Unlike what was observed in healthy children, out of all hospitalized immunocompromised patients, only 7 (36.8 %) had infectious complications: 5, an SSTI and 2, pneumonia. No significant differences were observed in the studied population in terms of age and time of disease progression in relation to the type of complication.

A blood count was done at the time of admission in 138 children (90.2 %); the leukocyte count was $10\,567 \pm 5750/\text{mm}^3$. A liver function

test was also done in 60 patients. A transient increase in liver enzymes over 80 U/L was observed in 9 patients (15 %). A chest X-ray was requested in 60 patients (39.2 %); 18 (30 %) showed pathological findings: 10 had pneumonitis and 8, pneumonia. Five soft tissue ultrasounds were done; the diagnosis of cellulitis was confirmed in 4 of them. Two patients with encephalitis had a computed tomography done; no pathological findings were observed. Nine patients with neurological symptoms had a lumbar tap: 1 showed increased cerebrospinal fluid cellularity (52 leukocytes/ mm^3) and 1 had hyperproteinorrhachia (94 mg/dL). No microbiological diagnosis was confirmed in any cerebrospinal fluid sample.

Acyclovir treatment was indicated in 18 immunocompromised patients (94.7 %) and in 51 immunocompetent patients (38.1 %) for a median of 7 days (IQR: 6-10 and 5-7, respectively). Antipyretics were indicated to 93 patients (60.8 %) for a median of 2 days (IQR: 1-3); 21 of these (22.6 %) received ibuprofen and no associated adverse events were observed.

Bacterial cultures were done in 70 patients: 67 sets of blood count tests were done and 5 (7.5 %) were positive (2 cases of *Streptococcus pyogenes*, 2 of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* [MRSA], and 1 of methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* [MSSA]); 2 cultures of purulent material obtained from healthy skin puncture were done and resulted positive

TABLE 2. Complications of varicella that led to the hospitalization of immunocompetent patients

Complication	n = 134 (%)
Skin and soft tissue infections	93 (60.8)
Impetigo	66 (43.1)
Cellulitis	15 (9.8)
Erythroderma	8 (5.2)
Orbital/preseptal cellulitis	4 (2.6)
Respiratory involvement	18 (11.8)
Pneumonitis	10 (6.5)
Pneumonia	8 (5.2)
Neurological involvement	13 (8.5)
Ataxia	5 (3.3)
Febrile seizure	4 (2.6)
Encephalitis	4 (2.6)
Hemorrhagic varicella/purpura	5 (3.3)
Sepsis	3 (2.0)
Vomiting/diarrhea	2 (1.3)

TABLE 3. Clinical, laboratory, and evolutionary characteristics of hospitalized patients (n = 163)

Outcome measure	Immunocompetent patients (n = 134)	Immunocompromised patients (n = 19)	p
Age in months, m $\pm$ SD	40 $\pm$ 38	78 $\pm$ 54	< 0.001
Male sex, n (%)	69 (51.4)	11 (57.9)	ns
Known contact, n (%)	42 (31.3)	8 (42.1)	ns
2nd intrafamilial contact, n (%)	31 (23.1)	7 (36.8)	ns
Laboratory parameters			
Leukocyte count ($/\text{mm}^3$), m $\pm$ SD	11 059 $\pm$ 5831 (n = 121)	7066 $\pm$ 3637 (n = 17)	0.007
AST > 80 U/L, n (%)	5/45 (11.1)	4/14 (28.6)	ns
ALT > 80 U/L, n (%)	6/46 (13)	3/14 (21.4)	ns
Course			
Days of progression until consultation, m $\pm$ SD	4.3 $\pm$ 2.5	2.1 $\pm$ 1.3	< 0.001
With complications, n (%)	134 (100)	7 (36.8)	-
Total number of days with fever, m $\pm$ SD	2.4 $\pm$ 1.9 (n = 107)	2.2 $\pm$ 2.0 (n = 13)	ns
Total length of stay (days), m $\pm$ SD	4.3 $\pm$ 3.3	6.2 $\pm$ 2.5	0.017
Total number of days with antibiotics, m $\pm$ SD	9.7 $\pm$ 2.8 (n = 94)	10.4 $\pm$ 3.9 (n = 9)	ns
Total number of days with acyclovir, m $\pm$ SD	6.9 $\pm$ 3.6 (n = 51)	7.3 $\pm$ 1.9 (n = 18)	ns

m: mean; SD: standard deviation; ns: not significant; AST: aspartate aminotransferase, ALT: alanine aminotransferase.

(1 case of *Streptococcus pyogenes* and 1 of MSSA); and *Streptococcus pyogenes* was isolated in 1 throat swab. All patients with bacteremia were immunocompetent, had an SSTI and a significantly higher leukocyte count than the rest: $19\,200 \pm 4487/\text{mm}^3$ versus $10\,679 \pm 747/\text{mm}^3$ ($p = 0.004$). White blood cell counts $\geq 11\,900/\text{mm}^3$ were associated with bacteremia and showed a 100 % sensitivity and a 69 % specificity; white blood cell counts $\geq 12\,900/\text{mm}^3$ showed an 80 % sensitivity and a 72.1 % specificity (area under the curve: 0.84, 95 % CI: 0.71-0.97).

The median length of hospital stay was 4 days (IQR: 2-6), which was significantly longer in children with immunodeficiency (median of 3 [IQR: 2-6] versus 6 [IQR: 5-8]; $p = 0.017$). Only 1 patient, who was previously healthy, had encephalitis and required intensive care. No patient died.

Table 3 is a summary of the clinical, laboratory, and evolutionary characteristics of hospitalized patients.

DISCUSSION

According to the World Health Organization, the information on the burden of disease, the incidence of varicella, and the consequences of secondary infections in developing countries is limited.¹⁰

Although varicella is a notifiable disease in Argentina,¹¹ it is significantly under-recorded; an important number of cases are not reported because patients do not attend or have not access to the health care system or because they are seen at a public or private facility that fails to systematically report cases to the surveillance system, especially when managing outpatients.¹²

This study provides information on the impact of varicella infections in our setting. Data on the overall HR (including immunocompromised patients) and the HR of immunocompetent patients were collected from 3 hospitals with different health care modalities and located in different areas of the country; the fact that the study period covered 3 consecutive years helped to reduce the bias of potential inter-annual variations.

Our findings show that varicella generates a considerable hospital demand, especially in previously healthy children: an average of 22 outpatients were seen for varicella per week per hospital. Most of these outpatient visits (99.2 %) and hospitalizations (87.6 %) were in previously healthy patients.

The proportion of varicella patients who were hospitalized out of all recorded cases was 4.9 % (95 % CI: 4.2-5.6), similar to what has been published in a recent meta-analysis that assessed the incidence of varicella in Latin America and the Caribbean, which observed a 5.8 % (2.6-10.1 %) incidence.¹² That study also reported a HR of 43 cases (95 % CI: 24-66)/10 000 hospitalizations/year among children younger than 16 years, which was one third lower than the HR estimated in our study. In the Netherlands, where the vaccine has not been introduced, Van Lier et al.¹³ reported an incidence of 68 cases/10 000 hospitalizations/year in children younger than 16 years, similar to that observed in our setting. In Chile, HRs were reported to range from 14.8 to 16.3/1000 reported cases; whereas in Panama, reports were 5 times higher than those observed in developed countries.^{2,8} Most likely, case under-reporting and the barriers for an active surveillance account for such partial variability.^{2,8,12,14}

Before the availability of the varicella vaccine in the United States, approximately 4 million cases occurred each year.^{2,3} Of these, about 10 000 required hospitalization (25 every 10 000) and 100 died. Several articles published in the United States estimated that the universal immunization with the varicella vaccine during childhood was beneficial, with a benefit-cost ratio of 2.1:6.9.^{8,15}

Few investigations have been made available that assessed the differential impact of the infection between children with and without comorbidities. A study conducted in Turkey in the pre-vaccine era reported an overall HR of 107/10 000 children younger than 17 years, whereas 87/10 000 children were previously healthy, i.e., 81.6 %.⁴ In our population, the HR in previously healthy children was somewhat lower (12.4 %) than the overall rate.

In countries where the vaccine has been introduced, both the incidence and the morbidity and mortality of varicella reduced to a large extent.¹⁶⁻¹⁸ In Spain, the communities that decided to administer the vaccine to infants and adolescents showed that the mean HR went from 39 to 21 hospitalizations/100 000 inhabitants, with a 43 % reduction in the post-vaccine period.¹⁹

In our region, the first Latin American country that introduced the varicella vaccine in its official immunization schedule was Uruguay, where outpatient visits and hospitalizations reduced by 87 % and 81 %, respectively.^{18,20}

In our study, more than half of outpatient visits (57.6 %) and hospitalizations (65 %) occurred in children younger than 5 years, which is similar to what was observed in the United States before the introduction of the vaccine.^{21,22} In our population, infants younger than 1 year and adolescents older than 14 years were 1.7 and 3.7 times at a higher risk for hospitalization than the rest of the cases.

Although varicella is not considered a priority public health problem,¹⁰ the socioeconomic impact of a disease that affects practically all children, forcing them to miss school and their caregivers to miss work should not be underestimated. The length of hospital stay in our patients was shorter than that reported in Panama,⁹ although similar to what has been described in other countries.^{4,12,21} The median length of stay in our setting was 4 days (IQR: 2 to 9 days). Valentim et al. estimated, in Brazil, that the parents of hospitalized children missed between 5 and 15 work days.²³

A striking finding was that the source of transmission was known in approximately one third of patients and that only 6 % received some sort of secondary prophylaxis, in spite of the national and international recommendations in this regard.^{1,9,24,25} SSTIs, respiratory conditions, and neurological disorders were the main complications in our patients. It is worth noting that SSTIs predominated (80 % among outpatients and 61 % among inpatients). In the bibliography, the frequency of this complication ranges from 3 % to 61 %, which is lower than that observed in our study.^{2-4,7,8,12,15}

The prevalence of bacteremia was 7.5 %; all children who developed this complication were immunocompetent and had an SSTI. A leukocyte count above 11 900/mm³ at the time of admission would allow to predict it, with a high sensitivity (100 %) and an acceptable specificity (69 %). The main isolated microorganisms were MRSA and *Streptococcus pyogenes*. Bacterial superinfection with *Streptococcus pyogenes* in children with varicella has been reported in different parts of the world.^{2,6} The emergence of MRSA and its eventual association with a greater severity should be considered when defining the initial empiric antibiotic therapy.²⁶

Immunocompromised children with varicella were hospitalized; less than half had complications; 94.7 % received intravenous acyclovir for a median of 7 days. Some authors have proposed oral outpatient treatment for patients with risk factors, no complications and an adequate possibility of follow-up.²⁷⁻²⁹

This study defines an important baseline for the subsequent assessment of the impact of the national immunization strategy, especially in relation to the health system demand and varicella-associated morbidity and mortality in our setting.

CONCLUSIONS

In our study, a significant burden of varicella was recorded in the 3 assessed hospitals, which results in a relevant hospital demand and a considerable HR.

The greatest impact was observed among patients without comorbidities. Most cases occurred in patients younger than 5 years. Varicella-associated complications were observed most of all in infants younger than 1 year and previously healthy adolescents. ■

REFERENCES

1. American Academy of Pediatrics. Varicella-Zoster Infections. In: Pickering LK, Baker CJ, Kimberlin DW, Long SS, eds. *Red Book. 2012. Report of the Committee on Infectious Diseases*. 29th ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics; 2012. Pages.774-89.
2. Abarca K, Hirsch T, Potin M, et al. Complicaciones en niños con varicela en cuatro hospitales de Santiago - Chile: espectro clínico y estimación de costos. *Rev Med Chile*. 2001; 129(4):397-404.
3. Choo PW, Donahue JG, Manson JA, Platt R. The epidemiology of varicella and its complications. *J Infect Dis*. 1995; 172(3):706-12.
4. Özdemir H, Çandır MO, Karbuz A, et al. Chickenpox complications, incidence and financial burden in previously healthy children and those with an underlying disease in Ankara in the pre-vaccination period. *Turk J Pediatr*. 2011; 53(6):614-25.
5. Pierik JG, Gumbs PD, Fortanier SA, et al. Epidemiological characteristics and societal burden of varicella zoster virus in the Netherlands. *BMC Infect Dis*. 2012; 12:110.
6. Aebi C, Ahmed A, Ramilo O. Bacterial complications of primary varicella in children. *Clin Infect Dis*. 1996; 23(4):698-705.
7. Jackson MA, Burry VF, Olson LLC. Complications of varicella requiring hospitalization in previously healthy children. *Pediatr Infect Dis J*. 1992; 11(6):441-5.
8. Sáez-Llorens X, de Suman O, de Morós D, Rubio MP. Complicaciones y costos asociados a varicela en niños inmunocompetentes. *Rev Panam Salud Pública*. 2002; 12(2):111-6.
9. Dirección de Control de Enfermedades Inmunoprevenibles, Ministerio de Salud de la Nación, Argentina. Lineamientos técnicos: Fundamentos de la Introducción de la Vacuna contra Varicela al Calendario Nacional de Inmunizaciones 2015. [Accessed on: January 15th, 2018]. Available at: http://www.msal.gob.ar/images/stories/bes/graficos/0000000774cnt-2015-04_lineamientos-varicela.pdf.
10. Organización Mundial de la Salud. Vacunas contra varicela. [Accessed on: December 15th, 2017]. Available at: http://www.who.int/immunization/Varicella_spanish.pdf.
11. Ministerio de Justicia y Derechos Humanos. Ley 15.465. Notificación Obligatoria de los casos de enfermedades

- infecciosas. Buenos Aires, Argentina: 24 de octubre de 1960. [Accessed on: January 15th, 2018]. Available at: <http://servicios.infoleg.gob.ar/infolegInternet/anexos/195000-199999/195093/norma.htm>.
12. Bardach A, Cafferata ML, Klein K, et al. Incidence and Use of Resources for Chickenpox and Herpes Zoster in Latin America and the Caribbean - A Systematic Review and Meta-analysis. *Pediatr Infect Dis J*. 2012; 31(12):1263-8.
 13. Van Lier A, van der Maas NA, Rodenburg GD, et al. Hospitalization due to varicella in the Netherlands. *BMC Infect Dis*. 2011; 11:85.
 14. Ministerio de Salud de Chile, Departamento de Epidemiología. Varicela. Situación epidemiológica, Chile 2007-2013. [Accessed on: December 20th, 2017]. Available at: <http://www.minsal.cl/epidemiologia>.
 15. Lieu TA, Cochi SL, Black SB, et al. Cost effectiveness of a routine varicella vaccination program for US children. *JAMA*. 1994; 271(15):375-81.
 16. Heininger U, Seward JF. Varicella. *Lancet*. 2006; 368(9544):1365-76.
 17. Chaves SS, López AS, Watson TL, et al. Varicella in infants after implementation of the US varicella vaccination program. *Pediatrics*. 2011; 128(6):1071-7.
 18. Quian J, Rüttimann R, Romero C, et al. Impact of universal varicella vaccination on 1-year-olds in Uruguay: 1997-2005. *Arch Dis Child*. 2008; 93(10):845-50.
 19. Ciaravino G, Sagrado MJ, Martínez de Aragón M, et al. Informe sobre la situación de la varicela y del herpes zóster en España, 1999-2012. Madrid: Centro Nacional de Epidemiología, 2014. [Accessed on: December 15th, 2017]. Available at: http://www.isciii.es/ISCIII/es/contenidos/fd-servicios-cientifico-tecnicos/fd-vigilancias-alertas/fd-enfermedades/fd-enfermedades-prevenibles-vacunacion/InformeVaricela_HZ_1998-2012.pdf.
 20. Ulloa-Gutiérrez R, Miño G, Odio C, et al. Vaccine-preventable diseases and their impact on Latin American children. *Expert Rev Vaccines*. 2011; 10(12):1671-3.
 21. Galil K, Brown C, Lin F, Seward J. Hospitalizations for varicella in the United States, 1988 to 1999. *Pediatr Infect Dis J*. 2002; 21(10):931-5.
 22. Davis MM, Patel MS, Gebremariam A. Decline in varicella-related hospitalizations and expenditures for children and adults after introduction of varicella vaccine in the United States. *Pediatrics*. 2004; 114(3):786-92.
 23. Valentim J, Sartori AM, de Soárez PC, et al. Cost-effectiveness analysis of universal childhood vaccination against varicella in Brazil. *Vaccine*. 2008; 26(49):6281-91.
 24. Paganini H. Varicela. In: Paganini H. *Infectología Pediátrica*. Buenos Aires: Interamericana; 2007. Pages.1098-105.
 25. Marin M, Güris D, Chaves SS, et al. Prevention of Varicella: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep*. 2007; 56(RR-4):1-40.
 26. Raulin O, Durand G, Gillet Y, et al. Toxin profiling of *Staphylococcus aureus* strains involved in varicella superinfection. *J Clin Microbiol*. 2010; 48(5):1696-700.
 27. Rodríguez Brieschke M, Sarkis C, Rodríguez T, et al. Varicela en el niño inmunocomprometido en la era del aciclovir. *Arch Argent Pediatr*. 2004; 102(1):8-12.
 28. Marcó del Pont J. Varicela: nuevas conductas frente a una enfermedad común en pediatría. *Arch Argent Pediatr*. 2004;102(1):5-7.
 29. Luedicke N, Pueyo S, Rezzonico G, Lancieri I. Evolución de la infección por virus varicela-zóster en niños infectados perinatalmente con el virus de la inmunodeficiencia humana. *Arch Argent Pediatr*. 2004; 102(1):18-21.

Deficiencia de vitamina A y factores asociados en niños preescolares de la periferia de la ciudad de La Plata, Buenos Aires

Vitamin A deficiency and associated factors in preschoolers from the outskirts of La Plata, Buenos Aires

Bioq. Liliana Disalvo^a, Bioq. Ana Varea^a, Bioq. Natalia Matamoros^a,
Lic. Agustina Malpeli^a, Dra. María V. Fasano^a y Dr. Horacio F. González^a

RESUMEN

Introducción. La deficiencia de vitamina A (DVA) ha sido reconocida como un importante problema de salud pública en países en vías de desarrollo. Los niños en edad preescolar son grupos de riesgo en poblaciones vulnerables. El objetivo fue determinar la prevalencia de DVA y los factores asociados en una muestra de niños de edad preescolar.

Material y métodos. Estudio de corte transversal que incluyó a niños de 1 a 6 años beneficiarios de planes sociales, atendidos en centros de atención primaria de la periferia de la ciudad de La Plata, Buenos Aires. Se determinó el contenido de vitamina A midiendo retinol sérico, por cromatografía líquida, y se registraron parámetros antropométricos e ingesta alimentaria. Se utilizó un modelo de regresión logística multinomial para evaluar la asociación entre las variables.

Resultados. Se analizaron datos de 624 niños. La media geométrica de retinol fue 23,8 µg/dl (IC 95 %: 23,3-24,3). Las prevalencias de DVA y riesgo de DVA fueron 24,3 % y 57,4 %, respectivamente. Los niveles de retinol fueron significativamente menores en niños varones, con bajo peso y aquellos con bajo consumo (menor del primer tercio de distribución). El análisis multivariable mostró asociación significativa entre DVA y el sexo masculino (OR: 1,93; IC 95 %: 1,15-3,24) y con el bajo consumo (OR: 1,48; IC 95 %: 1,15-2,62).

Conclusión. La prevalencia de DVA hallada (24,3 %) constituye un importante problema de salud pública en esta población. Los factores asociados a dicha deficiencia fueron el sexo masculino y el bajo consumo.

Palabras clave: retinol, deficiencia de vitamina A, preescolar, factores de riesgo.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2019.19>

Texto completo en inglés:

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2019.eng.19>

a. Instituto de Desarrollo e Investigaciones Pediátricas (IDIP) "Prof. Dr. Fernando E. Viteri", Hospital de Niños "Sor María Ludovica", La Plata, Buenos Aires.

Correspondencia:
Bioq. Liliana Disalvo:
lilianadisalvo@yahoo.com.ar

Financiamiento:
El estudio fue financiado por la Agencia Nacional de Investigación Científica y Tecnológica, Ministerio de Ciencia, Tecnología e Innovación Productiva (MINCyT), a través de un subsidio PICT 2008-1099, y por el Instituto de Desarrollo e Investigaciones Pediátricas "Fernando E. Viteri" del Hospital de Niños "Sor María Ludovica" de La Plata.

Conflicto de intereses:
Ninguno que declarar.

Recibido: 16-3-2018

Aceptado: 1-8-2018

INTRODUCCIÓN

La vitamina A (retinol) es un nutriente esencial necesario en pequeñas cantidades para el normal funcionamiento del sistema visual, para el crecimiento y el desarrollo, para la integridad celular epitelial, para la producción de glóbulos rojos, para la función inmune y para la reproducción.¹

Los grupos más vulnerables a la deficiencia de vitamina A (DVA) son los lactantes, los preescolares y las mujeres embarazadas.² La DVA es la principal causa de ceguera infantil prevenible y es un importante contribuyente al aumento de la morbilidad y la mortalidad derivada de las infecciones.³

La DVA ha sido reconocida como un importante problema de salud pública en los países en vías de desarrollo. En 2009, la Organización Mundial de la Salud (OMS) estimó que el 33 % de la población mundial tenía DVA, con una prevalencia de 15,4 % en las Américas.¹

La causa primaria de la DVA es la ingesta dietética inadecuada, especialmente, con dietas de mala calidad o diversidad. Sin embargo, también puede desencadenarse como resultado de otros factores, como la presencia de infecciones frecuentes y las condiciones socioeconómicas, y con un crecimiento y desarrollo acelerado, como ocurre en ciertas etapas de la vida.⁴ En este contexto, las poblaciones de bajos ingresos que reciben programas de asistencia social con acceso limitado a los

Cómo citar: Disalvo L, Varea A, Matamoros N, Malpeli A, et al. Deficiencia de vitamina A y factores asociados en niños preescolares de la periferia de la ciudad de La Plata, Buenos Aires. *Arch Argent Pediatr* 2019;117(1):19-25.

alimentos saludables y con bajo consumo de frutas y verduras pueden estar en mayor riesgo de padecer esta deficiencia.⁵

En Argentina, existe escasa información acerca de la situación nutricional de esta vitamina. La Encuesta Nacional de Nutrición y Salud (ENNyS), que abarcó todos los estratos socioeconómicos del país, mostró que, en niños de 2 a 5 años, la prevalencia de DVA era del 14,3 %, con variaciones entre las diferentes regiones.⁶

El objetivo del presente estudio fue determinar la prevalencia de DVA y los factores asociados en una muestra de niños de edad preescolar asistidos en centros de atención primaria de la salud de la periferia de la ciudad de La Plata, provincia de Buenos Aires, Argentina.

MATERIAL Y MÉTODOS

Este estudio de corte transversal formó parte de uno mayor de intervención denominado “Intervención integral en gestión y armonización de programas alimentarios para mejorar el estado nutricional de la población”.⁷ En este trabajo, se presentan los resultados de la línea de base.

La selección de la muestra fue no probabilística, por conveniencia. Participaron niños de entre 1 y 6 años, clínicamente sanos, cuyas familias eran receptoras de planes de asistencia social, asistidos en centros de atención primaria de la salud ubicados en la periferia de la ciudad de La Plata, provincia de Buenos Aires, durante los años 2010-2011. Se excluyeron del estudio aquellos con enfermedades crónicas diagnosticadas, enfermedades agudas o infecciosas en el momento del estudio y aquellos cuyos padres o adultos responsables de su cuidado no aceptaron participar.

La elección de los centros de salud se basó en la disponibilidad de un médico pediatra que tuviera interés en colaborar con el proyecto. Los pediatras y promotores de la salud de cada centro invitaron a participar en el estudio a todas las familias que, habitualmente, realizaban sus controles de salud, y se incluyeron los niños que asistieron el día de la evaluación.

Cálculo del tamaño muestral

Considerando que esta muestra no fue estimada para el objetivo de este estudio, se decidió calcular retrospectivamente el error muestral. En estas circunstancias y basado en la prevalencia de DVA hallada en este estudio (24,3 %), el número de muestra utilizado permitió la determinación de los resultados hallados con

un error del 3,4 % considerando un intervalo de confianza del 95 % (IC 95 %).

Consideraciones éticas

El estudio se llevó a cabo de acuerdo con las directrices establecidas en la Declaración de Helsinki, y el consentimiento informado por escrito se obtuvo de todos los padres o tutores de los niños participantes. El protocolo fue aprobado por el Comité Institucional de Revisión de Protocolos de Investigación (CIRPI) del Instituto de Desarrollo e Investigaciones Pediátricas del Hospital de Niños “Sor María Ludovica” de La Plata.

Técnicas e instrumentos de recolección de datos

Indicadores bioquímicos

A todos los niños se les tomó una muestra de sangre venosa en ayunas para determinar el contenido de vitamina A y se midió el retinol sérico. Las muestras de sangre, una vez obtenidas, se protegieron de la luz y se conservaron a -70 °C hasta su procesamiento.

El retinol en el suero se determinó mediante el procedimiento recomendado por la Sociedad Española de Bioquímica Clínica y Patología Molecular (SEQC).⁸ Las muestras se analizaron por cromatografía líquida de alta *performance* ultrarrápida (*ultrafast liquid chromatography*; UFLC, por sus siglas en inglés), en un equipo Shimadzu Prominence, con detector de arreglo de diodos, longitud de onda de absorción máxima, λ máx.= 325 nm, y columna cromatográfica Shim-Pack ODS II 3,0 mm x 75 mm (tamaño de partícula: 2,2 μ m). La identificación y la cuantificación de retinol en las muestras se establecieron por comparación con los tiempos de retención y áreas de un estándar de *all-trans-retinol*-SIGMA.

Los valores de retinol sérico se clasificaron en tres niveles: nivel de DVA (< 20 μ g/dl), nivel de riesgo de DVA ($\geq$ 20 μ g/dl y < 30 μ g/dl) y nivel adecuado ($\geq$ 30 μ g/dl).⁹

Indicadores antropométricos

Las mediciones de peso y talla fueron realizadas por nutricionistas previamente entrenados, con técnicas estándar.¹⁰ El peso se midió con una balanza electrónica digital (Tanita UM-061, precisión 0,1g, *Tanita Corporation of America Inc.*, Illinois, EE. UU.). La talla fue tomada con estadiómetro portátil (precisión 0,5 cm, SECA, Reino Unido). Se elaboraron los indicadores peso/edad (P/E), talla/edad (T/E) e índice de

masa corporal (IMC), y se evaluaron con las tablas propuestas por la OMS.¹¹ Para la clasificación nutricional, se usó lo siguiente: retraso crónico de crecimiento < -2 puntajes Z de T/E, insuficiente progresión de peso < -2 puntajes Z de P/E, sobrepeso > +1 puntaje Z según el IMC, y obesidad > +2,0 puntajes Z según el IMC.

Ingesta alimentaria

Para evaluar la ingesta alimentaria de vitamina A (μg equivalente de retinol –RE–) se realizó un recordatorio de 24 horas al adulto responsable del cuidado de cada niño por nutricionistas entrenados según la técnica de múltiples pasos.¹² El recordatorio se realizó de modo de que estuvieran representados de forma equivalente todos los días de la semana, excepto cuando la alimentación del día anterior de estos niños se viera afectada por enfermedad. Para estandarizar las cantidades y las medidas, se utilizaron kits de réplicas y modelos visuales de alimentos.¹³ Las cantidades de alimentos, bebidas y suplementos reportados fueron traducidas a nutrientes utilizando las tablas de composición química de del *United States Department of Agriculture* (USDA).¹⁴ La ingesta de vitamina A se estratificó de acuerdo con los terciles de distribución; el primero se consideró como bajo consumo, y los otros, como referencia.

Análisis estadístico

Para el análisis estadístico, se usó el paquete estadístico R versión 3.3.2. Se utilizó el test de Kolmogorov-Smirnov para analizar la normalidad de las variables. El contenido de vitamina A se expresó como media geométrica (MG) e IC 95%, debido a su distribución lognormal. La ingesta de vitamina A se informó como mediana y rango intercuartílico (RIC) y las demás variables se informaron como media $\pm$ desvío, ya que resultaron con distribución normal. Las variables cualitativas fueron informadas como frecuencia (%). Se utilizó el test de Student para la comparación de medias entre dos grupos y el análisis de la varianza (*analysis of variance*; ANOVA, por sus siglas en inglés) para más de dos grupos.

Se realizó una regresión logística multinomial para determinar los factores asociados con la DVA. La fuerza de la asociación se expresó mediante el OR (IC 95%).

La primera etapa del análisis se realizó mediante una regresión logística multinomial bivariable para investigar la asociación de cada

una de las variables con la DVA. Luego, aquellas variables asociadas con DVA con un valor de $p < 0,20$ en el análisis bivariable se seleccionaron para su inclusión en el análisis multivariable. Se utilizó el procedimiento por pasos hacia atrás, con el criterio de información de Akaike (AIC, por las siglas en inglés) para la selección de variables en el modelo explicativo final.

RESULTADOS

Se analizaron los datos de 624 niños con edades de entre 1 y 6 años que participaron en el estudio original. Las características de la población se presentan en la *Tabla 1*.

La MG de vitamina A fue $23,8 \mu\text{g}/\text{dl}$ (IC 95 %: $23,3$ - $24,3$). Las prevalencias de DVA y el riesgo de DVA fueron $24,4 \%$ y $57,4 \%$, respectivamente. Solo 2 niños ($0,3 \%$) presentaron DVA grave (vitamina A: $< 10 \mu\text{g}/\text{dl}$).

La mediana de ingesta de vitamina A fue $236,7 \mu\text{g}/\text{día}$ ($105,6$ - $436,9$); al estratificar la ingesta según terciles, los valores menores de $148,8 \mu\text{g}/\text{día}$ (primer tercio) fueron considerados como bajo consumo de vitamina A.

La *Tabla 2* muestra los resultados de la comparación de medias de retinol sérico según las variables estudiadas. Se hallaron diferencias estadísticamente significativas según el sexo y el estado nutricional de los niños de acuerdo con los indicadores P/E e IMC.

TABLA 1. Características de los niños estudiados (n= 624)

Variables	n (%) Media $\pm$ DE
Edad (años)	3,41 $\pm$ 1,51
Distribución de la edad en años	
1-1,9	158 (25,3)
2-2,9	114 (18,3)
3-3,9	117 (18,7)
4-4,9	121 (19,4)
5-5,9	114 (18,3)
Sexo	
Masculino	302 (48,4)
Femenino	322 (51,6)
Medidas antropométricas	
ZPE	0,01 $\pm$ 1,14
Bajo peso (n = 618)	17 (2,8)
ZTE	-0,67 $\pm$ 1,13
Retraso crónico de crecimiento (n = 615)	68 (11,1)
ZIMC	0,61 $\pm$ 1,18
Sobrepeso/obesidad	209 (33,9)

DE: desvío estándar; ZPE: puntaje Z de peso/edad; ZTE: puntaje Z de talla/edad; ZIMC: puntaje Z de índice de masa corporal.

Factores asociados con la deficiencia de vitamina A

El análisis bivariable solo mostró una asociación estadísticamente significativa entre la DVA y el sexo masculino (OR: 1,81; IC 95 %: 1,11-2,95) (Tabla 3). La prevalencia de DVA fue del 29,5 % en los niños y del 19,6 % en las niñas ($p=0,015$). Con respecto a las otras variables, no se observaron diferencias estadísticamente significativas. Debido a que no hubo casos de niños de bajo peso con niveles adecuados de retinol, no fue posible estimar el OR, según el indicador de puntaje Z de P/E.

Para el análisis multivariable, se incluyeron las variables sexo, categoría de edad, sobrepeso/obesidad e ingesta de vitamina A. Luego de la selección de variables, quedaron, en el modelo final, las variables sexo e ingesta de vitamina A menor del primer tercio. Este análisis confirmó la asociación entre la DVA y el sexo masculino (OR: 1,93; IC 95 %: 1,15-3,24) y entre la DVA y la ingesta de vitamina A menor del primer tercio (OR: 1,48; IC 95 %: 1,15-2,62) (Tabla 4).

DISCUSIÓN

Nuestros resultados muestran que el 24,4 % de los niños presentan DVA y que más del 50 % está en riesgo de desarrollarla. Esta situación supera los límites de las referencias de prevalencia establecidos por la OMS¹⁵ (> 20 %), por lo que constituye un problema grave de salud pública.

En América Latina, la prevalencia de DVA en los niños menores de 5 años varía entre menos del 2 % en Guatemala y Nicaragua y el 32 % en Haití.¹⁶ Nuestros resultados son comparables a los de otros realizados en Colombia y Brasil,¹⁷⁻¹⁸ que encontraron que el 24,3 % y el 24,7 % de los niños de entre 1 y 5 años tenían DVA, y superiores a los reportados por otros autores de la región.¹⁹⁻²¹ Estas diferencias en las prevalencias, probablemente, reflejan las características particulares de cada país o región.

Comparando con los datos disponibles en nuestro país, la prevalencia hallada es superior a la reportada por la ENNyS, que tomó una muestra poblacional de todos los estratos socioeconómicos y reportó una DVA del 14,3 % en niños de

TABLA 2. Comparación de las medias de vitamina A (retinol sérico) según las variables estudiadas

Variable	n	MG (IC 95 %) (µg/dl)	Valor de p^*
Sexo			
F	322	24,43 (23,72-25,15)	0,007
M	302	23,19 (22,48-23,92)	
Edad (años)			
1-1,9	158	23,49 (22,56-24,46)	0,653†
1-2,9	114	24,53 (23,15-25,98)	
3-3,9	117	23,76 (22,62-24,96)	
4-4,9	121	23,40 (22,26-24,60)	
5-5,9	114	24,09 (23,01-25,23)	
ZPE			
BP	17	18,93 (16,06- 22,30)	0,008
Normal	601	23,92 (23,42-24,44)	
ZTE			
RCC	68	23,80 (22,24-25,46)	0,978
Normal	547	23,77 (23,24-24,32)	
ZIMC			
S/O	209	24,32 (23,44-25,23)	0,041
Normal	404	23,46 (22,85-24,09)	
Ingesta de vitamina A‡			
< T ₁	189	23,32 (22,43-24,24)	0,298
≥ T ₁	378	23,92 (23,36-24,59)	

* Test de Student.

† Test de ANOVA.

‡ Solo pudieron realizarse 567 recordatorios de 24 horas. T₁: primer tercio de ingesta = 148,8 µg/ día.

BP: bajo peso; RCC: retraso crónico de crecimiento; S/O: sobrepeso/obesidad; ZPE: puntaje Z de peso/edad;

ZTE: puntaje Z de talla/edad; ZIMC: puntaje Z de índice de masa corporal. MG: media geométrica.

2-5 años.⁵ Es posible que la diferencia hallada se deba a que nuestros resultados corresponden a una muestra focalizada en una población vulnerable. Además, un estudio realizado por nuestro grupo de investigación, en el que se evaluó el impacto de un programa alimentario en una población de niños de similares características, familias de bajos recursos beneficiarias de un programa de ayuda alimentaria, mostró prevalencias similares.²² A pesar de los 10 años que separan ambas evaluaciones, las cifras de DVA persisten elevadas. En contraste, Guatemala logró ser el país de América Latina con la más baja prevalencia de DVA mediante la fortificación con vitamina A en

los alimentos de alto consumo desde hace más de 20 años.²³

Entre los factores estudiados, en el presente trabajo, la DVA se asoció con el sexo masculino y con el bajo consumo de vitamina A. Los niños presentaron mayor riesgo de tener DVA que las niñas, lo que concordó con lo hallado por Tariku et al.²⁴ y se diferenció de lo observado por otros autores que reportaron prevalencias de deficiencia semejantes en ambos sexos.²⁵⁻²⁷

Además, como ocurre con otras deficiencias nutricionales, una dieta crónicamente insuficiente en vitamina A puede conducir a disminuir las reservas hepáticas y no permitir satisfacer

TABLA 3. Asociación entre la deficiencia de vitamina A y las variables estudiadas. Modelo bivariado

Variables		Modelo bivariado			
		DVA*		Riesgo de DVA*	
		OR	IC 95 %	OR	IC 95 %
Sexo	Femenino	Referencia	Referencia		
	Masculino	1,81	(1,11-2,95)	1,07	(0,70-1,64)
Edad (años)	1-1,9	Referencia	Referencia		
	2-2,9	0,11	(0,25-1,14)	0,23	(0,36-1,28)
	3-3,9	0,63	(0,40-1,75)	0,51	(0,42-1,55)
	4-4,9	0,72	(0,42-1,81)	0,43	(0,40-1,47)
	5-5,9	0,68	(0,39-1,85)	0,84	(0,54-2,12)
Estado nutricional†	Normal	Referencia	Referencia		
	RCC	1,30	(0,62-2,77)	1,14	(0,61-2,15)
	Normal S/O	Referencia	Referencia	0,96	(0,61-1,49)
Ingesta de vitamina A‡	≥ T ₁	Referencia	Referencia		
	< T ₁	1,36	(0,78-2,37)	1,49	(0,91-2,43)

OR: *odds ratio*; DVA: deficiencia de vitamina A; IC: intervalo de confianza; S/O: sobrepeso/obesidad.

* Niveles adecuados de vitamina A: niveles de retinol ≥ 30 µg/dl (grupo de comparación).

† No se incluyen las categorías bajo peso/normal, ya que ningún niño con bajo peso tenía niveles adecuados de retinol.

‡ T₁: 148,8 µg/día.

Ingesta de vitamina A ≥ T₁ (grupo de comparación).

TABLA 4. Asociación entre la deficiencia de vitamina A y las variables estudiadas. Modelo multivariado

Variables		Modelo multivariado			
		DVA*		Riesgo de DVA*	
		OR	IC 95 %	OR	IC 95 %
Sexo	Femenino	Referencia	Referencia		
	Masculino	1,93	(1,15-3,24)	1,04	(0,66-1,64)
Ingesta de vitamina A‡	≥ T ₁	Referencia	Referencia		
	< T ₁	1,48	(1,15-2,62)	1,61	(0,97-2,66)

OR: *odds ratio*; DVA: deficiencia de vitamina A; IC: intervalo de confianza.

Variables de ajuste sexo, edad, sobrepeso/obesidad e ingesta de vitamina A.

* Niveles adecuados de vitamina A: niveles de retinol ≥ 30 µg/dl (grupo de comparación).

‡ T₁: 148,8 µg/día.

Ingesta de vitamina A ≥ T₁ (grupo de comparación).

las necesidades fisiológicas.¹ Peng et al., en un estudio realizado en niños de 2 a 7 años, encontraron una relación significativa entre la ingesta dietaria de vitamina A y la concentración de retinol.²⁸ En el presente trabajo, si bien no se encontraron diferencias en los niveles de retinol sérico según las categorías de ingesta de vitamina A, los niños con bajo consumo de vitamina A, definido como ingesta menor del primer tercio, tuvieron más chances de presentar DVA que el resto.

Con respecto a la edad de los niños, en nuestro estudio, no hubo diferencias en los niveles de retinol al comparar los grupos de edad, similarmente a lo encontrado por otros autores en niños preescolares.^{17,27}

Los resultados del estado nutricional antropométrico mostraron, por un lado, que los niños con bajo peso tenían significativamente niveles más bajos de retinol sérico que los niños con peso normal; más aún, ninguno de los niños con bajo peso tenía niveles adecuados de esta vitamina. En concordancia, Ribeiro-Silva et al., en un estudio realizado en niños escolares, encontraron que aquellos con bajo peso tenían el doble de chances de presentar DVA que los eutróficos.²⁹ Este análisis no pudo hacerse en nuestro estudio, ya que ninguno de los niños con bajo peso tenía niveles adecuados de esta vitamina (grupo de comparación). Además, a diferencia de lo reportado por otros autores,³⁰⁻³¹ los niños con sobrepeso/obesidad presentaron niveles de retinol ligeramente superiores que los niños eutróficos, aunque no se encontró asociación con la DVA.

Nuestros resultados muestran la magnitud del problema de la DVA en los niños en edad preescolar, una problemática escasamente investigada en nuestra región. Sin embargo, se observa que el estudio presenta limitaciones. En primer lugar, los datos hallados solo son representativos de niños atendidos en el sistema público de salud, cuyas familias son receptoras de planes sociales, y no pueden extrapolarse a la población general de la periferia de la ciudad de La Plata. En segundo lugar, el método de recordatorio de 24 horas para investigar la ingesta de alimentos también tiene algunas limitaciones, aunque es adecuado para estimar el promedio de ingesta de las poblaciones, incluso cuando se aplica una sola vez.³² Finalmente, al ser un estudio de tipo transversal, solo permite observar las asociaciones entre las variables con escasa evidencia de causalidad.

En virtud de los hallazgos, y considerando que la hipovitaminosis A en los niños se asocia a enfermedades respiratorias y diarreicas y aumenta la frecuencia, la gravedad y la mortalidad de estas,³³ se cree necesario fortalecer las acciones en salud que permitan la sistematización de medidas de prevención, con gran énfasis en la educación nutricional. A pesar de que nuestros resultados no pueden generalizarse para toda la población, constituyen un dato importante para planificar políticas públicas.

Disminuir la DVA requiere, además de estrategias de prevención, como el suplemento o la fortificación de alimentos, tener en cuenta los factores de riesgo que la determinan.

CONCLUSIÓN

La prevalencia de DVA hallada (24,3 %) constituye un importante problema de salud pública en esta población. Los factores asociados a dicha deficiencia fueron el sexo masculino y el bajo consumo de vitamina A. ■

Agradecimientos

Los autores agradecen al equipo de salud de cada centro que colaboró con la evaluación de los niños, a los padres o responsables y a los niños por la participación en el estudio.

REFERENCIAS

1. World Health Organization. Global prevalence of vitamin A deficiency in populations at risk 1995–2005. WHO global database on vitamin A deficiency. Geneva: WHO; 2009. [Consulta: 6 de agosto de 2018]. Disponible en: whqlibdoc.who.int/publications/2009/9789241598019_eng.pdf.
2. West KP Jr. Extent of vitamin A deficiency among preschool children and women of reproductive age. *J Nutr* 2002;132(Suppl 9):S2857-66.
3. McLaren DS, Kraemer K. Xerophthalmia. *World Rev Nutr Diet* 2012;103:65-75.
4. Hanson C, Lyden E, Abresch C, Anderson-Berry A. Serum retinol concentrations, race, and socioeconomic status in women of childbearing age in the United States. *Nutrients* 2016;8(8):e508.
5. Abeyá Gilardon EO. Una evaluación crítica de los programas alimentarios en Argentina. *Salud Colect* 2016;12(4):589-604.
6. Durán P, Mangialavori G, Biglieri A, et al. Estudio descriptivo de la situación nutricional en niños de 6-72 meses de la República Argentina. Resultados de la Encuesta Nacional de Nutrición y Salud. *Arch Argent Pediatr* 2009;107(5):397-404.
7. González HF, Orden B, Disalvo L, et al. Intervención integral en gestión y armonización de programas alimentarios para mejorar el estado nutricional de la población. [Consulta: 6 de agosto de 2018]. Disponible en: <https://es.scribd.com/doc/52592745/Programas-Alimentarios>.
8. Comisión de Vitaminas de la Sociedad Española de Química Clínica (SEQC). Procedimiento recomendado para la determinación de retinol en suero o plasma. *Quím Clín* 1998;17(1):38-42.

9. Sommer A, Davidson FR, Annecy A. Assessment and control of vitamin A deficiency: The Annecy Accords. *J Nutr* 2002;132(Suppl 9):S2845-50.
10. Comité Nacional de Crecimiento y Desarrollo. Guías para la Evaluación del Crecimiento. 2.ª ed. Buenos Aires: Sociedad Argentina de Pediatría; 2001.
11. De Onis M, Onyango AW, Borghi E, et al. Comparison of the World Health Organization (WHO) Child Growth Standards and the National Center for Health Statistics/WHO International Growth Reference: Implications for child health programmes. *Public Health Nutr* 2006;9(7):942-7.
12. Gibson RS. Principles of nutritional assessment. 2nd ed. New York: Oxford University Press; 2005.
13. Vázquez MB, Witriw AM. Modelos visuales de alimentos y tablas de relación Peso/volumen. Buenos Aires: Edición del autor; 1997.
14. USDA . Food Search for Windows, Version 1.0, Database version SR17. [Consulta: 6 de agosto de 2018]. Disponible en: <http://www.access-pro.de/blog-USDA-National-Nutrient-Database-Food-Search-for-Windows.php>.
15. World Health Organization. Indicators for assessing vitamin A deficiency and their application in monitoring and evaluation intervention programmes. Geneva: WHO; 1996. [Consulta: 6 de agosto de 2018]. Disponible en: whqlibdoc.who.int/hq/1996/WHO_NUT_96.10.pdf.
16. Cediél G, Olivares M, Brito A, et al. Interpretation of serum retinol data from Latin America and the Caribbean. *Food Nutr Bull*. 2015;36(2 Suppl):S98-108.
17. Martínez-Torres J, Meneses-Echávez JF, Ramírez-Vélez R. Prevalencia de deficiencia subclínica de vitamina A y factores sociodemográficos asociados en niños de 12-59 meses de edad en Colombia. *Endocrinol Nutr* 2014;261(9):460-6.
18. Saraiva BC, Soares MC, Santos LC, et al. Iron deficiency and anemia are associated with low retinol levels in children aged 1 to 5 years. *J Pediatr (Rio J)* 2014;90(6):593-9.
19. Kurihayashi AY, Augusto RA, Escaldelai FM, Martini LA. Estado nutricional de vitaminas A e D em crianças participantes de programa de suplementação alimentar. *Cad Saude Pública* 2015;31(3):531-42.
20. Novaes TG, Gomes AT, Silveira K KC, et al. Prevalence and factors associated to vitamin A deficiency in children attending public day care centers in the Southwest of Bahia. *Rev Bras Saude Mater Infant* 2016;16(3):337-44.
21. Villalpando S, Cruz V de L, Shamah-Levy T, et al. Nutritional status of iron, vitamin B12, folate, retinol and anemia in children 1 to 11 years old: Results of the Ensanut 2012. *Salud Pública Mex* 2015;57(5):372-84.
22. Varea A, Malpeli A, Etchegoyen G, et al. Short-term evaluation of the impact of a food program on the micronutrient nutritional status of Argentinean children under the age of six. *Biol Trace Elem Res* 2011;143(3):1337-48.
23. Krause VM, Delisle H, Solomons NW. Fortified foods contribute one half of recommended vitamin A intake in poor urban Guatemalan toddlers. *J Nutr* 1998;128(5):860-4.
24. Tariku A, Fekadu A, Ferede AT, et al. Vitamin-A deficiency and its determinants among preschool children: a community based cross-sectional study in Ethiopia. *BMC Res Notes* 2016;9:323.
25. Ferraz IS, Daneluzzi JC, Vannucchi H. Vitamin A deficiency in children aged 6 to 24 months in São Paulo State, Brazil. *Nutr Res* 2000;20(6):757-68.
26. Nestel P, Melara A, Rosado J, Mora J. Vitamin A deficiency and anemia among children 12-71 months old in Honduras. *Rev Panam Salud Pública* 1999;6(1):34-43.
27. Martins MC, Santos L, Assis A. Prevalência da hipovitaminose A em pré-escolares no Estado de Sergipe, 1998. *Rev Saúde Pública* 2004;38(4):537-42.
28. Peng P, Wei X, Liang X, et al. Effect of dietary vitamin A intake on plasma vitamin A concentration in preschool children of Banan district, Chongqing, China. *Beijing Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban* 2014;46(3):366-72.
29. Ribeiro-Silva RC, Nunes IL, Assis AM. Prevalence and factors associated with vitamin A deficiency in children and adolescents. *J Pediatr (Rio J)*. 2014;90(5):486-92.
30. Sarni RO, Souza FI, Ramalho RA, et al. Serum retinol and total carotene concentrations in obese pre-school children. *Med Sci Monit* 2005;11(11):CR510-4.
31. Wei X, Peng R, Cao J, et al. Serum vitamin A status is associated with obesity and the metabolic syndrome among school-age children in Chongqing, China. *Asia Pac J Clin Nutr* 2016;25(3):563-70.
32. Willett W. Nutritional Epidemiology. New York: Oxford University Press, 1990.
33. Stevens GA, Bennett JE, Hennocq Q, et al. Trends and mortality effects of vitamin A deficiency in children in 138 low-income and middle-income countries between 1991 and 2013: a pooled analysis of population-based surveys. *Lancet Glob Health* 2015;3(9):e528-36.

Vitamin A deficiency and associated factors in preschoolers from the outskirts of La Plata, Buenos Aires

Liliana Disalvo, Biochemist^a, Ana Varea, Biochemist^a, Natalia Matamoros, Biochemist^a, Agustina Malpeli, B.S.^a, María V. Fasano, M.D.^a and Horacio F. González, M.D.^a

ABSTRACT

Introduction. Vitamin A deficiency (VAD) has been recognized as an important public health problem in developing countries. Preschoolers account for risk groups within vulnerable populations. The objective of this study was to determine the prevalence of VAD and associated factors in a sample of preschoolers.

Material and methods. Cross-sectional study with children aged 1-6 years receiving social assistance and seen at primary health care centers in the outskirts of the city of La Plata, Buenos Aires. Vitamin A levels were determined by measuring serum retinol with a liquid chromatography; anthropometric parameters and dietary intake were recorded. A multinomial logistic regression model was used to assess the association among outcome measures.

Results. Data from 624 children were analyzed. The geometric mean of retinol was 23.8 µg/dL (95 % CI: 23.3-24.3). The prevalence of VAD and the risk for VAD were 24.3 % and 57.4 %, respectively. Retinol levels were significantly lower among boys, low-weight children, and those with low intake (below the first tertile of distribution). The multivariate analysis showed a significant association between VAD and male sex (odds ratio: 1.93; 95 % CI: 1.15-3.24) and between VAD and low intake (odds ratio: 1.48; 95 % CI: 1.15-2.62).

Conclusion. The prevalence of VAD (24.3 %) is a major public health problem in this population. VAD-associated factors were male sex and low vitamin A intake.

Key words: retinol, vitamin A deficiency, preschooler, risk factors.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2019.eng.19>

To cite: Disalvo L, Varea A, Matamoros N, Fasano MV, et al. Vitamin A deficiency and associated factors in preschoolers from the outskirts of La Plata, Buenos Aires. *Arch Argent Pediatr* 2019;117(1):19-25.

a. Pediatric Research and Development Institute (Instituto de Desarrollo e Investigaciones Pediátricas, IDIP) "Prof. Dr. Fernando E. Viteri," Hospital de Niños "Sor María Ludovica," La Plata, Buenos Aires.

E-mail address:
Liliana Disalvo, Biochemist:
lilianadisalvo@yahoo.com.ar

Funding:
The study was funded by the National Agency of Scientific and Technological Research of the Ministry of Science, Technology, and Productive Innovation (MINCyT), through grant PICT 2008-1099, and by the Pediatric Research and Development Institute "Fernando E. Viteri" of Hospital de Niños "Sor María Ludovica," La Plata.

Conflict of interest:
None.

Received: 3-16-2018
Accepted: 8-1-2018

INTRODUCTION

Vitamin A (retinol) is an essential nutrient that, in small amounts, is necessary for a normal functioning of the visual system, adequate growth and development, epithelial cell integrity, red blood cell production, immunity, and reproduction.¹

The groups that are most vulnerable to vitamin A deficiency (VAD) include infants, preschoolers, and pregnant women.² VAD is the leading cause of preventable blindness in children and contributes greatly to increased morbidity and mortality from infections.³

VAD has been recognized as an important public health problem in developing countries. In 2009, the World Health Organization (WHO) estimated that 33 % of the world population had VAD, with a prevalence of 15.4 % in the Americas.¹

The primary cause of VAD is an inadequate dietary intake, especially with low-quality or poorly diverse diets. However, it may also occur as a result of other factors, such as the presence of frequent infections, socioeconomic conditions, and accelerated growth and development, like what happens in certain stages in life.⁴ In this context, low-income populations receiving social assistance with limited access to healthy food and a low consumption of fruits and vegetables may be at a higher risk for VAD.⁵

In Argentina, there is little information about the nutritional status of vitamin A. The National Survey on Nutrition and Health (Encuesta Nacional de Nutrición y Salud, ENNyS), which covered all

socioeconomic strata of Argentina, showed that the prevalence of VAD in children aged 2-5 years was 14.3 %, with variations among the different regions.⁶

The objective of this study was to determine the prevalence of VAD and the associated factors in a sample of preschoolers seen at primary health care centers in the outskirts of the city of La Plata, province of Buenos Aires, Argentina.

MATERIAL AND METHODS

This was a cross-sectional study that was part of a larger intervention called "Comprehensive intervention in management and harmonization of dietary programs aimed at improving the population's nutritional status."⁷ This study describes the baseline results.

The sample was selected by convenience, in a non-probabilistic fashion. Participants were clinically healthy children aged 1-6 years whose families were receiving social assistance, seen at primary health care centers located in the outskirts of the city of La Plata, province of Buenos Aires, during 2010 and 2011. Children diagnosed with chronic, acute or infectious diseases at the time of the study and those whose parents or adult caregivers refused to participate were excluded.

Health care centers were selected based on the availability of a pediatrician interested in collaborating with the project. Pediatricians and health care promoters from each center invited all families who had regular health checkups there, and children who attended on the day of the assessment were included.

Sample size calculation

Considering that the sample was not estimated for the purpose of this study, the sample error was retrospectively calculated. In these circumstances, and based on the prevalence of VAD observed in this study (24.3 %), the sample size allowed to determine observed results with a 3.4 % error, considering a 95 % confidence interval (CI).

Ethical considerations

The study was carried out in accordance with the guidelines established by the Declaration of Helsinki, and a written informed consent was obtained from all participating children's parents or legal guardians. The protocol was approved by the Institutional Research Protocol Review Committee (Comité Institucional de Revisión de Protocolos de Investigación, CIRPI) of the

Pediatric Research and Development Institute of Hospital de Niños "Sor María Ludovica" of La Plata.

Data collection instruments and techniques

Biochemical indicators

Fasting blood samples were collected by venipuncture in all children to measure vitamin A and serum retinol levels. Once collected, blood samples were protected from light and stored at -70 °C until processing.

Serum retinol was measured using the procedure recommended by the Spanish Society of Clinical Biochemistry and Molecular Pathology (Sociedad Española de Bioquímica Clínica y Patología Molecular, SEQC).⁸ The samples were analyzed by ultrafast liquid chromatography (UFLC) in a Shimadzu Prominence equipment with diode array detector, wavelength of maximum absorption, λ_{max} = 325 nm, and a Shim-Pack ODS II 3.0 mm x 75 mm chromatographic column (particle size: 2.2 μ m). The identification and measurement of retinol in blood samples were established by comparison with the retention times and areas of an all-trans-retinol standard (SIGMA).

Serum retinol levels were classified into three categories: VAD (< 20 μ g/dL), at risk for VAD ($\geq$ 20 μ g/dL and < 30 μ g/dL), and adequate ($\geq$ 30 μ g/dL).⁹

Anthropometric indicators

Weight and height were measured using standard techniques by nutritionists who were trained in advance.¹⁰ Weight was measured using a digital electronic scale (Tanita UM-061, precision 0.1 g, Tanita Corporation of America Inc., Illinois, USA). Height was measured using a portable stadiometer (precision 0.5 cm, SECA, United Kingdom). Weight-for-age (WA), height-for-age (HA), and body mass index (BMI) indicators were developed and assessed using the tables proposed by the WHO.¹¹ The following indicators were used for nutritional classification: stunting: < -2 HA Z, underweight < -2 WA Z, overweight > +1 BMI Z-score, and obesity > +2.0 BMI Z-score.

Dietary intake

Vitamin A dietary intake (μ g of retinol equivalent [RE]) was assessed by means of a 24-hour recall interview with the adult caregiver of each child conducted by trained nutritionists using the multi-step technique.¹²

The recall interview was done so that all week days were represented, except when the child's intake on the previous day had been affected by a disease. Quantities and servings were standardized using food replica kits and visual aids.¹³ Reported food, beverage, and supplement quantities were translated into nutrients using the chemical composition tables by the United States Department of Agriculture (USDA).¹⁴ Vitamin A intake was stratified according to distribution tertiles; the first tertile was considered low intake and the rest, a reference intake.

Statistical analysis

The R statistical package, version 3.3.2, was used for statistical analysis. The Kolmogorov-Smirnov test was used to analyze outcome measure normality. Vitamin A levels were described as geometric mean (GM) and 95 % CI, due to their lognormal distribution. Vitamin A intake was reported as median and interquartile range (IQR); the other outcome measures were described as mean $\pm$ standard deviation due to their normal distribution. Qualitative outcome measures were expressed as frequency (%). Student's test was used to compare the mean between two groups and the analysis of variance (ANOVA), for more than two groups.

A multinomial logistic regression was done to determine VAD-associated factors. The strength of the association was described using odds ratio (OR) (95 % CI).

The first stage of the analysis was done using a bivariate multinomial logistic regression to study the association of each outcome measure with VAD. VAD-associated outcome measures with a *p* value < 0.20 in the bivariate analysis were then selected and included in a multivariate analysis. The backward stepwise method was used with the Akaike information criterion (AIC) to select outcome measures in the final explanatory model.

RESULTS

The data of 624 children aged 1-6 years participating in the original study were analyzed. The characteristics of the population are presented in Table 1.

The GM of vitamin A was 23.8 $\mu\text{g}/\text{dL}$ (95 % CI: 23.3-24.3). The prevalence of VAD and the risk for VAD were 24.4 % and 57.4 %, respectively. Only 2 children (0.3 %) had severe VAD (vitamin A: < 10 $\mu\text{g}/\text{dL}$).

The median vitamin A intake was 236.7 $\mu\text{g}/\text{day}$ (105.6-436.9); with the stratification of intake

into tertiles, values below 148.8 $\mu\text{g}/\text{day}$ (first tertile) were considered low intake of vitamin A.

Table 2 shows the comparison of the mean serum retinol levels by studied outcome measures. Statistically significant differences were observed by sex and nutritional status of children based on the WA and BMI indicators.

Factors associated with vitamin A deficiency

The bivariate analysis showed a statistically significant association between VAD and male sex (OR: 1.81; 95 % CI: 1.11-2.95) (Table 3). The prevalence of VAD was 29.5 % in boys and 19.6 % in girls (*p* = 0.015). No statistically significant differences were observed in relation to the other outcome measures. Since there were no low-weight children with adequate retinol levels, it was not possible to estimate the OR as per the WA Z-score indicator.

The multivariate analysis included the following outcome measures: sex, age category, overweight/obesity, and vitamin A intake. After the selection of outcome measures, the final model included sex and vitamin A intake below the first tertile. This analysis confirmed the association between VAD and male sex (OR: 1.93; 95 % CI: 1.15-3.24) and between VAD and vitamin A intake below the first tertile (OR: 1.48; 95 % CI: 1.15-2.62) (Table 4).

TABLE 1. Characteristics of studied children (*n* = 624)

Outcome measures	n (%) Mean $\pm$ SD
Age (years old)	3.41 $\pm$ 1.51
Age distribution in years old	
1-1.9	158 (25.3)
2-2.9	114 (18.3)
3-3.9	117 (18.7)
4-4.9	121 (19.4)
5-5.9	114 (18.3)
Sex	
Male	302 (48.4)
Female	322 (51.6)
Anthropometric measures	
WAZ	0.01 $\pm$ 1.14
Low weight (<i>n</i> = 618)	17 (2.8)
HAZ	-0.67 $\pm$ 1.13
Chronic growth retardation (<i>n</i> = 615)	68 (11.1)
BMIZ	0.61 $\pm$ 1.18
Overweight/obesity	209 (33.9)

SD: standard deviation; WAZ: weight-for-age Z-score; HAZ: height-for-age Z-score; BMIZ: body-mass-index Z-score.

DISCUSSION

Our findings show that 24.4 % of children have VAD and that more than 50 % are at risk for developing it. These values exceed the prevalence reference limits established by the WHO¹⁵ (> 20 %), making VAD a serious public health problem.

In Latin America, VAD prevalence in children younger than 5 years ranges from below 2 % in Guatemala and Nicaragua to 32 % in Haiti.¹⁶ Our findings are similar to those of other studies conducted in Colombia and Brazil,¹⁷⁻¹⁸ which reported that 24.3 % and 24.7 % of children aged between 1 and 5 years had VAD, and higher than those reported by other authors in the region.¹⁹⁻²¹ Such differences in prevalence are probably a reflection of each country's or region's specific characteristics.

Comparing our findings to the data available in our country, our prevalence was higher than that reported by the ENNyS, which included a population sample of all socioeconomic strata and reported a 14.3 % VAD prevalence in children

2-5 years old.⁵ Most likely, such difference is because our results correspond to a sample focused on a vulnerable population. In addition, a study conducted by our research group, which assessed the impact of a dietary program on a population of children with similar characteristics (low-income families receiving food aid), found a similar prevalence.²² In spite of the 10 years elapsed between both studies, VAD prevalence is still high. In contrast, Guatemala has managed to become the Latin American country with the lowest VAD prevalence through staple food fortification with vitamin A more than 20 years ago.²³

Among analyzed factors, in this study, VAD was associated with male sex and a low vitamin A intake. Boys had a higher risk for VAD than girls, which is consistent with the findings of Tariku et al.²⁴ and different from what was observed by other authors who reported a similar deficiency prevalence in both sexes.²⁵⁻²⁷

In addition, as seen with other nutritional deficiencies, a diet that is chronically insufficient

TABLE 2. Comparison of mean vitamin A (serum retinol) levels as per studied outcome measures

Outcome measure	n	GM (95 % CI) (µg/dL)	p value*
Sex			
F	322	24.43 (23.72-25.15)	0.007
M	302	23.19 (22.48-23.92)	
Age (years old)			
1-1.9	158	23.49 (22.56-24.46)	0.653†
1-2.9	114	24.53 (23.15-25.98)	
3-3.9	117	23.76 (22.62-24.96)	
4-4.9	121	23.40 (22.26-24.60)	
5-5.9	114	24.09 (23.01-25.23)	
WAZ			
LW	17	18.93 (16.06- 22.30)	0.008
Normal	601	23.92 (23.42-24.44)	
HAZ			
CGR	68	23.80 (22.24-25.46)	0.978
Normal	547	23.77 (23.24-24.32)	
BMIZ			
O/O	209	24.32 (23.44-25.23)	0.041
Normal	404	23.46 (22.85-24.09)	
Vitamin A intake‡			
< T ₁	189	23.32 (22.43-24.24)	0.298
≥ T ₁	378	23.92 (23.36-24.59)	

* Student's test.

† ANOVA test.

‡ Only 567 24-hour recall interviews were done. T1: first intake tertile = 148.8 µg/day.

LW: low weight; CGR: chronic growth retardation; O/O: overweight/obesity; WAZ: weight-for-age Z-score;

HAZ: height-for-age Z-score; BMIZ: body-mass-index Z-score; GM: geometric mean.

in vitamin A can lead to lower liver stores and fail to meet physiologic needs.¹ Peng et al., in a study conducted in children aged 2-7 years, found a significant relationship between vitamin A dietary intake and retinol levels.²⁸ In this study, although no differences were observed in serum retinol levels by vitamin A intake category, children with a low vitamin A intake, defined as an intake below the first tertile, had a greater risk for VAD than the rest.

In relation to children's age, in our study we did not observe differences in retinol levels when comparing age groups, similar to what has been observed in preschoolers by other authors.^{17,27}

The results of the anthropometric assessment of nutritional status showed that, on the one side, low-weight children had significantly lower serum retinol levels than children with a normal weight; moreover, none of the children with a low weight had adequate vitamin A levels. Similarly, in a study carried out in schoolchildren, Ribeiro-Silva et al. found that those with a low weight had twice the risk for VAD than normal weight children.²⁹ Such analysis was not possible in our study because none of the children with a low weight had adequate vitamin A levels (comparison group). In addition, unlike what has been reported by other authors,³⁰⁻³¹ retinol levels

TABLE 3. Association between vitamin A deficiency and studied outcome measures. Bivariate model

Outcome measures		Bivariate model			
		VAD*		Risk for VAD*	
		OR	95 % CI	OR	95 % CI
Sex	Female	Reference	Reference		
	Male	1.81	(1.11-2.95)	1.07	(0.70-1.64)
Age (years old)	1-1.9	Reference	Reference		
	2-2.9	0.11	(0.25-1.14)	0.23	(0.36-1.28)
	3-3.9	0.63	(0.40-1.75)	0.51	(0.42-1.55)
	4-4.9	0.72	(0.42-1.81)	0.43	(0.40-1.47)
	5-5.9	0.68	(0.39-1.85)	0.84	(0.54-2.12)
Nutritional status†	Normal	Reference	Reference		
	CGR	1.30	(0.62-2.77)	1.14	(0.61-2.15)
	Normal O/O	Reference	Reference		
		0.66	(0.39-1.11)	0.96	(0.61-1.49)
Vitamin A intake‡	≥ T ₁	Reference	Reference		
	< T ₁	1.36	(0.78-2.37)	1.49	(0.91-2.43)

OR: odds ratio; VAD: vitamin A deficiency; CI: confidence interval; O/O: overweight/obesity.

* Adequate vitamin A levels: retinol ≥ 30 µg/dL (comparison group).

† The low/normal weight categories are not included because no child with low weight had adequate retinol levels.

‡ T₁: 148.8 µg/day.

Vitamin A intake ≥ T₁ (comparison group).

TABLE 4. Association between vitamin A deficiency and studied outcome measures. Multivariate model

Outcome measures		Multivariate model			
		VAD*		Risk for VAD*	
		OR	95 % CI	OR	95 % CI
Sex	Female	Reference	Reference		
	Male	1.93	(1.15-3.24)	1.04	(0.66-1.64)
Vitamin A intake‡	≥ T ₁	Reference	Reference		
	< T ₁	1.48	(1.15-2.62)	1.61	(0.97-2.66)

OR: odds ratio; VAD: vitamin A deficiency; IC: confidence interval.

Adjustment outcome measures: sex, age, overweight/obesity, and vitamin A intake.

* Adequate vitamin A levels: retinol ≥ 30 µg/dL (comparison group).

‡ T₁: 148.8 µg/day.

Vitamin A intake ≥ T₁ (comparison group).

in children with overweight/obesity were mildly higher than in normal weight children, although no association with VAD was observed.

Our findings evidence the magnitude of VAD in preschoolers, a problem that has been scarcely studied in our region. However, this study has limitations. First of all, our findings are only representative of the children seen in the public health system, whose families receive social assistance, and may not be extrapolated to the general population from the outskirts of the city of La Plata. Secondly, the 24-hour recall interview method to study food consumption also has certain limitations, although it is adequate to estimate the average population intake, even if used only once.³² Finally, since this is a cross-sectional study, it only provides scarce evidence of causality.

Based on the findings, and considering that VAD in children is associated with respiratory and diarrheal diseases and with an increase in their frequency, severity, and mortality,³³ it is necessary to strengthen health interventions to allow the systematic implementation of prevention measures, mostly focused on nutritional education. Although our findings may not be generalized to the entire population, they provide an important piece of evidence for planning public policies.

In order to reduce VAD, besides prevention strategies such as food fortification or supplementation, it is necessary to consider the risk factors for it.

CONCLUSION

The prevalence of VAD (24.3 %) is a major public health problem in this population. VAD-associated factors were male sex and a low vitamin A intake. ■

Acknowledgments

The authors would like to thank the health team of each center who helped with children assessment, parents and caregivers, and children for participating in this study.

REFERENCES

- World Health Organization. Global prevalence of vitamin A deficiency in populations at risk 1995–2005. WHO global database on vitamin A deficiency. Geneva: WHO; 2009. [Accessed on: August 6, 2018]. Available at: whqlibdoc.who.int/publications/2009/9789241598019_eng.pdf.
- West KP Jr. Extent of vitamin A deficiency among preschool children and women of reproductive age. *J Nutr* 2002; 132(Suppl 9):S2857-66.
- McLaren DS, Kraemer K. Xerophthalmia. *World Rev Nutr Diet* 2012; 103:65-75.
- Hanson C, Lyden E, Abresch C, Anderson-Berry A. Serum retinol concentrations, race, and socioeconomic status in women of childbearing age in the United States. *Nutrients* 2016; 8(8):e508.
- Abeyá Gilardon EO. Una evaluación crítica de los programas alimentarios en Argentina. *Salud Colect* 2016; 12(4):589-604.
- Durán P, Mangialavori G, Biglieri A, et al. Estudio descriptivo de la situación nutricional en niños de 6-72 meses de la República Argentina. Resultados de la Encuesta Nacional de Nutrición y Salud. *Arch Argent Pediatr* 2009; 107(5):397-404.
- González HF, Orden B, Disalvo L, et al. Intervención integral en gestión y armonización de programas alimentarios para mejorar el estado nutricional de la población. [Accessed on: August 6, 2018]. Available at: <https://es.scribd.com/doc/52592745/Programas-Alimentarios>.
- Comisión de Vitaminas de la Sociedad Española de Química Clínica (SEQC). Procedimiento recomendado para la determinación de retinol en suero o plasma. *Quím Clín* 1998; 17(1):38-42.
- Sommer A, Davidson FR, Annecy A. Assessment and control of vitamin A deficiency: The Annecy Accords. *J Nutr* 2002; 132(Suppl 9):S2845-50.
- Comité Nacional de Crecimiento y Desarrollo. Guías para la Evaluación del Crecimiento. 2.a ed. Buenos Aires: Sociedad Argentina de Pediatría; 2001.
- De Onis M, Onyango AW, Borghi E, et al. Comparison of the World Health Organization (WHO) Child Growth Standards and the National Center for Health Statistics/WHO International Growth Reference: Implications for child health programmes. *Public Health Nutr* 2006; 9(7):942-7.
- Gibson RS. Principles of nutritional assessment. 2nd ed. New York: Oxford University Press; 2005.
- Vázquez MB, Witriw AM. Modelos visuales de alimentos y tablas de relación peso/volumen. Buenos Aires: Edición del autor; 1997.
- USDA. Food Search for Windows, Version 1.0, Database version SR17. [Accessed on: August 6, 2018]. Available at: <http://www.access-pro.de/blog-USDA-National-Nutrient-Database-Food-Search-for-Windows.php>.
- World Health Organization. Indicators for assessing vitamin A deficiency and their application in monitoring and evaluation intervention programmes. Geneva: WHO; 1996. [Accessed on: August 6, 2018]. Available at: whqlibdoc.who.int/hq/1996/WHO_NUT_96.10.pdf.
- Cediel G, Olivares M, Brito A, et al. Interpretation of serum retinol data from Latin America and the Caribbean. *Food Nutr Bull*. 2015; 36(2 Suppl):S98-108.
- Martínez-Torres J, Meneses-Echávez JF, Ramírez-Vélez R. Prevalencia de deficiencia subclínica de vitamina A y factores sociodemográficos asociados en niños de 12-59 meses de edad en Colombia. *Endocrinol Nutr* 2014; 261(9):460-6.
- Saraiva BC, Soares MC, Santos LC, et al. Iron deficiency and anemia are associated with low retinol levels in children aged 1 to 5 years. *J Pediatr (Rio J)* 2014; 90(6):593-9.
- Kurihayashi AY, Augusto RA, Escaldelai FM, Martini LA. Estado nutricional de vitaminas A e D em crianças participantes de programa de suplementação alimentar. *Cad Saúde Pública* 2015; 31(3):531-42.
- Novaes TG, Gomes AT, Silveira KC, et al. Prevalence and factors associated to vitamin A deficiency in children attending public day care centers in the Southwest of Bahia. *Rev Bras Saude Mater Infant* 2016; 16(3):337-44.
- Villalpando S, Cruz V de L, Shamah-Levy T, et al. Nutritional status of iron, vitamin B12, folate, retinol and anemia in children 1 to 11 years old: Results of the Ensanut 2012.

- Salud Pública Mex* 2015; 57(5):372-84.
22. Varea A, Malpeli A, Etchegoyen G, et al. Short-term evaluation of the impact of a food program on the micronutrient nutritional status of Argentinean children under the age of six. *Biol Trace Elem Res* 2011; 143(3):1337-48.
23. Krause VM, Delisle H, Solomons NW. Fortified foods contribute one half of recommended vitamin A intake in poor urban Guatemalan toddlers. *J Nutr* 1998; 128(5):860-4.
24. Tariku A, Fekadu A, Ferede AT, et al. Vitamin-A deficiency and its determinants among preschool children: a community based cross-sectional study in Ethiopia. *BMC Res Notes* 2016; 9:323.
25. Ferraz IS, Daneluzzi JC, Vannucchi H. Vitamin A deficiency in children aged 6 to 24 months in São Paulo State, Brazil. *Nutr Res* 2000; 20(6):757-68.
26. Nestel P, Melara A, Rosado J, Mora J. Vitamin A deficiency and anemia among children 12-71 months old in Honduras. *Rev Panam Salud Pública* 1999; 6(1):34-43.
27. Martins MC, Santos L, Assis A. Prevalência da hipovitaminose A em pré-escolares no Estado de Sergipe, 1998. *Rev Saúde Pública* 2004; 38(4):537-42.
28. Peng P, Wei X, Liang X, et al. Effect of dietary vitamin A intake on plasma vitamin A concentration in preschool children of Banan district, Chongqing, China. *Beijing Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban* 2014; 46(3):366-72.
29. Ribeiro-Silva RC, Nunes IL, Assis AM. Prevalence and factors associated with vitamin A deficiency in children and adolescents. *J Pediatr (Rio J)*. 2014; 90(5):486-92.
30. Sarni RO, Souza FI, Ramalho RA, et al. Serum retinol and total carotene concentrations in obese pre-school children. *Med Sci Monit* 2005; 11(11):CR510-4.
31. Wei X, Peng R, Cao J, et al. Serum vitamin A status is associated with obesity and the metabolic syndrome among school-age children in Chongqing, China. *Asia Pac J Clin Nutr* 2016; 25(3):563-70.
32. Willett W. *Nutritional Epidemiology*. New York: Oxford University Press, 1990.
33. Stevens GA, Bennett JE, Hennocq Q, et al. Trends and mortality effects of vitamin A deficiency in children in 138 low-income and middle-income countries between 1991 and 2013: a pooled analysis of population-based surveys. *Lancet Glob Health* 2015; 3(9):e528-36.

Efectos de las prácticas alimentarias durante la lactancia y de las características maternas en la obesidad infantil

Effects of infant feeding practices and maternal characteristics on early childhood obesity

Profesor ayudante Cuneyt Ardic^a, Auxiliar de investigación Oguzer Usta^a,
Auxiliar de investigación Esma Omar^a, Auxiliar de investigación Cihangir Yıldız^a y
Auxiliar de investigación Erdem Memis^a

RESUMEN

Introducción. La obesidad infantil es un problema de salud grave en los niños e implica un riesgo posterior de obesidad.

Objetivo. El objetivo fue determinar el efecto de la alimentación (tiempo de lactancia materna, de lactancia materna exclusiva, lactancia artificial nocturna) y de las características maternas (aumento de peso durante el embarazo, IMC, situación socioeconómica) en el sobrepeso y la obesidad en niños hasta 36 meses.

Población y métodos. Se incorporaron al estudio bebés nacidos en Rize (Turquía) entre el 1 de noviembre de 2013 y el 30 de septiembre de 2014, con pesos al nacer entre 2500 g y 4500 g. En tres años, se hicieron 11 entrevistas con las madres. Los niños se asignaron a dos grupos para evaluar la relación entre la obesidad o el sobrepeso y las prácticas alimentarias.

Resultados. Se incluyeron 294 niños sanos. El peso medio de los bebés a los 36 meses fue 14,6 kg; 6 (2 %) tenían sobrepeso; 20 (7 %) eran obesos y 268 (91 %) tenían peso normal. De ellos, 82 (21 %) habían recibido exclusivamente leche materna durante menos de seis meses y 212 (55 %) solo leche materna durante seis meses o más. El sobrepeso y la obesidad fueron menos frecuentes entre los niños que recibieron exclusivamente leche materna durante al menos seis meses ($p < 0,05$).

Conclusión. El tiempo de lactancia materna exclusiva y la obesidad materna tienen un efecto importante en el sobrepeso y la obesidad infantiles.

Palabras clave: Obesidad, sobrepeso, lactancia materna, índice de masa corporal, niño.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2019.26>

Texto completo en inglés:

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2019.eng.26>

a. Recep Tayyip
Erdoğan University,
Facultad de
Medicina,
Departamento de
Medicina General.
Rize, Turquía.

Correspondencia:
Prof. Cuneyt Ardic:
drcuneytardic@hotmail.com

Financiamiento:
Ninguno.

Conflicto de intereses:
Ninguno que declarar.

Recibido: 18-3-2018
Aceptado: 15-8-2018

Publicado Primero
en Internet: 7-12-2018

INTRODUCCIÓN

La obesidad infantil ha aumentado a una velocidad alarmante en los últimos 10 años. La Organización Mundial de la Salud (OMS) calcula que, en la actualidad, hay 42 millones de niños menores de 5 años obesos.¹

La obesidad infantil es un problema de salud que requiere atención porque luego continúa como obesidad adulta en etapas posteriores de la vida, se convierte en causa de aumentos drásticos en la morbilidad debida a complicaciones y, sobre todo, porque, en la mayoría de los casos, es prevenible.^{2,3} El riesgo de desarrollar diabetes mellitus tipo 2 (DMT2) y enfermedades cardiovasculares, incluida la cardiopatía coronaria, que está asociada con una muerte temprana, es más elevado en niños y adolescentes obesos.^{4,5}

La primera infancia es una etapa importante de la vida en la que puede prevenirse el sobrepeso, por lo que crece la necesidad de investigar en este grupo etario. Son muchas las variables que pueden contribuir a la obesidad infantil, entre ellas, factores conductuales, genéticos y ambientales. La investigación muestra que los factores prenatales y de los primeros años de vida, como el índice de masa corporal (IMC) de la madre, que la madre fume, el aumento de peso en la gestación y la diabetes gestacional están relacionados con la obesidad en la primera infancia.⁶

Es bien sabido que la lactancia materna genera una reducción en las tasas de morbilidad en

Cómo citar: Ardic C, Usta O, Omar E, Yıldız C, et al.
Efectos de las prácticas alimentarias durante la lactancia
y de las características maternas en la obesidad infantil.
Arch Argent Pediatr 2019;117(1):26-33.

los bebés, permite su óptimo crecimiento y desarrollo, y ofrece beneficios financieros a los padres y al país.⁷ La Organización Mundial de la Salud y UNICEF recomiendan alimentar a los bebés exclusivamente con leche materna durante sus primeros 6 meses de vida, y comenzar a darles alimentación complementaria en el séptimo mes.⁸ Varios estudios indican que la lactancia materna tiene un efecto protector contra el aumento mórbido de peso en la infancia.^{9,10} Existen varios mecanismos a través de los cuales la lactancia materna puede relacionarse con el sobrepeso y la obesidad infantiles, entre ellos, la influencia de la constitución hormonal de la leche materna en comparación con la de fórmula y la influencia de la lactancia materna en el aumento rápido de peso en la infancia.¹¹

La Organización Mundial de la Salud (OMS) y la Academia Americana de Pediatría (AAP) determinaron que el momento adecuado para incorporar alimentación complementaria es a los 6 meses.¹² Los estudios muestran que el momento en que se incorporan alimentos complementarios influye en la obesidad infantil.¹³⁻¹⁵ En algunos estudios, se especula que la razón para esto es el hecho de que cuando los niños se alimentan con leche materna tienen oportunidad de determinar por sí mismos cuánto consumir, mientras que, cuando se les da leche de fórmula o alimentos complementarios, los bebés no pueden darse cuenta de cuándo están realmente satisfechos.¹⁶

Otro problema que podría ser causa de obesidad en la primera infancia es que por las noches se alimente a los bebés con mamadera. Los pocos estudios que analizaron este tema llegaron a la conclusión de que los niños que se van a dormir con una mamadera en las manos desarrollan sobrepeso u obesidad en la primera infancia.^{11,17}

Estas causas, al igual que otras prácticas de alimentación saludable para los bebés, son posibles motivos de intervención para ayudar a reducir el riesgo de desarrollar obesidad en la primera infancia. Hasta donde sabemos, nuestro estudio es el primero en analizar el sobrepeso y la obesidad en la primera infancia en Turquía, y nuestro objetivo es determinar el efecto de la alimentación (tiempo de lactancia materna, tiempo de lactancia materna exclusiva, casos de lactancia artificial durante la noche) y de las características maternas (aumento de peso durante el embarazo, IMC, situación socioeconómica) en el sobrepeso y la obesidad infantiles en los niños hasta 36 meses.

MATERIALES Y MÉTODOS

Fuentes de datos

Participaron en nuestro estudio de cohorte prospectivo bebés que nacieron en la provincia de Rize entre el 1 de noviembre de 2013 y el 30 de septiembre de 2014, y sus madres. Los pacientes incluidos en nuestro estudio tenían historias clínicas en el centro de salud familiar de Rize e hicieron sus consultas de seguimiento en el mismo centro de salud.

Los mismos médicos de familia examinaron a las madres durante sus embarazos y, del mismo modo, también los bebés fueron examinados periódicamente por los mismos médicos de familia hasta que cumplieron los 36 meses. El estudio continuó hasta que todos los bebés cumplieron los 36 meses de edad. Los médicos de familia que participaron en este estudio examinaron a estos bebés, a quienes ya habían atendido en sus meses 1, 3, 7, 9, 12, 18, 24, 30 y 36 de vida en los centros de salud de familia, de acuerdo con los protocolos del Ministerio de Salud turco, y para los que habían registrado su estatura, peso, perímetro cefálico e IMC.

Criterios de inclusión

Se incluyeron en el estudio aquellos bebés cuyo peso al nacer había estado comprendido entre 2500 g y 4500 g. Se excluyeron los bebés nacidos con un peso inferior a 2500 g, dado que los niños con un peso extremadamente bajo al nacer pueden seguir trayectorias de estatura y peso muy diferentes de los de los bebés con peso normal al nacer,¹⁸ y también se excluyeron los bebés nacidos con un peso superior a 4500 g.

Criterios de exclusión

- No se incorporaron al estudio bebés con cardiopatías congénitas, deficiencia congénita del sistema inmunitario, síndrome de absorción deficiente y diagnóstico de fenilcetonuria, dado que estas afecciones podrían afectar los percentilos de peso y estatura de los bebés.
- Fue criterio de eliminación la falta de controles periódicos hasta los 36 meses de edad.

Procedimiento ético

El comité de ética de la facultad de medicina de la universidad Recep Tayyip Erdoğan University otorgó la autorización para este estudio. Además, se obtuvieron los respectivos consentimientos informados de las madres durante el embarazo.

Medición del peso

Para medir el peso de los bebés se usaron balanzas con una sensibilidad de 0,01 kg. Antes de pesar a los bebés, se les quitaron las prendas de vestir y los pañales, y el peso se registró mientras no se movían. Para medir la estatura de los niños de más de 2 años se les quitó el calzado, y se los pesó en ropa interior o con prendas livianas, sin calzado.

A fin de clasificar el peso de los niños en una de las tres categorías más comúnmente usadas, se utilizaron los cuadros de crecimiento de referencia de los CDC para el año 2000.^{19,20} Los niños con percentilos inferiores a 85 se clasificaron como con un peso saludable. Los niños cuyos percentilos de masa corporal estuvieron comprendidos entre 85 y 94 se consideraron con sobrepeso, mientras que los niños con percentilos de 95 o más se clasificaron como obesos.

Características maternas

Los médicos de familia recogieron los formularios de control del embarazo de todas las madres que participaron en el estudio al menos cuatro veces, y por lo menos una vez por trimestre. Se registraron el peso de las madres antes del embarazo, y su peso y estatura durante el último trimestre, y luego se calculó su aumento total de peso durante el embarazo. Además, cuando los niños cumplieron los tres años, se volvió a medir el peso y la estatura de todas las madres y se calculó su IMC.

Se excluyó del estudio a las madres que, por el motivo que fuere, no habían concurrido periódicamente a las consultas de seguimiento del embarazo, a las que tenían embarazos múltiples y a aquellas a las que se les diagnosticó alguna enfermedad crónica.

En la primera consulta de seguimiento después del nacimiento, se determinó el nivel educativo de las madres y se las separó en dos grupos, según tuvieran estudios primarios o estudios secundarios completos/títulos superiores. Se calculó el nivel de ingresos mensuales de las familias como el total de ganancias de las personas del grupo familiar que trabajan. Se preguntó sobre esta situación a las familias en el momento del nacimiento, cuando el bebé alcanzó su primer año, a los 2 años y a los 3 años, y se calculó el promedio de estos valores. En función de los valores obtenidos, se clasificó a las familias en tres grupos: de ingresos mensuales inferiores a 1000 dólares, de 1000 a 2000 dólares mensuales, y de más de 2000 dólares mensuales.

Lactancia materna e incorporación de alimentos sólidos

En cada una de las entrevistas que hicimos a las madres que participaron en el estudio (en los meses 1, 3, 7, 9, 12, 18, 24 y 34 de los bebés), les preguntamos si estaban amamantando, si les daban a sus bebés alimentos complementarios (leche de fórmula o alimentos sólidos) y, si les estaban dando alimentos sólidos, en qué momento habían comenzado a hacerlo. Y registramos sus respuestas. Dada la recomendación de la Academia Americana de Pediatría (*American Academy of Pediatrics*) de alimentar a los bebés exclusivamente con leche materna durante 6 meses,¹² focalizamos nuestro análisis en la alimentación que consistió predominantemente en lactancia materna hasta los 6 meses. En el análisis, “predominantemente lactancia materna” fue la categoría de referencia.

Otra pregunta acerca de la alimentación de los bebés se refirió a si los niños recibían leche de vaca o leche de fórmula antes de ir a dormir. En función de la respuesta de las madres, preguntamos hasta qué mes de edad los niños iban a dormir con la mamadera. Entonces separamos a los niños en dos grupos: los que recibieron lactancia artificial menos de 24 meses y los que recibieron lactancia artificial durante más de 24 meses.

Análisis estadístico

El análisis estadístico se llevó a cabo con el programa R. Utilizamos análisis descriptivo para examinar las características demográficas de los niños entre 2 y 3 años. Para analizar la relación entre la obesidad del niño y otras características, utilizamos la prueba χ^2 .

La relación existente entre el consumo de leche y la alimentación complementaria a la noche y tener un sobrepeso extremo o ser obeso a los 3 años de edad se examinó mediante el índice de probabilidad relativa a partir del logaritmo de una regresión binomial. Las posibles covariables en el modelo fueron el consumo total de leche materna, el consumo de leche a la noche, y el consumo de alimentos complementarios. Las covariables se incluyeron en el modelo final para comparar la relación entre el consumo de leche y alimentos complementarios a la noche y tener un sobrepeso extremo o estar obeso a la edad de 3 años, e incluyeron la edad de la madre, su IMC, el aumento de peso durante el embarazo, la situación socioeconómica, el sexo del bebé y su peso al nacer. Aceptamos un valor de $p < 0,05$ como estadísticamente significativo.

RESULTADOS

Nuestro estudio se inició con 364 bebés pero, después de aplicar los criterios de exclusión, lo completamos con 294 niños (*Figura 1*).

De los 294 bebés incluidos en el estudio, 164 eran niños y 130 eran niñas. El peso de nacimiento promedio de los bebés fue 3640 g y, a los 36 meses, de 14 600 g. Seis (2 %) de los bebés tenían sobrepeso; 20 (7 %) eran obesos y 269 (91 %) tenían un peso aceptable. La edad promedio de las madres que participaron en el estudio fue de 28,7 años y su IMC promedio, de 26,7 kg/m². De las madres, 132 (45 %) tenían un peso aceptable; 107 (36 %) tenían sobrepeso y 55 (19 %) eran obesas. Las demás características sociodemográficas de las madres y los bebés que participaron en el estudio se presentan en la *Tabla 1*.

En la *Tabla 2*, se muestra la relación entre la alimentación que recibieron los niños (exclusivamente lactancia materna, momento en que se introducen los alimentos sólidos, tiempo que recibe lactancia artificial), el IMC de las madres y el peso de los bebés a los 3 años de edad. El sobrepeso y la obesidad fueron menos frecuentes entre los niños que recibieron exclusivamente leche materna durante al menos seis meses ($p < 0,05$). Por otro lado, existe una relación entre la obesidad de la madre y el sobrepeso o la obesidad del niño a los 36 meses de edad ($p < 0,05$). No encontramos ninguna relación entre el consumo total de leche materna a la noche y el sobrepeso o la obesidad del niño a los 36 meses de edad ni entre el período total en que el bebé recibió leche materna y la obesidad en la primera infancia ($p > 0,05$).

En la *Tabla 3* se presentan los resultados del análisis del logaritmo de la regresión binomial. Con los correspondientes ajustes para la edad de la madre, el aumento de peso durante el embarazo, el nivel de educación, el sexo del bebé y los ingresos mensuales, para cuando los bebés cumplieron los 36 meses, el sobrepeso y la obesidad fueron menos frecuentes entre los niños que recibieron exclusivamente leche materna durante al menos 6 meses que en los que solo recibieron leche materna durante un período inferior a 6 meses (*Odds ratio* ajustado: 3,32; intervalo de confianza [IC] del 95 %: 0,41-3,64).

DISCUSIÓN

Los resultados de nuestro estudio confirman la relación entre la forma de alimentación que reciben los niños en los primeros años de vida (el tiempo que reciben leche materna, el

momento en que se incorporan los alimentos complementarios) y el desarrollo de sobrepeso y obesidad hasta los 3 años de edad. Ya sea que se la informe como diferencias en las tasas de prevalencia o como odds ratio, existe una relación positiva entre posponer la incorporación de alimentos complementarios y reducir el tiempo en el que reciben leche a la noche, y el desarrollo de sobrepeso y obesidad en la primera infancia.

TABLA 1. Características perinatales, antecedentes de lactancia materna y peso de los niños a los 3 años de edad

Característica (n = 294)	% (n)
Sexo	
Niños	55,7 (164)
Niñas	44,2 (130)
Consumo de tabaco por parte de las madres	
Sí	5,7 (17)
No	94,2 (277)
Edad de la madre (años)	
≥ 35	34,3 (101)
30-34	33,3 (98)
25-29	23,1 (68)
20-24	9,1 (27)
IMC de la madre	
Normal (IMC 18,5–24,9)	44,9 (132)
Sobrepeso (IMC 25-29,9)	36,4 (107)
Obesidad (IMC > 30)	18,7 (55)
Aumento de peso en la gestación	
> 12 kg	50,4 (148)
≤ 12 kg	49,6 (146)
Peso al nacer	
≥ 2500 g, < 4000 g	89,12 (262)
≥ 4000 g, < 4500 g	10,88 (32)
Va a dormir con mamadera	
≤ 24 meses	35,3 (104)
> 24 meses	64,6 (190)
Tiempo de lactancia materna	
≤ 18 meses	50,3 (148)
> 18 meses	49,6 (146)
Tiempo de lactancia materna exclusiva	
< 6 meses	27,8 (82)
≥ 6 meses	72,1 (212)
Hermanos	
Sí	69,5 (203)
No	30,5 (91)
Ingresos mensuales	
≤ \$1000	42,8 (126)
> \$1000, ≤ \$2000	41,1 (122)
> \$2000	15,9 (47)
IMC a los 36 meses	
Normal	91 (268)
Sobrepeso+obesidad	8,8 (26)
Nivel de educación de la madre	
Estudios primarios	55,8 (160)
Estudios secundarios y superiores	44,2 (134)

TABLA 2. Características perinatales, antecedentes de lactancia materna por peso actual de los niños a los 3 años de edad

	(n = 294)	Normal % (n)	Sobrepeso+obesidad % (n)	Valor p *
Sexo				0,30
Niños	164	89,6 (147)	10,4 (17)	
Niñas	130	93,1 (121)	6,9 (9)	
Peso al nacer				<0,001
≥ 2500 g, < 4000 g	262	93,5 (245)	6,5 (17)	
≥ 4000 g, ≤ 4500 g	32	71,9 (23)	28,1 (9)	
Tiempo de lactancia materna				0,95
≤ 18 meses	148	91,3 (135)	8,7 (13)	
> 18 meses	146	91,1 (133)	8,9 (13)	
Tiempo de lactancia materna exclusiva				0,02
< 6 meses	82	85,4 (70)	14,6 (12)	
≥ 6 meses	212	93,4 (198)	6,6 (14)	
Tiempo en el que va a dormir con mamadera				0,53
< 24 meses	130	92,3 (120)	7,7 (10)	
≥ 24 meses	164	90,2 (148)	9,8 (16)	
IMC de la madre				0,048
Normal	132	94,7 (125)	5,3 (7)	
Sobrepeso+obesidad	162	88,3 (143)	11,7 (19)	
Aumento de peso en la gestación				0,68
≤ 12 kg	146	91,8 (135)	8,2 (12)	
> 12 kg	148	90,5 (133)	9,5 (14)	
Ingresos mensuales				0,85
≤ \$1000	126	91,3 (115)	8,7 (11)	
> \$1000, ≤ \$2000	121	91,7 (111)	8,3 (10)	
> \$2000	47	89,4 (42)	10,6 (5)	
Nivel educativo de la madre				0,54
Estudios primarios	164	92,0 (151)	8,0 (13)	
Estudios secundarios y superiores	130	90,0 (117)	10,0 (13)	

* $p < 0,05$: la significancia estadística se determinó mediante la prueba χ^2 .

TABLA 3. Tasas de prevalencia crudas y ajustadas de sobrepeso u obesidad infantil a los 36 meses para determinadas características

OR	IC del 95 %	ORA	IC del 95 %
Tiempo de lactancia materna			
≤ 18 meses	1 [Ref.]		1 [Ref.]
> 18 meses	1,01	[0,44–2,23]	1,02 [0,44–2,40]
Tiempo en el que va a dormir con mamadera			
< 24 meses	1 [Ref.]	1 [Ref.]	
≥ 24 meses	1,29	[0,56–2,96]	1,27 [0,53–3,12]
Tiempo de lactancia materna exclusiva			
< 6 meses	2,42*	[1,07–5,49]	3,32* [0,41–3,64]
≥ 6 meses	1 [Ref.]		1 [Ref.]
IMC de la madre			
Normal	1 [Ref.]		1 [Ref.]
Sobrepeso+obesidad	2,37*	[0,96–5,83]	1,35 [0,88–3,98]

Odds ratios ajustados para la educación materna, la edad de la madre, el ingreso mensual, el peso del niño al nacer y el sexo, y el aumento de peso en la gestación.

*: $p < 0,05$

IC: intervalo de confianza; OR: odds ratio, ORA: odds ratio ajustado; IMC: índice de masa corporal.

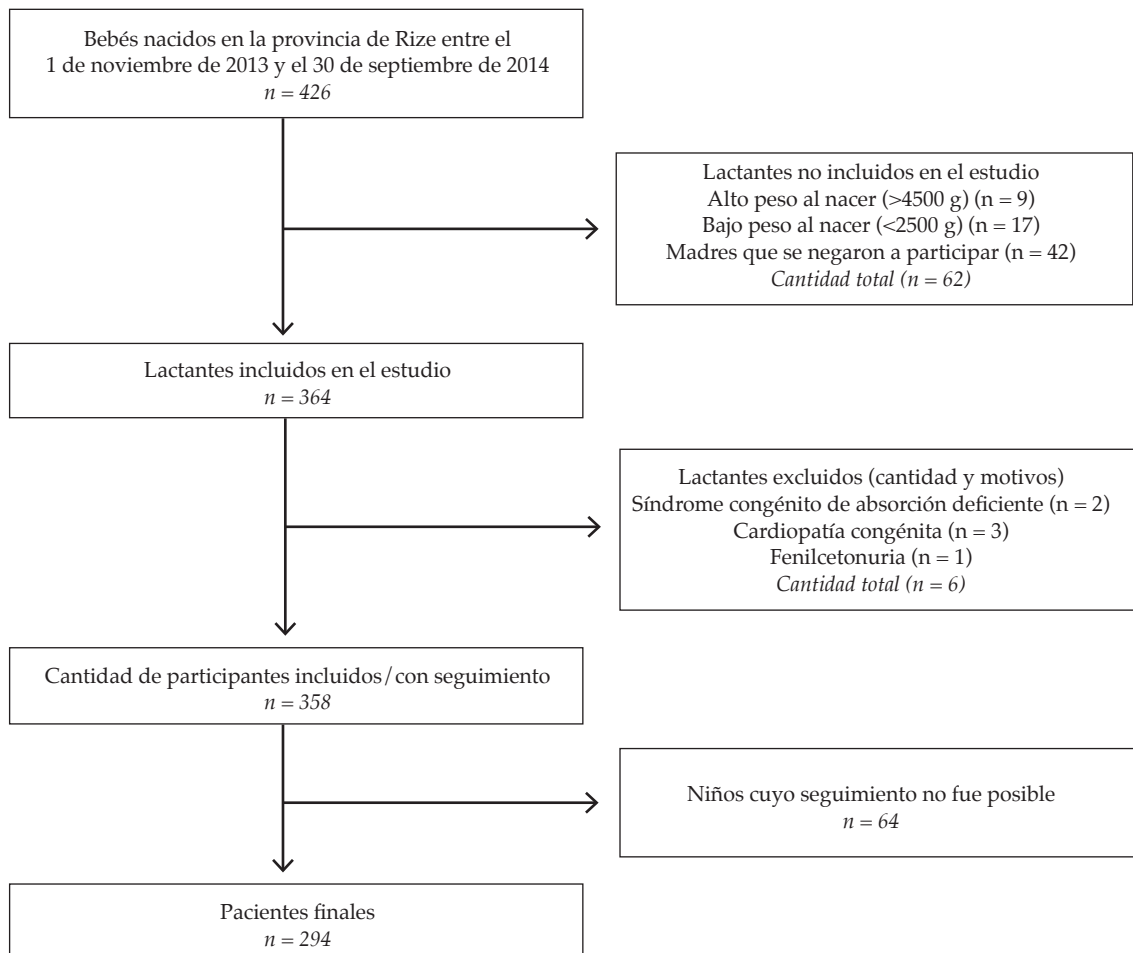
Este análisis podría ser una guía para coordinar programas para la prevención de la obesidad infantil.

Si bien hay en la bibliografía estudios que abordan la importancia de la lactancia materna en la prevención de la obesidad infantil,²¹⁻²³ aún no está claro cuál es el mecanismo. Una posible explicación para el impacto positivo de la leche materna podría ser que el amamantamiento podría contribuir a la capacidad de los niños a controlar su consumo de alimentos y a su sentido de saciedad.¹⁶ Por el contrario, los niños que recibieron lactancia artificial en su primera infancia, podrían no ser capaces de incrementar su control de la saciedad y, en consecuencia, tendrían una tendencia a aumentar de peso.²⁴ Por otro lado, los niños que comienzan a recibir alimentos complementarios antes de alcanzar los 6 meses de edad reciben alimentos con alto

contenido calórico y, por lo tanto, podrían tender a aumentar de peso durante la primera infancia.¹¹ Los hábitos alimentarios que se inician en la primera infancia podrían convertirse en permanentes e implicar luego un riesgo para la salud.

En un estudio que llevaron a cabo Brophy y col.²⁵ en 2009, se observó que los niños que habían recibido alimentos sólidos antes de que alcanzaran los 3 meses de edad tienden a sufrir una obesidad mayor a los 5 años. Del mismo modo, en un estudio que llevaron a cabo Huh y col.¹³ en 2011, se observó que la administración de alimentos sólidos antes de que los niños alcanzaran los 4 meses de edad resultaba en el desarrollo de obesidad a los 3 años. Nuestro estudio también mostró que, de acuerdo con las mediciones del IMC realizadas a los 3 años de edad, los niños que habían recibido alimentación

FIGURA 1. Diagrama de flujo para la selección de los participantes



complementaria antes de los 6 meses tendían a la obesidad o al sobrepeso.

En un estudio llevado a cabo por Gillman M.W. y col.,²⁶ se encontró una relación negativa entre el tiempo total de lactancia materna y la obesidad infantil. Más aún, en un estudio realizado por De Jesus y col.,²² se encontró que el riesgo de obesidad durante el primer año de la infancia disminuía entre los niños que eran alimentados exclusivamente con leche materna durante sus primeros 4 meses de vida. Nosotros también encontramos que el tiempo de alimentación con leche materna exclusivamente se relaciona negativamente con el riesgo de desarrollar obesidad. Esto podría deberse al hecho de que, una vez incorporada la alimentación complementaria, la cantidad de leche materna consumida disminuye y la ingesta calórica total aumenta.

Otro hallazgo importante de nuestro estudio fue que existe una relación entre la obesidad de la madre y la obesidad o el sobrepeso del niño en la primera infancia. El resultado coincide con el de estudios anteriores. En el estudio que llevaron a cabo Whitaker y col., por ejemplo, se determinó que la obesidad infantil a los 2 años era más frecuente entre los niños cuyas madres eran obesas que en los niños cuyas madres no lo eran.²⁷ También nuestro estudio mostró que los niños cuyas madres eran obesas tendían a ser más obesos a los 3 años que los niños cuyas madres no eran obesas ($p < 0,05$). El motivo puede ser el efecto de la genética en la obesidad y el efecto de los hábitos alimentarios de los padres en los hábitos alimentarios de los niños.

Además, la investigación ha demostrado que la lactancia artificial y poner al niño a dormir con una mamadera están asociados con el sobrepeso o la obesidad infantil.²⁸ Brown A. y col. realizaron un estudio en el que hallaron que la lactancia artificial hace que los bebés cambien sus hábitos de alimentación y aumenten su ingesta de calorías. En nuestro estudio, también encontramos que los niños que se iban a la cama con la mamadera tenían una mayor tendencia a la obesidad a los 3 años de edad; sin embargo, este resultado no fue estadísticamente significativo.

Una de las fortalezas de nuestro estudio fue que observamos a los niños al menos 7 veces antes de que cumplieran los 3 años, y todas las observaciones fueron llevadas a cabo por los mismos médicos de familia. Otro factor que suma a la fortaleza de nuestro estudio es que todas las madres que participaron en él fueron observadas

por los mismos médicos de familia al menos 4 veces durante su embarazo. Uno de los hechos que evitan cualquier mala interpretación es que las preguntas sobre los hábitos alimentarios de los bebés se hicieron a las madres en cada reunión frente a frente.

Puede considerarse una limitación el hecho de que no preguntamos cuál era la composición nutritiva de los alimentos administrados a los bebés en la mamadera y no determinamos los valores nutricionales.

CONCLUSIONES

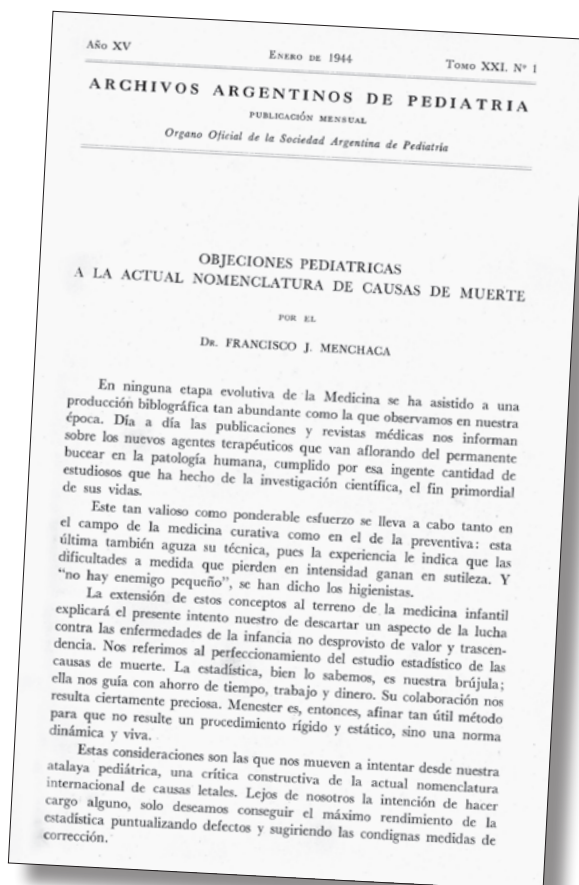
Nuestra conclusión fue que las variables relacionadas con los hábitos alimentarios de los bebés son particularmente importantes durante la primera infancia, y que el tiempo en que los bebés reciben exclusivamente leche materna, el momento en que se incorporan alimentos sólidos y los valores de IMC de la madre afectan el sobrepeso y la obesidad en la primera infancia. Deberán tomarse las medidas necesarias en este aspecto, dado que, según se prevé, es probable que la obesidad de la primera infancia continúe en las etapas siguientes de la vida de los niños. ■

REFERENCIAS

1. World Health Organization. Obesity and overweight. [Accessed on: august 16, 2018]. Available at: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/>
2. Biro FM, Wien M. Childhood obesity and adult morbidities. *Am J Clin Nutr.* 2010; 91(5):1499S-1505S.
3. Singh AS, Mulder C, Twisk JWR, Van Mechelen W, et al. Tracking of childhood overweight into adulthood: A systematic review of the literature. *Obes Rev.* 2008; 9(5):474-88.
4. Park MH, Falconer C, Viner RM, Kinra S. The impact of childhood obesity on morbidity and mortality in adulthood: A systematic review. *Obes Rev.* 2012; 13(11):985-1000.
5. Juonala M, Magnussen CG, Berenson GS, Venn A, et al. Childhood Adiposity, Adult Adiposity, and Cardiovascular Risk Factors. *Obstet Gynecol Surv.* 2012; 67(3):156-8.
6. Oken E, Kleinman KP, Belfort MB, Hammit JK, et al. Associations of Gestational Weight Gain With Short- and Longer-term Maternal and Child Health Outcomes. *Am J Epidemiol.* 2009; 170(2):173-80.
7. Lauwers J, Swisher A. Counseling the Nursing Mother: a Lactation Consultant's Guide. 5th ed. Sudbury: Jones & Bartlett Learning; 2011.
8. World Health Organization. Nutrition. The World Health Organization's infant feeding recommendation. WHO. [Accessed on: august 16, 2018]. Available at: http://www.who.int/nutrition/topics/infantfeeding_recommendation/en/
9. Wijlaars LP, Johnson L, van Jaarsveld CH, Wardle J. Socioeconomic status and weight gain in early infancy. *Int J Obes (Lond).* 2011; 35(7):963-70.
10. McCrory C, Layte R. Breastfeeding and risk of overweight and obesity at nine-years of age. *Soc Sci Med.* 2012; 75(2):323-30.
11. Taveras EM, Scanlon KS, Birch L, Rifas-Shiman SL, et al. Association of Breastfeeding With Maternal Control of Infant Feeding at Age 1. *Pediatrics.* 2004; 114(5):e577-83.

12. Eidelman AI, Schanler RJ. Breastfeeding and the use of human milk. *Pediatrics*. 2012; 129(3):e827-41.
13. Huh SY, Rifas-Shiman SL, Taveras EM, Oken E, et al. Timing of Solid Food Introduction and Risk of Obesity in Preschool-Aged Children. *Pediatrics*. 2011; 127(3):e544-51.
14. Moss BG, Yeaton WH. U.S. children's preschool weight status trajectories: Patterns from 9-month, 2-year, and 4-year Early Childhood Longitudinal Study-Birth cohort data. *Am J Heal Promot*. 2012; 26(3):172-5.
15. Barrera CM, Perrine CG, Li R, Scanlon KS. Age at Introduction to Solid Foods and Child Obesity at 6 Years. *Child Obes*. 2016; 12(3):188-92.
16. Li R, Fein SB, Grummer-Strawn LM. Do Infants Fed From Bottles Lack Self-regulation of Milk Intake Compared With Directly Breastfed Infants? *Pediatrics*. 2010; 125(6):e1386-93.
17. Brown A, Lee M. Breastfeeding during the first year promotes satiety responsiveness in children aged 18-24 months. *Pediatr Obes*. 2012; 7(5):382-90.
18. Hack M, Schluchter M, Cartar L, Rahman M, et al. Growth of Very Low Birth Weight Infants to Age 20 Years. *Pediatrics*. 2003; 112(1 Pt 1):e30-8.
19. Kuczmarski RJ, Ogden CL, Grummer-Strawn LM, Flegal KM, et al. CDC Growth Charts: United States. *Adv Data*. 2000; (314):1-27.
20. Ogden CL, Flegal KM. Changes in terminology for childhood overweight and obesity. *Natl Health Stat Report*. 2010; (25):1-5.
21. Kramer MS, Matush L, Vanilovich I, Platt RW, et al. Effects of prolonged and exclusive breastfeeding on child height, weight, adiposity, and blood pressure at age 6.5 y: Evidence from a large randomized trial. *Am J Clin Nutr*. 2007; 86(6):1717-21.
22. Jesus GM, Vieira GO, Vieira TO, Martins Cda C, et al. Determinants of overweight in children under 4 years of age. *J Pediatr (Rio J)*. 2010; 86(4):311-6.
23. Wang L, Collins C, Ratliff M, Xie B, et al. Breastfeeding Reduces Childhood Obesity Risks. *Child Obes*. 2017; 13(3):197-204.
24. Fisher JO, Birch LL, Smiciklas-Wright H, Picciano MF. Breast-feeding through the first year predicts maternal control in feeding and subsequent toddler energy intakes. *J Am Diet Assoc*. 2000; 100(6):641-6.
25. Brophy S, Cooksey R, Gravenor MB, Mistry R, et al. Risk factors for childhood obesity at age 5: Analysis of the Millennium Cohort Study. *BMC Public Health*. 2009; 9:467.
26. Gillman MW, Rifas-Shiman SL, Camargo CA Jr, Berkey CS, et al. Risk of overweight among adolescents who were breastfed as infants. *JAMA*. 2001; 285(19):2461-7.
27. Whitaker RC. Predicting Preschooler Obesity at Birth: The Role of Maternal Obesity in Early Pregnancy. *Pediatrics*. 2004; 114(1):e29-36.
28. Kimbro RT, Brooks-Gunn J, McLanahan S. Racial and ethnic differentials in overweight and obesity among 3-year-old children. *Am J Public Health*. 2007; 97(2):298-305.

Archivos hace 75 años



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

Effects of infant feeding practices and maternal characteristics on early childhood obesity

Cuneyt Ardic, Assistant Professor^a, Oguzer Usta, Research Assistant^a,
Esma Omar, Research Assistant^a, Cihangir Yıldız, Research Assistant^a and
Erdem Memis, Research Assistant^a

ABSTRACT

Introduction. Early childhood obesity is a serious health problem not only because it causes serious health problems in children, but also because it poses a risk of obesity in the later stages of life. **Objective.** The aim of our study was to determine the effect of feeding (breastfeeding times, exclusive breastfeeding times, instances of night-time bottle feeding) and maternal characteristics (weight gain during pregnancy, BMI, socioeconomic status) on childhood overweight and obesity in children up to 36 months old.

Population and methods: Babies born in the province of Rize (Turkey) between the dates of November 1, 2013 and September 30, 2014 whom birth weights between 2500gr and 4500gr participated in our prospective cohort study. The present study lasted for 3 years and 11 interviews were conducted with each mother of the infants during this period. Relationship between obesity or overweight and feeding practices evaluated into two groups according to their feeding practices.

Results. 294 healthy children were included. Mean weight of the babies at 36 months were 14.6 kilograms, 6 babies (2 %) were overweight, 20 babies (7 %) were obese, and 268 babies (91 %) were at a normal weight. 82 babies (21 %) exclusive breastfed less than six months and 212 babies (55 %) exclusive breastfed six months or more. Overweight and obesity is less frequent among children who were exclusively breastfed for at least six months ($p < 0.05$).

Conclusion. We concluded that exclusive breastfeeding time and maternal obesity have a significant effect on childhood overweight and obesity.

Key words: obesity, overweight, breastfeeding, body mass index, child

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2019.eng.26>

To cite: Ardic C, Usta O, Omar E, Yildiz C, et al. Effects of infant feeding practices and maternal characteristics on early childhood obesity. *Arch Argent Pediatr* 2019;117(1):26-33.

INTRODUCTION

Childhood obesity has been increasing at an alarming rate for the last ten years. The World Health Organization (WHO) estimates that 42 million children under the age of 5 are currently obese.¹

Childhood obesity is a health problem that requires attention because it continues as adult obesity in later stages of life, leads to serious increases in morbidity and mortality due to complications, and most importantly, it is mostly preventable.^{2,3} The risk of developing type 2 diabetes mellitus (T2DM) and cardiovascular diseases including coronary heart disease, which is associated with an early death, is higher in obese children and teenagers.^{4,5}

Early childhood is an important stage of life to prevent overweight in childhood, and there is increased need for research in this age group. Many variables including behavioral, genetic, and environmental factors can contribute to childhood obesity. Research shows that prenatal and early-life factors such as the mother's body mass index (BMI), whether the mother smokes, gestational weight gain, and gestational diabetes have an effect on early childhood obesity.⁶

It is well known that breastfeeding leads to a decrease in the morbidity and mortality rates in babies providing optimal growth and development as well as financial benefits to the parents and the country.⁷ The World Health Organization and UNICEF recommend that babies are exclusively breastfed in their first 6 months, they should be given supplementary food starting at their 7th month.⁸ Several studies indicate that breastfeeding has a protective effect against morbid

a. Recep Tayyip
Erdoğan University.
Faculty of Medicine
Department of
Family Medicine.
Rize, Turkey.

E-mail address:
Cuneyt Ardic, Prof.:
dracuneytardic@hotmail.
com

Funding:
None.

Conflict of interest:
None.

Received: 3-18-2018
Accepted: 8-15-2018

weight gain in childhood.^{9,10} Several mechanisms exist by which breastfeeding may influence childhood overweight and obesity, including the influence of the hormonal makeup of breast milk compared to formula and the influence of breastfeeding on rapid weight gain in infancy.¹¹

The World Health Organization (WHO) and the American Pediatric Association (APA) determined the time for introducing supplementary food to babies as 6 months.¹² Studies show that the timing of the introduction of supplementary food leads to childhood obesity. In obesity.¹³⁻¹⁵ In some studies, the reason for this is speculated to be the fact that when children are breastfed, they have the opportunity to determine how much to consume themselves whereas when they are fed with formula milk or supplementary food, babies cannot sense their own satiation.¹⁶

Another problem that might cause obesity in early childhood is the fact that children are fed with a bottle at nights. The few studies that examined this issue concluded that children who go to bed with a bottle in their hands experience early childhood overweight or obesity.^{11,17}

These causes, as well as other healthy feeding practices for babies, are potential reasons for intervention to help decrease the risk of developing early childhood obesity among children. As far as we know, our study was the first to examine overweight and obesity in early childhood in Turkey, and our aim was to determine the effect of feeding (breastfeeding times, exclusive breastfeeding times, instances of night-time bottle feeding) and maternal characteristics (weight gain during pregnancy, BMI, socioeconomic status) on childhood overweight and obesity in children up to 36 months old.

MATERIALS AND METHODS

Data Source

Babies born in the province of Rize between November 1, 2013 and September 30, 2014 and their mothers participated in our prospective cohort study. Patinents who included the study consist of people that have records at "Rize Family Health Center" and their follow-ups done at this center.

Mothers were examined by the same family doctors during their pregnancies, and likewise, babies were also regularly examined by the same family doctors until they all were 36 months old. The study continued until all babies reached 36 months of age. The family doctors participating

in this study examined these babies who were registered with them during their 1st, 3rd, 7th, 9th, 12th, 18th, 24th, 30th, 36th months at the family health centers in accordance with Turkish Health Ministry protocols and recorded their height, weight, head circumference, and BMI (Body Mass Index).

Inclusion criteria

Babies whom birth weights between 2500gr and 4500gr included in study. The babies who were born with a weight less than 2500 grams and more than 4500 grams because children with extremely low birth weight may follow very different height and weight growth trajectories than babies born with a normal birth weight.¹⁸

Exclusion criteria

- Babies with congenital heart disease, congenital immune system deficiency, malabsorption syndrome, and those diagnosed with phenylketonuria were also excluded because these conditions might have an effect on the weight and height percentiles of the babies.
- Elimination criterion is the lack of regular control until 36 months of age.

Ethical procedure

Ethics committee approval for this study was taken from the Ethics Committee of Recep Tayyip Erdoğan University Faculty of Medicine. In addition, informed consent forms were obtained from the mothers in their pregnancy.

Measuring Weight Status

Scales sensitive to 0.01 kg were used to measure the babies' weights. Babies' clothes and diapers, if any, were removed before the measurements were made, and their weights were recorded when they were not moving. Children who were over 2 years old removed their shoes when their height was being measured and they were weighted with underwear or light clothing and without shoes.

The CDC's 2000 reference growth charts were used to classify children's weight status into one of three commonly used categories.^{19,20} Children with percentiles less than 85 were classified as having a healthy weight status. Children whose body mass percentiles fell between 85 and 94 were considered overweight, whereas, children with percentiles at or above 95 were categorized as obese.

Maternal characteristics

Family doctors collected pregnancy-monitoring forms of all mothers participating in the study at least four times in total, at least once in each trimester. Mothers' pre-pregnancy weights were recorded, their weight and height during their last trimesters were measured, and their total weight gain during pregnancy was calculated. Moreover, the weight and height of all the mothers were measured again when the children became three years old, and their BMI was calculated.

The mothers who did not regularly attend follow-up visits for any reason in their pregnancy, those with a multiple pregnancy and those diagnosed with a chronic disease were excluded from the study.

Educational level of the mother determined at first follow-up after the birth. They are separated into two groups according to their educational level as primary school graduated and high school graduated or higher degrees. Monthly income level of the families calculated as total monthly earnings of the people in home who are working. This situation asked to families at birth, when baby is 12 months old, 24 months old and 36 months old and average of these values calculated. According to this families separated into three groups as monthly income level less than 1000 dollars, between 1000-2000 dollars and more than 2000 dollars.

Breastfeeding and Solid Food Introduction

During each interview we made with the mothers participating in the study (during the 1st, 3rd, 7th, 9th, 12th, 18th, 24th and 34th months of the babies), we asked them whether they were breastfeeding, whether they were feeding supplementary food to the babies (formula milk or solid food), and if they were feeding solid food and when they started to do so and recorded their answers. Given the American Academy of Pediatrics recommendation that infants be breastfed exclusively for 6 months¹², we focused our analysis on predominant breastfeeding to 6 months. In the analysis, predominant breastfeeding was the reference category.

Another question regarding the feeding of babies was whether children were fed cow milk or formula milk before they went to bed. We asked until what month of age children went to bed with a bottle considering the answers provided by the mothers. We separated the children into two groups as those who were bottle fed for less than

24 months and those who were bottle fed for or more than 24 months.

Statistical analysis

Statistical analysis was carried out using the software R. We used descriptive analysis to examine the demographic characteristics of children 2 and 3 years of age. Chi-square tests were used to examine the relationship the children's being obese and other characteristics.

The relationship between consuming milk and supplementary food at night and being extremely overweight or obese at the age of 3 was examined using relative possibility rate (PR) based on log-binomial regression. Potential covariates in the model were total breast milk consumption, milk consumption at night, and consuming supplementary food. Covariates were included in the final model comparing the relationship between consuming milk and supplementary food at night and being extremely overweight or obese at the age of 3. covariates included the mother's age, BMI value, weight gain during pregnancy, socioeconomic status, baby's gender, and weight at birth. We accepted $p < 0.05$ value as statistically significant.

RESULTS

Our study started with 364 babies, but after the application of the exclusion criteria, we completed the study with 294 children (*Figure 1*).

Two hundred and ninety four babies included in study and 164 of them were boys and 130 were girls. Mean birth weight of the babies was 3640 gr at birth and 14600 gr at 36 months. 6 (2 %) of the babies were overweight, 20 (7 %) of them were obese and 269 (91 %) of them were at an acceptable weight. Average age of the mothers who participated in study was 28.7 and average BMI of them was 26.7 kg/m². Moreover, 132 mothers (45 %) were at an acceptable weight, 107 mothers (36 %) were overweight, and 55 mothers (19 %) were obese. The other socio-demographic characteristics of the mothers and babies participating in the study are shown in *Table 1*.

Table 2 shows the relationship between how the children were fed (exclusively breastfed, time of introduction of solid food, duration of bottle-feeding), the mothers' BMI, and the weight of the babies at 36 months of age. Overweight and obesity is less frequent among children who were exclusively breastfed for at least six months ($p < 0.05$). Moreover, there is a relationship between the mother's being obese

and the child's being overweight or obese at 36 months of age ($p < 0.05$). We did not find any relationship between the duration of total breast milk consumption at night and the children's being overweight or obese at 36 months of age and between the total duration of breast milk consumption and childhood obesity ($p > 0.05$).

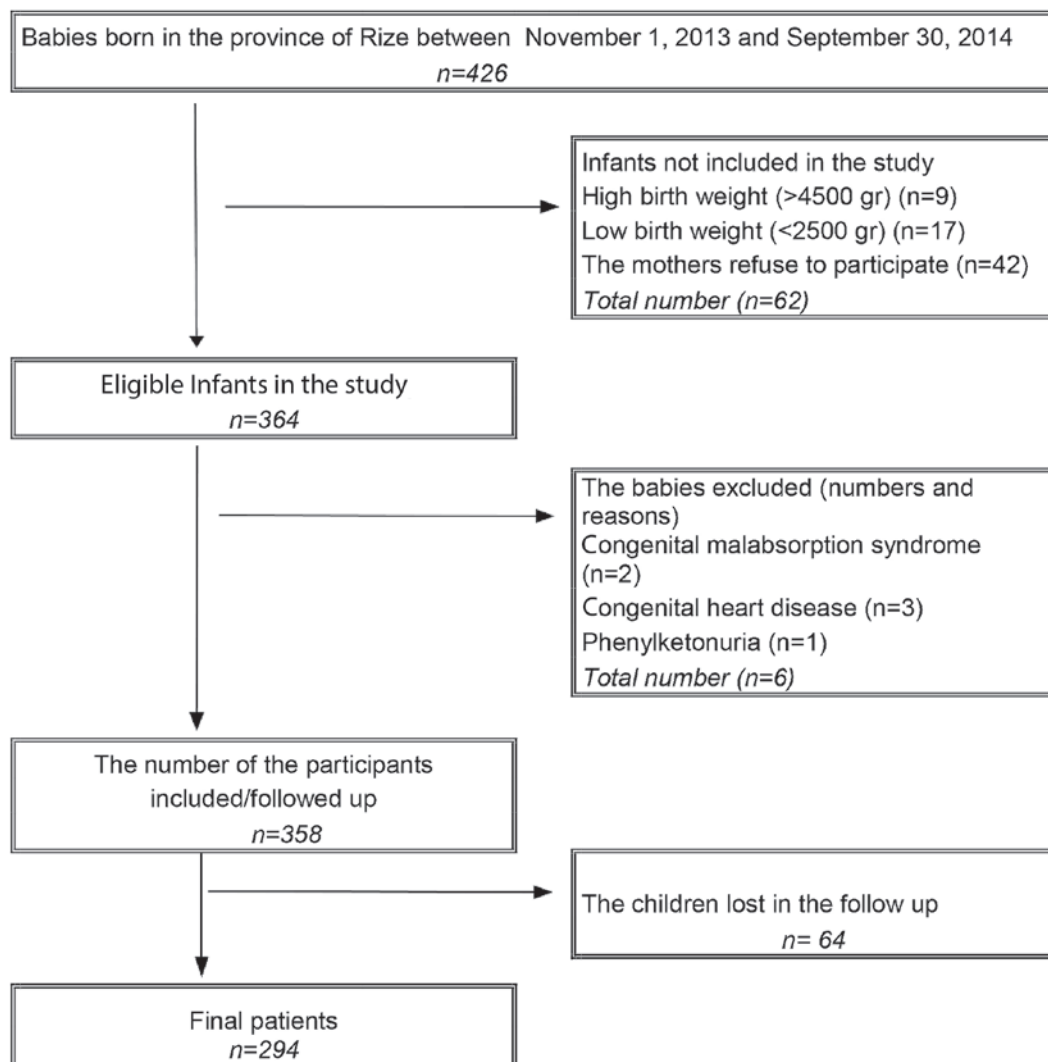
Table 3 shows the results from the log-binomial regression analysis. Overweight and obesity were less frequent among children who were exclusively breastfed at least for 6 months than those who were exclusively breastfed for less than 6 months when the children reached 36 months of age with adjustment for the mother's age, weight

gain during pregnancy, level of education, baby's gender, and monthly income (adjusted odds ratio 3.32, 95 % CI 0.41-3.64).

DISCUSSION

The results of our study support the relationship between how children are fed during the first few years of their lives (duration of consuming breast milk, the time of introduction to supplementary food) and development of overweight and obesity until the age of 3. Whether reported as differences in prevalence rates or as odds ratios, there is a positive relationship between delaying the introduction

FIGURE 1: Flow diagram for selection of participants



of supplementary food and decreasing the time of milk consumption at night, and the development of overweight and obesity in early childhood. This analysis might be a guide for obesity prevention programs for children.

Although there are studies in the literature on the importance of breast milk in preventing childhood obesity²¹⁻²³, the effective mechanism is still unclear. One possible explanation for breast milk's positive impact might be that consuming

breast milk might help to improve children's ability to control their food consumption and sense their satiation.¹⁶ On the contrary, children who were introduced to bottle-feeding in their early childhood might fail to improve their control over their satiation, and thus, have a tendency to gain weight.²⁴ On the other hand, children who start supplementary food before they reach 6 months of age are given food items with high caloric content, and they might, therefore, have a tendency to gain weight in early childhood.¹¹ The eating habits that begin in early childhood might become permanent and pose a risk to their health later.

In a study conducted by Brophy et al.²⁵ in 2009, it was observed that children who were given solid food before they reached 3 months of age tend to become more obese at the age of 5. Likewise, in a study conducted by Huh et al.¹³ in 2011, it was discovered that the introduction of supplementary food before children reached 4 months of age led to the development of obesity at the age of 3. Our study also showed that children who started supplementary food before they reached 6 months of age had a tendency to become obese or overweight in their BMI measurements at the age of 3.

A study conducted by Gillman M.W. Et al.²⁶ showed a negative relationship between the total time of breastfeeding and childhood obesity. Furthermore, a study conducted by De Jesus et al.²² discovered that the risk of obesity during the first year of infancy decreased among children who were exclusively breastfed during their first 4 months. We also found out that the duration of exclusive breastfeeding has a negative relationship with the risk of developing obesity. This might be due to the fact that once the supplementary food is introduced, the total amount of consumed breast milk decreases, and the total caloric intake increases.

Another important result of our study is that there is a relationship between the mother's obesity and early childhood obesity or overweight. This result is consistent with previous studies. For example, in the study conducted by Whitaker et al., it was determined that childhood obesity at the age of 2 was more frequent among children whose mothers were obese than children whose mothers were not obese.²⁷ Our study also showed that children whose mothers were obese tend to be more obese at the age of 3 compared to those children whose mothers were not obese ($p<0.05$). This can be explained with the effect of

TABLE 1: Perinatal characteristics, breastfeeding history and weight status of children aged 36 months

Characteristic (n=294)	% (n)
Gender	
Boys	55.7 (164)
Girls	44.2 (130)
Maternal tobacco use	
Yes	5.7 (17)
No	94.2 (277)
Maternal age (years)	
≥ 35	34.3 (101)
30-34	33.3 (98)
25-29	23.1 (68)
20-24	9.1 (27)
Maternal BMI	
Normal (BMI 18.5–24.9)	44.9 (132)
Overweight (BMI 25–29.9)	36.4 (107)
Obese (BMI > 30)	18.7 (55)
Gestational weight gain	
> 12 kg	50.4 (148)
≤ 12 kg	49.6 (146)
Birth weight	
≥ 2500 gr, < 4000 gr	89.12 (262)
≥ 4000 gr, < 4500 gr	10.88 (32)
Put to bed with bottle	
≤ 24 months	35.3 (104)
> 24 months	64.6 (190)
Breastfeeding duration	
≤ 18 months	50.3 (148)
> 18 months	49.6 (146)
Exclusive Breastfeeding duration	
< 6 months	27.8 (82)
≥ 6 months	72.1 (212)
Brotherhood Status	
Yes	69.5 (203)
No	30.5 (91)
Monthly Income	
≤ 1000 \$	42.8 (126)
> 1000, ≤ 2000 \$	41.1 (122)
> 2000 \$	15.9 (47)
36 month BMI	
Normal	91 (268)
Overweight+obese	8.8 (26)
Mothers Education Level	
Primary education	55.8 (160)
High school and above	44.2 (134)

genetics on obesity and the effect of the parents' eating habits on the child's eating habits.

In addition, research has demonstrated that bottle-feeding and putting a child to bed with a

bottle are associated with overweight or obesity in childhood.²⁸ Brown A. et al. conducted a study where they found out that bottle-feeding causes babies to change their eating habits and increased

TABLE 2: Perinatal characteristics and breastfeeding history by current weight status of children at 36 months

	(n=294)	Normal % (n)	Overweight+obese % (n)	P* value
Gender				.30
Boys	164	89.6 (147)	10.4 (17)	
Girls	130	93.1 (121)	6.9 (9)	
Birth weight				<.001
≥ 2500 gr, < 4000 gr	262	93.5 (245)	6.5 (17)	
≥ 4000 gr, ≤ 4500 gr	32	71.9 (23)	28.1 (9)	
Breastfeeding duration				.95
≤ 18 months	148	91.3 (135)	8.7 (13)	
> 18 months	146	91.1 (133)	8.9 (13)	
Exclusive Breastfeeding duration				.02
< 6 months	82	85.4 (70)	14.6 (12)	
≥ 6 months	212	93.4 (198)	6.6 (14)	
Put to bed with bottle duration				.53
< 24 months	130	92.3 (120)	7.7 (10)	
≥ 24 months	164	90.2 (148)	9.8 (16)	
Maternal BMI				.048
Normal	132	94.7 (125)	5.3 (7)	
Overweight+obese	162	88.3 (143)	11.7 (19)	
Gestational weight gain				.68
≤ 12 kg	146	91.8 (135)	8.2 (12)	
> 12 kg	148	90.5 (133)	9.5 (14)	
Monthly Income				.85
≤ 1000 \$	126	91.3 (115)	8.7 (11)	
> 1000, ≤ 2000 \$	121	91.7 (111)	8.3 (10)	
> 2000 \$	47	89.4 (42)	10.6 (5)	
Mother Education				.54
Primary education	164	92.0 (151)	8.0 (13)	
High school and above	130	90.0 (117)	10.0 (13)	

* P < 0.05. The statistical significance was determined by the Chi-square test.

TABLE 3: Crude and adjusted prevalence ratios of childhood overweight or obesity at 36 months for selected characteristics

	OR	95 % CI	AOR	95 % CI
Breastfeeding duration				
≤ 18 months	1 [Ref]		1 [Ref]	
> 18 months	1,01	[0.44– 2.23]	1,02	[0.44 - 2.40]
Put to bed with bottle duration				
< 24 months	1 [Ref]	1 [Ref]		
≥ 24 months	1,29	[0.56–2.96]	1,27	[0.53 – 3.12]
Exclusive breastfeeding duration				
< 6 months	2.42*	[1.07–5.49]	3.32*	[0.41 – 3.64]
≥ 6 months	1 [Ref]		1 [Ref]	
Maternal BMI				
Normal	1 [Ref]		1 [Ref]	
Overweight+obese	2.37 *	[0.96– 5.83]	1.35	[0.88 – 3.98]

Odds ratios adjusted for maternal education, maternal age, monthly income, children's birth weight and gender, Gestational weight gain

*:p < 0.05.

CI: confidence interval; OR: odds ratio; AOR: adjusted odds ratio; BMI: Body Mass Index.

Ref: reference value.

calorie intake. In our study, we also found that children who went to bed with a bottle tend to be more obese at the age of 3; however, this result was not statistically significant.

One strength of the study was that we observed children at least 7 times before they reached the age of 3, and all the observations were conducted by the same family doctors. Another factor adding to the strength of our study is that all mothers participating in our study were observed by the same family doctors at least 4 times during their pregnancies. One of the facts that prevent any misinterpretation is that questions regarding the babies' eating habits were asked to the mothers at each meeting face-to-face.

That we did not ask about the nutritional composition of the food given to the babies in bottles and did not determine the nutritional values can be considered a limitation.

CONCLUSIONS

We concluded that variables related to the eating habits of babies are especially important in early childhood, and exclusive breastfeeding time, the time of introduction of solid food, and mothers' BMI values have an effect on early childhood overweight and obesity. Necessary steps should be taken in this regard since it is predicted that early childhood obesity will probably continue in the later stages of life in children. ■

REFERENCES

- World Health Organization. Obesity and overweight. [Accessed on: august 16, 2018]. Available at: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/>
- Biro FM, Wien M. Childhood obesity and adult morbidities. *Am J Clin Nutr*. 2010;91(5):1499S-1505S.
- Singh AS, Mulder C, Twisk JWR, Van Mechelen W, et al. Tracking of childhood overweight into adulthood: A systematic review of the literature. *Obes Rev*. 2008;9(5):474-88.
- Park MH, Falconer C, Viner RM, Kinra S. The impact of childhood obesity on morbidity and mortality in adulthood: A systematic review. *Obes Rev*. 2012;13(11):985-1000.
- Juonala M, Magnussen CG, Berenson GS, Venn A, et al. Childhood Adiposity, Adult Adiposity, and Cardiovascular Risk Factors. *Obstet Gynecol Surv*. 2012;67(3):156-8.
- Oken E, Kleinman KP, Belfort MB, Hammit JK, et al. Associations of Gestational Weight Gain With Short- and Longer-term Maternal and Child Health Outcomes. *Am J Epidemiol*. 2009;170(2):173-80.
- Lauwers J, Swisher A. Counseling the Nursing Mother: a Lactation Consultant's Guide. 5th ed. Sudbury: Jones & Bartlett Learning; 2011.
- World Health Organization. Nutrition. The World Health Organization's infant feeding recommendation. WHO. [Accessed on: august 16, 2018]. Available at: http://www.who.int/nutrition/topics/infantfeeding_recommendation/en/.
- Wijlaars LP, Johnson L, van Jaarsveld CH, Wardle J. Socioeconomic status and weight gain in early infancy. *Int J Obes (Lond)*. 2011;35(7):963-70.
- McCrary C, Layte R. Breastfeeding and risk of overweight and obesity at nine-years of age. *Soc Sci Med*. 2012;75(2):323-30.
- Taveras EM, Scanlon KS, Birch L, Rifas-Shiman SL, et al. Association of Breastfeeding With Maternal Control of Infant Feeding at Age 1. *Pediatrics*. 2004;114(5):e577-83.
- Eidelman AI, Schanler RJ. Breastfeeding and the use of human milk. *Pediatrics*. 2012;129(3):e827-41.
- Huh SY, Rifas-Shiman SL, Taveras EM, Oken E, et al. Timing of Solid Food Introduction and Risk of Obesity in Preschool-Aged Children. *Pediatrics*. 2011;127(3):e544-51.
- Moss BG, Yeaton WH. U.S. children's preschool weight status trajectories: Patterns from 9-month, 2-year, and 4-year Early Childhood Longitudinal Study-Birth cohort data. *Am J Heal Promot*. 2012;26(3):172-5.
- Barrera CM, Perrine CG, Li R, Scanlon KS. Age at Introduction to Solid Foods and Child Obesity at 6 Years. *Child Obes*. 2016;12(3):188-92.
- Li R, Fein SB, Grummer-Strawn LM. Do Infants Fed From Bottles Lack Self-regulation of Milk Intake Compared With Directly Breastfed Infants? *Pediatrics*. 2010;125(6):e1386-93.
- Brown A, Lee M. Breastfeeding during the first year promotes satiety responsiveness in children aged 18-24 months. *Pediatr Obes*. 2012;7(5):382-90.
- Hack M, Schluchter M, Cartar L, Rahman M, et al. Growth of Very Low Birth Weight Infants to Age 20 Years. *Pediatrics*. 2003;112(1 Pt 1):e30-8.
- Kuczmarski RJ, Ogden CL, Grummer-Strawn LM, Flegal KM, et al. CDC Growth Charts: United States. *Adv Data*. 2000;(314):1-27.
- Ogden CL, Flegal KM. Changes in terminology for childhood overweight and obesity. *Natl Health Stat Report*. 2010;(25):1-5.
- Kramer MS, Matush L, Vanilovich I, Platt RW, et al. Effects of prolonged and exclusive breastfeeding on child height, weight, adiposity, and blood pressure at age 6.5 y: Evidence from a large randomized trial. *Am J Clin Nutr*. 2007;86(6):1717-21.
- Jesus GM, Vieira GO, Martins Cda C, et al. Determinants of overweight in children under 4 years of age. *J Pediatr (Rio J)*. 2010;86(4):311-6.
- Wang L, Collins C, Ratliff M, Xie B, et al. Breastfeeding Reduces Childhood Obesity Risks. *Child Obes*. 2017;13(3):197-204.
- Fisher JO, Birch LL, Smiciklas-Wright H, Picciano MF. Breast-feeding through the first year predicts maternal control in feeding and subsequent toddler energy intakes. *J Am Diet Assoc*. 2000;100(6):641-6.
- Brophy S, Cooksey R, Gravenor MB, Mistry R, et al. Risk factors for childhood obesity at age 5: Analysis of the Millennium Cohort Study. *BMC Public Health*. 2009;9:467.
- Gillman MW, Rifas-Shiman SL, Camargo CA Jr, Berkey CS, et al. Risk of overweight among adolescents who were breastfed as infants. *JAMA*. 2001;285(19):2461-7.
- Whitaker RC. Predicting Preschooler Obesity at Birth: The Role of Maternal Obesity in Early Pregnancy. *Pediatrics*. 2004;114(1):e29-36.
- Kimbro RT, Brooks-Gunn J, McLanahan S. Racial and ethnic differentials in overweight and obesity among 3-year-old children. *Am J Public Health*. 2007;97(2):298-305.

Análisis sobre ensayos de farmacología clínica en pediatría, en comparación con ensayos de farmacología clínica en adultos, en Argentina

Analysis of clinical drug trials in children compared to clinical drug trials in adults, in Argentina

Dra. Laura Traversi^a y Dr. Ricardo Bolaños^b

RESUMEN

Introducción. Se plantea la necesidad de conocer cuánto y qué se investiga en farmacología pediátrica en Argentina y determinar las diferencias con la población adulta.

Objetivos. Comparar ensayos clínico-farmacológicos pediátricos y de adultos en relación con número, fases, diseños (utilización de placebo como comparador, proporción de ensayos ciegos/abiertos), enfermedades investigadas. En pediatría: determinar si las patologías investigadas coinciden con las principales causas de mortalidad infantil en Argentina.

Métodos. Estudio analítico, observacional, transversal, realizado en la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), que incluyó ensayos autorizados entre 2011 y 2014.

Resultados. Sobre 614 estudios, 552 (90 %) fueron de adultos y 62 (10 %), pediátricos. La fase III fue la más frecuente en adultos (77 %) y pediatría (69 %). En relación con los diseños: se usó más placebo en adultos (49 %) que en pediatría (31 %) y hubo mayor cegamiento en adultos (74 %) que en pediatría (58 %). Patologías más investigadas: en adultos, fueron tumorales; en pediatría, respiratorias y enfermedades del sistema osteomuscular y tejido conjuntivo. En pediatría, no hubo correlación entre las patologías y las causas de mortalidad infantil.

Conclusiones. 1) Hubo más estudios en adultos que en niños; 2) La fase más frecuente fue la III; 3) Hubo diferencias en el diseño de los estudios entre ambas poblaciones; 4) Las patologías investigadas fueron diferentes en cada población; 5) En pediatría, no hubo correlación entre las enfermedades y las principales causas de mortalidad infantil en Argentina.

Palabras clave: ensayos clínicos, pediatría, farmacología clínica.

Cómo citar: Traversi L, Bolaños R. Análisis sobre ensayos de farmacología clínica en pediatría, en comparación con ensayos de farmacología clínica en adultos, en Argentina. *Arch Argent Pediatr* 2019;117(1):34-40.

INTRODUCCIÓN

La investigación clínica farmacológica en pediatría posee características particulares, lo que constituye un verdadero desafío para los actores intervinientes en la investigación en seres humanos. A pesar de ello, resulta imperativo investigar sobre los fármacos para esta población por lo siguiente: 1) la existencia de características fisiológicas y fisiopatológicas propias, entendiendo que, desde el nacimiento hasta la adultez, se producen modificaciones anatómicas, fisiológicas y bioquímicas que influyen en la farmacocinética y en la farmacodinamia de las drogas. Esto genera, en ocasiones, respuestas distintas a los medicamentos en relación con su eficacia y su seguridad;¹ 2) la existencia de patologías exclusivas de la infancia; 3) la presencia de enfermedades con diferente forma de presentación y evolución; 4) la necesidad de formulaciones de medicamentos apropiadas, que optimicen la adherencia a los tratamientos y adecuen las concentraciones de las dosis de los principios activos por administrar.

Contar con una investigación clínica farmacológica pediátrica de

- a. Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos.
 - b. Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias.
- Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Buenos Aires, Argentina.

Correspondencia:
Dra. Laura Traversi:
laura.traversi@anmat.gov.ar

Financiamiento:
Ninguno.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2019.34>
Texto completo en inglés:
<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2019.eng.34>

Conflicto de intereses:
Ninguno que declarar.

Recibido: 29-1-2018
Aceptado: 11-7-2018

calidad supone una mejora fundamental para la salud pública infantil respecto de los tratamientos que reciben los niños, puesto que, en la práctica clínica, frecuentemente, se usan medicamentos en condiciones distintas de las autorizadas en la ficha técnica (“uso *off label* o fuera de prospecto”).

Sobre la base de esta necesidad, en las últimas dos décadas, las agencias regulatorias de medicamentos de referencia –como la *Food and Drug Administration* (FDA) de Estados Unidos y la Agencia Europea– han modificado sus legislaciones con el fin de promover la investigación farmacológica en pediatría. Exigieron realizar ensayos de medicamentos en todas las edades, implementar programas de investigación pediátricos, desarrollar formulaciones adaptadas para niños e incluir la información resultante de los estudios pediátricos en los prospectos.

En relación con la República Argentina, en 2010, se sancionó la Disposición 6677² de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), que constituye el régimen de buena práctica clínica para los estudios de farmacología en seres humanos. Esta normativa brinda un marco adecuado para proteger los intereses de los participantes en la investigación y hace referencia a las poblaciones vulnerables, que incluyen a pacientes pediátricos, lo que representa un avance en cuanto a la regulación precedente ya derogada (Disposición ANMAT 5330/97). Las acciones reguladoras, favorecedoras de la investigación en niños, constituyen un avance fundamental para subsanar la problemática prescriptiva existente en la infancia.

Este estudio pretende abrir un camino descriptivo-orientativo que analice cuánto y qué se investiga sobre los medicamentos en pediatría, en Argentina, y que aporte algunas diferencias con la población adulta. Conocer esta información permite evitar duplicaciones en los protocolos que se realicen y promover estudios de interés a fin de direccionar los esfuerzos en la investigación hacia las necesidades terapéuticas de nuestra población infantil.

Objetivos generales. Comparar ensayos de farmacología clínica de pediatría y de adultos en relación con el número; las fases; los aspectos de los diseños, como la utilización de placebo como comparador y la proporción de ensayos ciegos/abiertos; y las enfermedades más investigadas.

Objetivos exploratorios. En pediatría, determinar si las patologías investigadas

coinciden con las principales causas de mortalidad infantil en Argentina.

POBLACIÓN Y MÉTODOS

Estudio analítico, observacional, transversal realizado en la ANMAT. Los datos se obtuvieron de la base pública disponible en http://www.anmat.gov.ar/aplicaciones_net/applications/consultas/ensayos_clinicos/principal.asp. Se incluyeron los ensayos de farmacología clínica aprobados por la ANMAT entre el 1° de enero de 2011 y el 31 de diciembre de 2014. Se excluyeron los ensayos que no se encontraban dentro del ámbito de aplicación y alcance de la Disposición 6677/10, los estudios no autorizados, los ensayos de biodisponibilidad/bioequivalencia y los estudios que incluían población pediátrica y adulta conjuntamente.

La metodología utilizada consistió en revisar cada uno de los protocolos exhibidos en la base pública como autorizados entre 2011 y 2014, y estratificarlos en dos grupos: a) estudios exclusivamente en menores de 18 años; b) estudios en adultos (18 años o mayores). Se volcó la información en una base; se excluyeron los ensayos que no cumplían los criterios de selección y se cuantificó aquello que respondía a los objetivos de este trabajo. Frente a la eventualidad de información incompleta, se remitió a la fuente original, a la que también se tuvo acceso.

Los ensayos se estratificaron según la fase clínica en estudios de fase I (fase I a y I b), fase II (fase II a y II b), fase III (fase III a y III b) y otras fases (I/II, I b/II, II/III, II b/III).

Las patologías fueron categorizadas de acuerdo con la *Clasificación Internacional de Enfermedades 10* (CIE 10^a REVISIÓN) de la Organización Mundial de la Salud (OMS).³

Para cumplir con los objetivos exploratorios, las tasas de mortalidad infantil se obtuvieron de cifras publicadas en 2015 por el Ministerio de Salud de la Nación Argentina.⁴

Hipótesis. En Argentina, los ensayos farmacológicos pediátricos y de adultos tienen las siguientes diferencias: El número de estudios realizados en pediatría es menor que en adultos. El número y la proporción de estudios de fase I es menor en niños que en adultos. Diseños: Existe mayor asociación entre el rango etario adulto y el uso de placebo; el número y la proporción de estudios que usan cegamiento es menor en niños que en adultos. Patologías: Las enfermedades sobre las que se investiga más frecuentemente son diferentes en niños que en adultos.

Estadística. Se analizó el total de ensayos que cumplían con los criterios de inclusión/exclusión, y no se debió calcular el tamaño muestral.

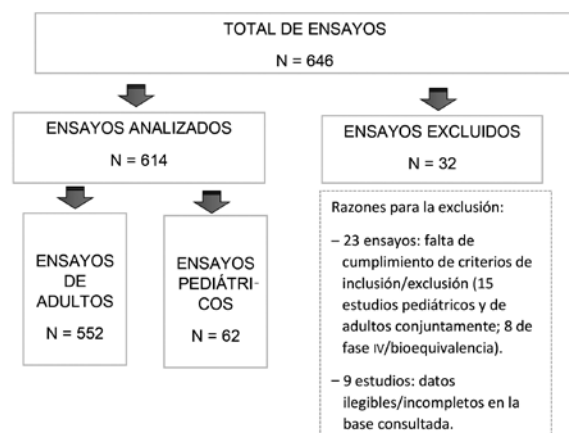
Se utilizaron métodos descriptivos e inferenciales. Se calcularon las proporciones, que fueron expresadas en porcentajes con su intervalo de confianza del 95 %, como medida de dispersión.

Los métodos inferenciales utilizados fueron la prueba binomial para la comparación de proporciones y la prueba de chi cuadrado para la determinación de asociación. Se estableció un nivel de error $\alpha = 5\%$ (0,05), y se aceptó, para el rechazo de la hipótesis nula (H_0), un nivel de $p < \alpha$ (5 %). Se utilizó el programa BioEstat 5.3.⁵

Aspectos éticos. Se trabajó con información públicamente disponible, y no existió la posibilidad de identificar datos confidenciales, por lo que no se plantearon conflictos éticos. Este estudio no requirió de la presentación ante un Comité de Ética.

RESULTADOS

Ensayos aprobados entre 2011 y 2014



El total de estudios que cumplía con los criterios de inclusión/exclusión fue de 614. 552 (90 %) eran ensayos de adultos, y 62 (10 %), de pediatría; se encontró una diferencia

estadísticamente significativa ($p < 0,0001$) (Tabla 1).

Al analizar los estudios pediátricos anualmente, se observó una tendencia ascendente, y se duplicó el número de ensayos en 2014, en relación con 2011 (Tabla 2).

Fases:

La fase más frecuentemente investigada en Argentina fue la III, tanto en adultos (77 %) como en pediatría (69 %). En relación con los estudios de fase I, en adultos, se investigó en un 2 % y, en pediatría, en un 5 %, y no se evidenciaron diferencias estadísticamente significativas ($p = 0,2$) entre ambas poblaciones (Tabla 3).

Aspectos del diseño

Utilización de placebo. Se usó placebo en el 49 % de los estudios en adultos y en el 31 % de los pediátricos, y se confirmó una mayor asociación entre el rango etario adulto y el uso de placebo ($p = 0,0074$) (Tabla 4).

Cegamiento. Tanto en los estudios en adultos como en los pediátricos, fue más frecuente el cegamiento (doble/simple ciego), pero fue mayor en adultos (74 %) que en pediatría (58 %), y existió una diferencia estadísticamente significativa ($p = 0,0224$).

Patologías

Adultos. Se investigó, en primer lugar, sobre enfermedades tumorales (24 %); en segundo lugar, sobre enfermedades del sistema osteomuscular y tejido conjuntivo (17 %) y, luego, sobre enfermedades endócrinas, nutricionales y metabólicas (11 %) (Figura 1). Entre las patologías tumorales, la más frecuente fue el cáncer de mama ($N = 28$), que representó el 21 % de las neoplasias ($N = 123$), y luego el de pulmón ($N = 23$), que constituyó un 17 % de este grupo. Entre las enfermedades del tejido conjuntivo, la más frecuente fue la artritis reumatoide ($N = 59$) y, de las enfermedades endócrinas, nutricionales

TABLA 1. Total de ensayos clínicos farmacológicos de fase I/II/III aprobados entre 2011 y 2014 por la ANMAT*

Rango etario	Ensayos aprobados (2011-2014)		
	N	%	IC (%)
Adultos	552	90	(87,5-92,3)
Pediátricos	62	10	(7,7-12,5)
Total	614	100	-

* Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica.

Los datos contenidos entre paréntesis son los límites del intervalo de confianza del 95 % del porcentaje.

y metabólicas, la más frecuente fue la diabetes (N= 50).

Pediatría. Se investigó, en primer lugar, sobre enfermedades del sistema respiratorio (N= 10, 16 %); el asma fue la más frecuente de esta categoría (N= 8, 13 %). Luego, sobre enfermedades del sistema osteomuscular y tejido conjuntivo (N= 10, 16 %); la artritis idiopática juvenil (AIJ) (N= 7, 11 %) fue la más frecuente del grupo (Figura 2).

Relación entre ensayos pediátricos y mortalidad infantil

Causas frecuentes de mortalidad infantil en Argentina:

Entre 0 y 4 años: afecciones perinatales, malformaciones congénitas, accidentes, neumonía/influenza y neumonitis por sólidos y líquidos. Entre 5 y 14 años: accidentes, tumores malignos, malformaciones congénitas, suicidios. Entre 15 y 24 años, accidentes, suicidios, agresiones.

No se observó una correlación entre las patologías más frecuentes de los ensayos pediátricos y las principales causas de mortalidad infantil.

DISCUSIÓN

El estudio titulado “*The Globalization of Pediatric Clinical Trials*”, publicado en 2012 por la Academia Americana de Pediatría,⁶ analiza características de los ensayos clínicos pediátricos aprobados entre 2007 y 2010, y los compara con un período previo. De las variables analizadas, las coincidentes con este trabajo arrojaron resultados similares: 1) la fase más frecuente fue la III; 2) el placebo fue utilizado en el 38 % de los estudios, análogo a lo hallado en este trabajo, que fue en el 31 %; 3) se observó que, en los países en desarrollo, se investigó, en primer lugar, sobre asma, lo que coincidió con este trabajo. Una diferencia para señalar es que dicha publicación analiza exclusivamente estudios pediátricos, y no se ha realizado la comparación con la población adulta.

Este trabajo permite confirmar que se investiga más en adultos (90 %) que en pediatría (10 %). La menor cantidad de estudios pediátricos podría relacionarse con el hecho de que la investigación farmacológica en niños plantea dificultades y desafíos en los siguientes aspectos:

- **Éticos.** Al ser población vulnerable, su participación como sujetos de investigación

TABLA 2. Ensayos clínicos de fase I/II/III aprobados por la ANMAT* anualmente entre 2011 y 2014

Rango etario	Año 2011		Año 2012		Año 2013		Año 2014	
	N	% (IC)	N	% (IC)	N	% (IC)	N	% (IC)
Adultos	141	94 % (90,2-97,8)	112	88 % (82,6-93,8)	169	89 % (85-93,8)	130	88 % (82,6-93,1)
Pediátricos	9	6 % (2,2-9,8)	15	12 % (6,2-17,4)	20	11 % (6,2-15)	18	12 % (6,9-17,4)
Total	150	100 %	127	100 %	189	100 %	148	100 %

* Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica.

Los datos contenidos entre paréntesis son los límites del intervalo de confianza del 95 % del porcentaje.

TABLA 3. Fases de los ensayos clínicos aprobados entre 2011 y 2014 por la ANMAT*

Rango etario	Fase I		Fase II		Fase III		Otras fases		Total de Estudios
	N	% (IC)	N	% (IC)	N	% (IC)	N	% (IC)	N (%)
Adultos	8	2 % (0,5-2,4)	113	20 % (17,1-23,8)	425	77 % (73,5-80,5)	6	1 % (0,2-2,0)	552 (100 %)
Pediátricos	3	5 % (-)	15	24 % (13,5-34,9)	43	69 % (57,9-80,8)	1	2 % (-)	62 (100 %)

* Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica.

Los datos contenidos entre paréntesis son los límites del intervalo de confianza del 95 % del porcentaje.

TABLA 4. Asociación entre el rango etario y la utilización de placebo de los ensayos clínicos aprobados entre 2011 y 2014 por la ANMAT*

Rango etario	Con placebo N (%)	Sin placebo N (%)	Total N (%)
Adultos	273 (49 %)	279 (51 %)	552 (100 %)
Pediatría	19 (31 %)	43 (69 %)	62 (100 %)

Chi cuadrado con corrección de Yates= 7,172; p= 0,0074.

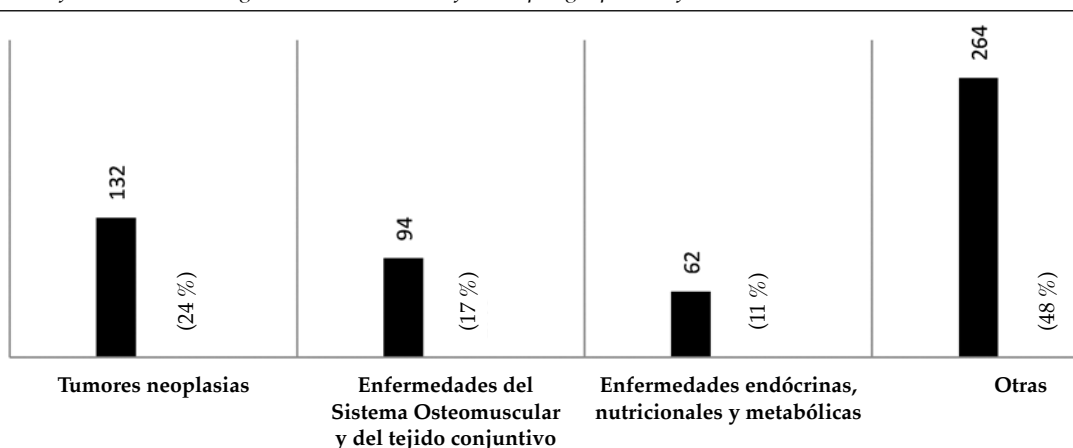
* Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica.

conlleva el riesgo de ocasionar una distribución desigual de cargas y beneficios.^{7,8} La vulnerabilidad es una característica esencial en los niños, que tienen restringido el ejercicio de su autonomía, de manera relativa o absoluta, al no poder proteger sus intereses e integridad.⁹ Como consecuencia, tienen más posibilidades de sufrir abuso o daño y los riesgos pueden superar los beneficios al tratarse de moléculas en estudio

no totalmente conocidas. Esto exige brindarles una especial protección, pero ampararlos no debe implicar negarles el derecho a participar en la investigación clínica, ya que traería la paradójica consecuencia de tornarlos más vulnerables por exponerlos a tratamientos con medicación no probada para ellos.

- *Metodológicos.* En el diseño de estos estudios, se debe contemplar lo siguiente:
 - existe menor cantidad de pacientes;¹⁰

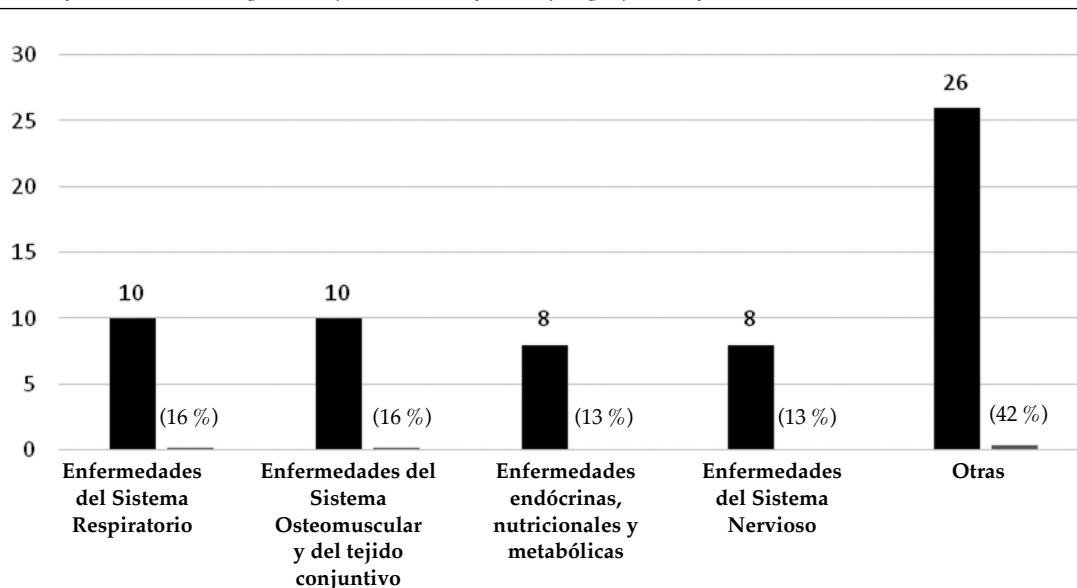
FIGURA 1. Enfermedades investigadas en adultos (clasificadas por grupo de enfermedades)*



* Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE-10), décima revisión. 2008. OMS.³

Los tumores/neoplasias, las enfermedades del sistema osteomuscular y tejido conjuntivo y las enfermedades endócrinas, nutricionales y metabólicas constituyeron las tres categorías representativas de más del 50 % de las enfermedades de los ensayos en adultos.

FIGURA 2. Enfermedades investigadas en pediatría (clasificadas por grupo de enfermedades)*



* Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE-10), décima revisión. 2008. OMS.³

Las enfermedades del sistema respiratorio, las enfermedades del sistema osteomuscular y tejido conjuntivo, las enfermedades endócrinas, nutricionales y metabólicas y las enfermedades del sistema nervioso constituyeron más del 50 % de las categorías de las enfermedades de los ensayos pediátricos.

- los datos de dosis, seguridad y tolerabilidad iniciales surgen mayoritariamente de adultos;
- las medidas de resultado deben ser adecuadas para pediatría; es necesario evaluar características propias de esta población, como crecimiento y desarrollo tanto físico como de los mecanismos farmacológicos de absorción, distribución, metabolismo y excreción;¹¹
- se requieren estudios a largo plazo;¹²
- el placebo debe estar justificado y restringido;¹²
- se requiere utilizar técnicas lo menos invasivas posible;¹²
- es necesario minimizar y justificar los volúmenes de sangre por extraer;¹²
- se debe considerar que la pediatría abarca diferentes estratos etarios, con características propias y que, en un ensayo prolongado, los pacientes pueden cambiar de grupo.¹²
- *Recursos humanos-infraestructura.* El personal involucrado debe tener experiencia en la investigación clínica farmacológica y en el trato con pacientes pediátricos. Además, los centros de investigación requieren infraestructura para pediatría a fin de evitar riesgos para los participantes.
- *Socioculturales.* Es necesario informar a la sociedad (que incluye a los profesionales de la salud) sobre el proceso de desarrollo de medicamentos en niños y remarcar que los participantes no son sometidos a un “experimento” ni objeto de explotación.

A pesar de estas características, cabe destacar que hubo un incremento del 100 % en la cantidad de ensayos pediátricos entre 2011 y 2014. Esto se alinea con la imperante necesidad de contar con medicamentos evaluados científicamente en niños y con el surgimiento, a nivel mundial, de regulación que promueve esta actividad.

Con respecto a las fases investigadas, la III fue la más frecuente en adultos (77 %) y en pediatría (69 %). El número y proporción de estudios de fase temprana fue bajo en ambas poblaciones, no solo en la infantil como fue planteado inicialmente en este trabajo. Un posible fundamento sería que, en Argentina, durante el período estudiado, no existía regulación sobre ensayos de fase I. En 2017, se aprobaron la Disposición 4009/17¹³ sobre requisitos para centros asistenciales de fase I y la 4008/17¹⁴ sobre requerimientos para ensayos clínicos, que incluía la fase I. Esto podría llegar a impulsar la investigación de esta fase en nuestro país.

Con respecto al placebo, los resultados evidenciaron mayor asociación entre su uso y el rango etario adulto, lo que coincidió con las recomendaciones internacionales,¹⁵ que establecían que la utilización de placebo en niños debía ser más restringida que en adultos. Respecto del cegamiento, fue mayor la proporción de estudios ciegos que abiertos en ambas poblaciones, lo que coincidió con las recomendaciones existentes, que sostenían que, al igual que en el caso de los adultos, en los ensayos en niños, se debían implementar todas las medidas para evitar sesgos.¹²

En relación con las enfermedades más frecuentemente investigadas, las patologías en adultos y en pediatría no coincidieron. En la población adulta, se investigó más sobre neoplasias, principalmente, cáncer de mama y pulmón, y se correlacionó con las cifras publicadas por el Ministerio de Salud de la Nación Argentina,⁴ que evidenciaron que los tumores malignos constituyeron la primera causa de mortalidad entre los 35 y los 74 años.

En pediatría, se investigó más frecuentemente sobre enfermedades del sistema respiratorio (se encontró que la mayor patología de este grupo fue el asma) y sobre enfermedades del sistema osteomuscular y del tejido conjuntivo, principalmente, AIJ.

Las enfermedades más estudiadas en los ensayos pediátricos no se correlacionaron con las principales causas de mortalidad infantil en Argentina.⁴ Estos resultados podrían explicarse por el hecho de que el objetivo principal de la investigación clínica farmacológica es crear nuevo conocimiento acerca de moléculas para su utilización clínica, aplicables no solamente en enfermedades mortales, sino en cualquier situación sanitaria que requiera intervención farmacoterapéutica. Sería interesante contar con una rama de la farmacología clínica que evaluara medicamentos que redujeran la mortalidad infantil fármaco-dependiente.

Además, se debe considerar que, entre las patologías más investigadas, el asma es la enfermedad respiratoria crónica más frecuente y la principal causa de morbilidad pediátrica crónica,¹⁶ y la AIJ es una enfermedad pediátrica que requiere agresividad en su tratamiento inicial.¹⁷ Estas consideraciones permiten inferir que, entre 2011 y 2014, en Argentina, en la población pediátrica, se aprobaron ensayos clínicos sobre patologías que representaban necesidades de salud de este grupo, ya fuera

por su alta prevalencia y/o por ser pediátricas y requerir iniciar el tratamiento a temprana edad. Esto respeta las pautas de las guías éticas internacionales sobre investigación en población vulnerable que establecen que el propósito de la investigación debe ser obtener el conocimiento relevante sobre las necesidades de salud de ese grupo.⁷

CONCLUSIONES

1) Se investigó más en adultos que en niños; 2) La fase más frecuente en ambas poblaciones fue la III; 3) Se encontraron diferencias significativas entre ambas poblaciones en aspectos de diseño de los estudios, como el uso de placebo y el cegamiento; 4) Las patologías investigadas en cada población fueron diferentes; 5) Los ensayos de pediatría aprobados durante el período analizado no se correlacionaron con las principales causas de mortalidad infantil en Argentina. ■

REFERENCIAS

1. Saavedra I, Quiñones L, Saavedra M, et al. Farmacocinética de medicamentos de uso pediátrico, visión actual. *Rev Chil Pediatr.* 2008; 79(3):249-58.
2. Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica. Disposición 6677/10. Buenos Aires: Ministerio de Salud; 2010. [Consulta: 12 de julio de 2018]. Disponible en: http://www.anmat.gov.ar/webanmat/Legislacion/Medicamentos/Dispo_6677-10.pdf.
3. Organización Mundial de la Salud. Clasificación Internacional de Enfermedades. 10.^{ma} rev. [Consulta: 12 de julio de 2018]. Disponible en: http://www.sssalud.gob.ar/hospitales/archivos/cie_10_revi.pdf.
4. Ministerio de Salud de la Nación Argentina - Secretaría de Políticas, Regulación e Institutos Dirección de Estadísticas e Información de Salud. Estadísticas vitales-Información Básica. Argentina-Año 2015. Buenos Aires: DEIS/MSAL, 2016;5(59). [Consulta: 12 de julio de 2018]. Disponible en: <http://www.deis.msal.gov.ar/index.php/serie-5-estadisticas-vitales/>.
5. Instituto de Desenvolvimento Sustentável Mamirauá. Programa Estadístico Biostat 5.3. [Consulta: 12 de julio de 2018]. Disponible en: <https://www.mamiraua.org.br/pt-br/downloads/programas/bioestat-versao-53/>.
6. Dunne J, Murphy D, Rodríguez W. The Globalization of Pediatric Clinical Trials. *Pediatrics.* 2012; 130(6):e1583-91.
7. Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas (CIOMS). Pautas éticas internacionales para la investigación biomédica en seres humanos. Ginebra: CIOMS; 2002. [Consulta: 12 de julio de 2018]. Disponible en <http://www1.paho.org/Spanish/BIO/CIOMS.pdf>.
8. Asociación Médica Mundial. Declaración de Helsinki de la AMM - Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos. 64.^a Asamblea General, Fortaleza, Brasil, 2013. [Consulta: 12 de julio de 2018]. Disponible en: <https://www.wma.net/es/policies-post/declaracion-de-helsinki-de-la-amm-principios-eticos-para-las-investigaciones-medicas-en-seres-humanos/>.
9. Macklin R. Bioethics, vulnerability, and protection. *Bioethics.* 2003;17(5-6):472-86.
10. European Medicines Agency. Committee for Medicinal Products for Human Use Guideline On Clinical Trials in Small Populations. Londres: EMA; 2006. [Consulta: 12 de julio de 2018]. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003615.pdf.
11. Kearns GL, Abdel-Rahman SM, Alander SW, et al. Developmental pharmacology--drug disposition, action, and therapy in infants and children. *N Engl J Med.* 2003; 349(12):1157-67.
12. ICH Expert Working Group. Clinical investigation of medicinal products in the pediatric population (E11). ICH Harmonised Tripartite Guideline. 2000. [Consulta: 12 de julio de 2018]. Disponible en: http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E11/Step4/E11_Guideline.pdf.
13. Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica. Disposición 4009/17. Buenos Aires: Ministerio de Salud; 2017. [Consulta: 12 de julio de 2018]. Disponible en: http://www.anmat.gov.ar/boletin_anmat/BO/Disposicion_4009-2017.pdf.
14. Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica. Disposición 4008/17. Buenos Aires: Ministerio de Salud; 2017. [Consulta: 12 de julio de 2018]. Disponible en: http://www.anmat.gov.ar/boletin_anmat/Abril_2017/Dispo_4008-17.pdf.
15. European Medicines Agency. Committee for Medicinal Products for Human Use. Ethical Considerations for Clinical Trials on Medicinal Products Conducted with the Paediatric Population. 2008. [Consulta: 12 de julio de 2018]. Disponible en: http://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-10/ethical_considerations_en.pdf.
16. Comité Nacional de Neumonología, Comité Nacional de Alergia, Comité Nacional de Medicina Interna, Comité Nacional de Familia y Salud Mental. Guía de diagnóstico y tratamiento: asma bronquial en niños ≥ 6 años. Actualización 2016. Resumen ejecutivo. *Arch Argent Pediatr.* 2016; 114(6):595-6.
17. Cuttica R, Cervetto V, Pringe A, et al. Guías de práctica clínica en artritis idiopática juvenil. Sociedad Argentina de Pediatría-Sociedad Argentina de Reumatología; 2011. [Consulta: 12 de julio de 2018]. Disponible en http://www.reumatologia.org.ar/docs/guias_practica_clinica_artritis_idiopatica_juvenil_2011.pdf.

Analysis of clinical drug trials in children compared to clinical drug trials in adults, in Argentina

Laura Traversi, M.D.^a and Ricardo Bolaños, M.D.^b

ABSTRACT

Introduction. It is necessary to know the extent and subject matter of pediatric clinical drug research in Argentina and establish the differences with the adult population.

Objectives. To compare adult and pediatric clinical drug trials in terms of number, phase, design (placebo as control, proportion of blind/open-label trials), studied diseases. Specifically in pediatrics, to determine if studied diseases are consistent with the leading causes of infant and child mortality in Argentina.

Methods. Analytical, observational, cross-sectional study conducted at the National Drug, Food and Technology Administration of Argentina (Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica, ANMAT) in trials approved between 2011 and 2014.

Results. Out of 614 trials, 552 (90%) were done in adults and 62 (10%), in children. Phase III studies predominated in both adults (77%) and children (69%). In relation to study design, placebo control (49%) and blinding (74%) were more common in adults compared to children (31% and 58%, respectively). The most frequently studied diseases were tumors in adults and respiratory, musculoskeletal and connective tissue diseases in children. No correlation was observed between studied diseases and infant and child mortality.

Conclusions. 1) More studies were done in adults than in children; 2) most studies corresponded to phase III; 3) differences in study design were observed between children and adults; 4) studied diseases were different in each population; 5) in pediatrics, no correlation was observed between the studied diseases and the leading causes of infant and child mortality in Argentina.

Key words: clinical trials, pediatrics, clinical pharmacology.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2019.eng.34>

a. Department of Drug Assessment and Registration.
b. Department of Health Technology Assessment.
National Drug, Food and Technology Administration of Argentina (Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica, ANMAT), Autonomous City of Buenos Aires, Buenos Aires, Argentina.

E-mail address:
Laura Traversi, M.D.:
laura.traversi@anmat.gov.ar

Funding:
None.

Conflict of interest:
None.

Received: 1-29-2018
Accepted: 7-11-2018

To cite: Traversi L, Bolaños R. Analysis of clinical drug trials in children compared to clinical drug trials in adults, in Argentina. *Arch Argent Pediatr* 2019;117(1):34-40.

INTRODUCTION

Clinical drug investigation in children has its specific characteristics, which is a true challenge for the participants involved in human research. In spite of this, it is necessary to study the use of drugs in this population because: 1) it has its own pathophysiological characteristics, understood as the occurrence of anatomical, physiological, and biochemical changes that affect the pharmacokinetics and pharmacodynamics of drugs from birth to adulthood; these sometimes result in different drug responses in relation to their effectiveness and safety;¹ 2) the existence of diseases exclusive of childhood; 3) the presence of diseases with a different presentation and course; 4) the need for adequate drug formulations that optimize treatment adherence and that adjust active drug dosage strengths for administration.

High-quality drug clinical research in children entails a fundamental improvement for the pediatric public health in relation to treatments administered to children because, in clinical practice, drugs are frequently used off-label, i.e., for an unapproved indication.

Based on this need, in the past two decades, reference regulatory agencies, such as the United States Food and Drug Administration (FDA), have modified their regulations to promote drug research in pediatrics. They now require the performance of drug research in all age groups, the implementation of pediatric research programs, the development of pediatric formulation adjustments, and the inclusion of information from pediatric studies in the package insert.

In Argentina, in 2010, the National Drug, Food and Technology Administration of Argentina (Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica, ANMAT) published Provision 6677,² which outlines the good clinical practice guidelines for drug trials in humans. This regulation provides an adequate framework to protect the interests of research participants and takes into account vulnerable populations, which include pediatric patients, and this is an advance from the previous provision (ANMAT Provision 5330/97) that has now been repealed. Regulatory actions, which favor pediatric research, are a critical advance towards remedying the prescriptive problem that exists in childhood today.

This study aims at paving a descriptive-guiding path that analyzes the extent and subject matter of drug research in children in Argentina and at establishing certain differences with the adult population. Knowing this information allows to prevent protocol duplications and to promote studies of interest to address research efforts in the direction of our pediatric population's therapeutic needs.

General objectives. To compare clinical drug research in children and adults in terms of number, phases, design aspects, such as the use of a placebo as control, and the proportion of blind/open-label trials, and studied diseases.

Exploratory objectives. Specifically in pediatrics, to determine if studied diseases are consistent with the leading causes of infant and child mortality in Argentina.

POPULATION AND METHODS

Analytical, observational, cross-sectional study conducted at the ANMAT. Data were collected from a public database available at http://www.anmat.gov.ar/aplicaciones_net/applications/consultas/ensayos_clinicos/principal.asp. All clinical drug trials approved by the ANMAT between January 1st, 2011 and December 31st, 2014 were included. Trials that were out of the scope of application and coverage of Provision 6677/10, unauthorized studies, bioavailability/bioequivalence studies, and studies conducted in both children and adults were excluded.

The methodology consisted in reviewing each protocol included in the public database that had been approved between 2011 and 2014, and to stratify them in two groups: a) studies done exclusively in individuals younger than 18 years and b) studies done in adults (18 years and older).

Data were introduced in a database; trials that did not meet selection criteria were excluded, and the number that complied with the study objectives was estimated. If information was incomplete, the original source was consulted, which was also available.

Trials were stratified by clinical phase into phase I (phase Ia and Ib), phase II (phase IIa and IIb), phase III (phase IIIa and IIIb), and other phases (I/II, Ib/II, II/III, IIb/III).

Diseases were categorized according to the International Classification of Diseases, Tenth Revision (ICD-10) of the World Health Organization (WHO).³

To comply with exploratory objectives, infant and child mortality rates were obtained from the data published by the National Ministry of Health in 2015.⁴

Hypothesis. The following differences are observed in drug trials conducted in children and adults in Argentina: The number of pediatric studies is smaller than that of adult studies. The number and proportion of phase I studies are smaller in children compared to adults. Design: A higher association was observed between adult age range and placebo use; the number and proportion of blind studies are smaller in children than in adults. Diseases: The most commonly studied diseases are different between children and adults.

Statistics. The total number of trials that met the inclusion/exclusion criteria was analyzed; it was not necessary to estimate the sample size.

Descriptive and inferential methods were used. The proportions were estimated and described as percentages and 95 % confidence interval (CI) as a measure of dispersion.

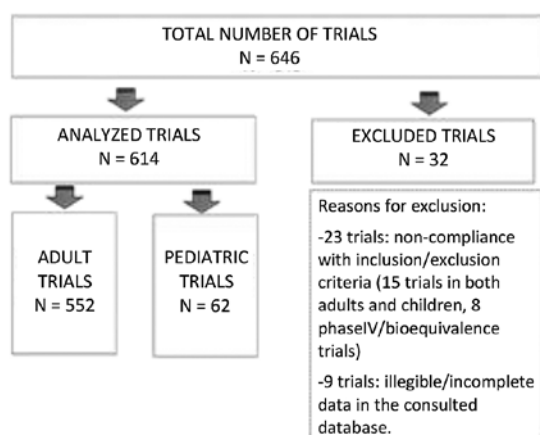
Inferential methods included the binomial test to compare proportions and the χ^2 test to determine an association. A type I error= 5 % (0.05) was established; and a p value < α (5 %) was accepted to reject the null hypothesis (H0). The BioEstat 5.3⁵ software was used.

Ethical aspects. Publicly available information was used and it was not possible to identify confidential data, so no ethical conflicts arose. This study did not require a submission before an Ethics Committee.

RESULTS

Trials approved between 2011 and 2014

The total number of studies that met the inclusion/exclusion criteria corresponded to 614,552 (90 %) adult trials and 62 (10 %) pediatric



trials; a statistically significant difference ($p < 0.0001$) was observed (Table 1).

The analysis of annual pediatric trials showed an upward trend: the number of trials doubled in 2014 compared to 2011 (Table 2).

Phases:

The most commonly studied phase in Argentina corresponded to phase III, both in adults (77 %) and children (69 %). In relation to phase I, it accounted for 2 % and 5 % of studies in adults and children, respectively, without statistically significant differences ($p = 0.2$) between both populations (Table 3).

Design aspects

Use of placebo. Placebo was used in 49 % of adult trials and in 31 % of pediatric trials; a greater association was observed between the adult age range and placebo use ($p = 0.0074$) (Table 4).

Blinding. Both adult and pediatric trials most frequently included blinding (double / single blind), but it was more common in adults (74 %) than in children (58 %), and a statistically significant difference was observed ($p = 0.0224$).

Diseases

Adults. The most commonly studied disease were tumors (24 %), followed by musculoskeletal

TABLE 1. Total number of phase I/II/III clinical drug trials approved by ANMAT* between 2011 and 2014

Age range	Approved trials (2011-2014)		
	N	%	CI (%)
Adults	552	90	(87.5-92.3)
Children	62	10	(7.7-12.5)
Total	614	100	-

* National Drug, Food and Technology Administration of Argentina.
Data between parentheses correspond to 95% confidence interval limits.

TABLE 2. Phase I/II/III clinical trials approved by the ANMAT* per year between 2011 and 2014

Age range	2011		2012		2013		2014	
	N	% (CI)	N	% (CI)	N	% (CI)	N	% (CI)
Adults	141	94% (90.2-97.8)	112	88% (82.6-93.8)	169	89% (85-93.8)	130	88% (82.6-93.1)
Children	9	6% (2.2-9.8)	15	12% (6.2-17.4)	20	11% (6.2-15)	18	12% (6.9-17.4)
Total	150	100%	127	100%	189	100%	148	100%

* National Drug, Food and Technology Administration of Argentina.
Data between parentheses correspond to 95% confidence interval limits.

TABLE 3. Phases of clinical trials approved by the ANMAT* between 2011 and 2014

Age range	Phase I		Phase II		Phase III		Other phases		Total number of studies
	N	% (CI)	N	% (CI)	N	% (CI)	N	% (CI)	N (%)
Adults	8	2% (0.5-2.4)	113	20% (17.1-23.8)	425	77% (73.5-80.5)	6	1% (0.2-2.0)	552 (100%)
Children	3	5% (-)	15	24% (13.5-34.9)	43	69% (57.9-80.8)	1	2% (-)	62 (100%)

* National Drug, Food and Technology Administration of Argentina.
Data between parentheses correspond to 95% confidence interval limits.

and connective tissue diseases (17 %), and endocrine, nutritional, and metabolic disorders (11 %) (Figure 1). Most usually, studied tumors included breast cancer (N= 28), which accounted for 21 % of neoplasms (N= 123), followed by lung cancer (N= 23), which accounted for 17 % of neoplasms in this group. Among connective tissue diseases, the most common condition was rheumatoid arthritis (N= 59) and among endocrine, nutritional, and metabolic disorders, it was diabetes (N= 50).

Children. The most frequently studied diseases were respiratory diseases (N= 10, 16 %), among which asthma was the most common (N= 8, 13 %). These were followed by musculoskeletal and connective tissue diseases (N= 10, 16 %), among which juvenile idiopathic arthritis (JIA) (N= 7, 11 %) was more common (Figure 2).

RELATIONSHIP BETWEEN TRIALS IN CHILDREN AND INFANT AND CHILD MORTALITY

Common causes of infant and child mortality in Argentina:

Between 0 to 4 years old: perinatal conditions, congenital malformations, accidents, pneumonia/ influenza, and pneumonitis due to solids and liquids. Between 5 and 14 years old: accidents, malignant tumors, congenital malformations, suicide. Between 15 and 24 years: accidents, suicide, assaults.

No correlation was observed between the most frequently studied diseases in children and the leading causes of infant and child mortality.

DISCUSSION

The study titled "The Globalization of Pediatric Clinical Trials," published in 2012 by the American Academy of Pediatrics,⁶ analyzed the characteristics of pediatric clinical trials approved between 2007 and 2010 and compared them to a previous period. Among analyzed outcome measures, the following are consistent with our study results: 1) phase III predominated; 2) placebo was used in 38 % of trials, similar to what has been observed in this study (31 %); 3) trials conducted in developing countries focused most of all on asthma, consistent with this study.

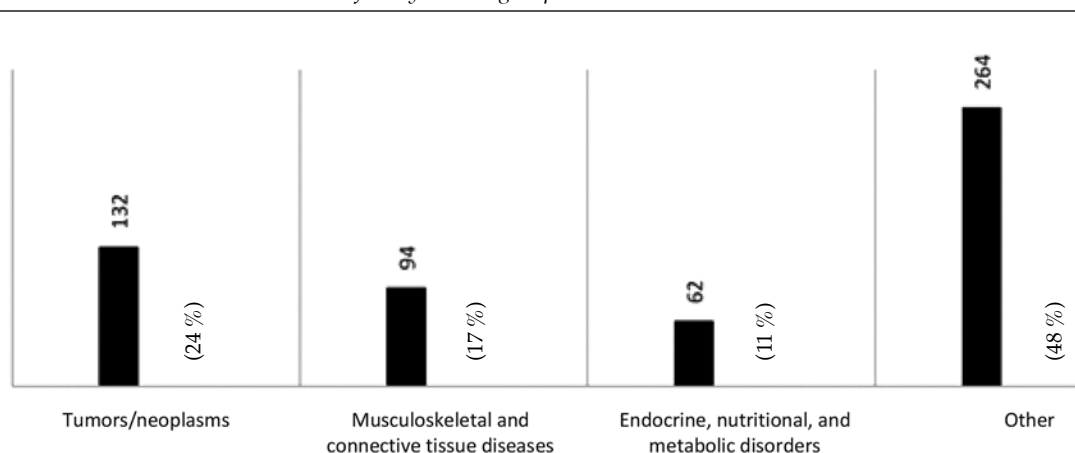
TABLE 4. Association between age range and the use of placebo in clinical trials approved by the ANMAT* between 2011 and 2014

Age range	With placebo N (%)	Without placebo N (%)	Total N (%)
Adults	273 (49 %)	279 (51 %)	552 (100 %)
Children	19 (31 %)	43 (69 %)	62 (100 %)

χ^2 test with Yates' correction= 7.172; $p= 0.0074$.

* National Drug, Food and Technology Administration of Argentina.

FIGURE 1. Diseases studied in adults (classified by disease group)*



* International Classification of Diseases, 10th Revision (ICD-10). 2008. WHO.³

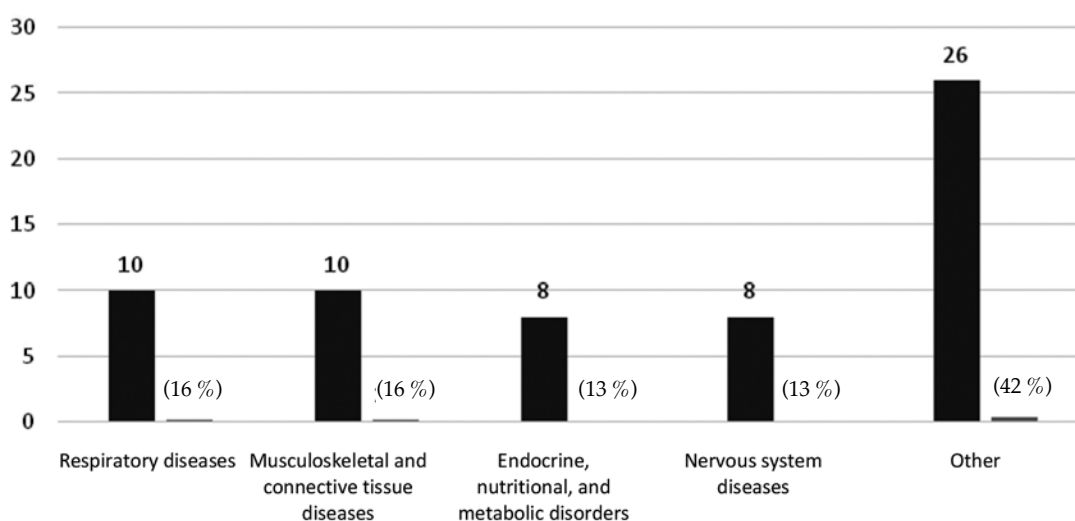
Tumors/ neoplasms, musculoskeletal and connective tissue diseases, and endocrine, nutritional, and metabolic disorders corresponded to the three categories representative of more than 50 % of diseases studied in adult trials.

A difference worth noting is that the above-mentioned study analyzed only pediatric trials and did not compare them to those in the adult population.

This study confirms that more trials are conducted on adults than on children (90 % versus 10 %). The lower number of pediatric trials may be related to the fact that drug research in children poses challenges and difficulties in terms of:

- *Ethical aspects.* Children are a vulnerable population so their participation as research subjects is a risk for an unequal distribution of burdens and benefits.^{7,8} Vulnerability is a critical characteristic of children, whose autonomy is relatively or absolutely restricted because they cannot protect their interests and integrity.⁹ As a result, children are more susceptible to damage or abuse and the risks may outweigh the benefits because the studied molecules are not completely known yet. This is why they require special protection, but this should not mean denying them the right to participate in clinical research because it would paradoxically make children more vulnerable as they would be exposed to treatments with drugs that had not been tested in them.
- *Methodological aspects.* The following should be considered when designing these studies:
 - the number of patients is smaller;¹⁰
 - initial dosage, safety, and tolerability data are mostly obtained in adults; outcome measures should be adjusted to pediatrics; it is necessary to assess the characteristics typical of this population, including physical growth and development and the development of absorption, distribution, metabolism, and excretion mechanisms;¹¹
 - long-term studies are required;¹²
 - the use of placebo should be justified and restricted;¹²
 - techniques involved should be as minimally invasive as possible;¹²
 - it is necessary to minimize and justify blood volumes to be collected;¹²
 - it should be noted that pediatrics covers different age ranges, each with their own characteristics, and in a long-term study, patients may shift from one group to another.¹²
- *Aspects related to human resources and infrastructure.* The staff involved should be experienced in drug clinical research and in dealing with pediatric patients. In addition, research sites require their own infrastructure specially designed for pediatrics to prevent risks for participants.
- *Sociocultural aspects.* It is necessary to inform the society (including health care providers)

FIGURE 2. Diseases studied in children (classified by disease group)*



* International Classification of Diseases, 10th Revision (ICD-10). 2008. WHO.³

Respiratory diseases, musculoskeletal and connective tissue diseases, endocrine, nutritional, and metabolic disorders, and nervous system diseases corresponded to more than 50 % of disease categories studied in pediatric trials.

on the drug development process in children and to highlight that participants are not subjected to an “experiment” or the object of exploitation.

In spite of these characteristics, it is worth noting that the number of pediatric clinical trials increased 100 % between 2011 and 2014. This is in line with the prevailing need to have drugs that have been scientifically assessed in children and with the emergence of international regulations that promote this activity.

In relation to study phases, phase III predominated in both adults (77 %) and children (69 %). The number and proportion of early phase studies was low in both populations, not only in children, as initially proposed in this study. A possible reason might be that, in Argentina, during the study period, there was no regulation in place regarding phase I studies. In 2017, Provision 4009/17¹³ on requirements for health care sites conducting phase I studies and Provision 4008/17¹⁴ on requirements for clinical trials, including phase I studies, were passed. This may promote early phase research in our country.

In relation to placebo, results have shown a greater association between placebo use and adult age, which is consistent with international recommendations,¹⁵ which established that more restrictions should be applied to placebo use in children than in adults. In relation to blinding, the proportion of blind studies was higher than open-label studies in both populations, which is consistent with the existing recommendations that state that, like in the case of adults, pediatric trials should implement every measure possible to prevent bias.¹²

In relation to the most commonly studied diseases, no coincidence was observed when comparing adult and pediatric clinical trials. In the adult population, neoplasms predominated, mostly breast and lung cancer, in correlation with the numbers published by the National Ministry of Health of Argentina,⁴ which showed that malignant tumors were the leading cause of mortality in individuals aged 35-74 years.

In pediatrics, clinical trials focused more on respiratory diseases (with asthma as the most studied disease in this group) and musculoskeletal and connective tissue diseases, especially JIA.

The most commonly studied diseases in clinical trials done in children did not match the leading causes of infant and child mortality in Argentina.⁴ These findings may be explained

by the fact that the main objective of clinical drug research is to develop new knowledge on molecules for clinical use, applicable not only for mortal diseases but in any health care situation requiring pharmacotherapeutic interventions. It would be interesting to have a clinical pharmacology branch to assess drugs aimed at reducing drug-related mortality in infants and children.

In addition, it should be noted that among the most studied diseases, asthma is the most common chronic respiratory disease and the leading cause of chronic morbidity in children,¹⁶ and that JIA is a pediatric disease that requires an aggressive initial treatment.¹⁷ These considerations help us to infer that, between 2011 and 2014, in Argentina, pediatric clinical trials were approved to study diseases that represented the health needs of this group, either because they are highly prevalent and/or because they occur in the pediatric population and require starting treatment at an early age. This is respectful of international ethical guidelines in the vulnerable population establishing that the purpose of research should aim at gathering relevant knowledge on this group's health needs.⁷

CONCLUSIONS

1) More studies were conducted in adults than in children; 2) phase III studies predominated in both populations; 3) significant differences were observed between adult and children in terms of study design, placebo use, and blinding; 4) studied diseases differed between both populations; 5) pediatric clinical trials approved during the study period did not correlate with the leading causes of infant and child mortality in Argentina. ■

REFERENCES

1. Saavedra I, Quiñones L, Saavedra M, et al. Farmacocinética de medicamentos de uso pediátrico, visión actual. *Rev Chil Pediatr.* 2008; 79(3):249-58.
2. Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica. Disposición 6677/10. Buenos Aires: Ministerio de Salud; 2010. [Accessed on: July 12th, 2018]. Available at: http://www.anmat.gov.ar/webanmat/Legislacion/Medicamentos/Dispo_6677-10.pdf.
3. Organización Mundial de la Salud. Clasificación Internacional de Enfermedades. 10.ma rev. [Accessed on: July 12th, 2018]. Available at: http://www.sssalud.gob.ar/hospitales/archivos/cie_10_revi.pdf.
4. Ministerio de Salud de la Nación Argentina - Secretaría de Políticas, Regulación e Institutos Dirección de Estadísticas e Información de Salud. Estadísticas vitales-Información Básica. Argentina-Año 2015. Buenos Aires: DEIS/MSAL, 2016;5(59). [Accessed on: July 12th, 2018]. Available

- at: <http://www.deis.msal.gov.ar/index.php/serie-5-estadisticas-vitales/>.
5. Instituto de Desenvolvimento Sustentável Mamirauá. Programa Estadístico Biostat 5.3. [Accessed on: July 12th, 2018]. Available at: <https://www.mamiraua.org.br/pt-br/downloads/programas/bioestat-versao-53/>.
6. Dunne J, Murphy D, Rodríguez W. The Globalization of Pediatric Clinical Trials. *Pediatrics*. 2012; 130(6):e1583-91.
7. Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas (CIOMS). Pautas éticas internacionales para la investigación biomédica en seres humanos. Ginebra: CIOMS; 2002. [Accessed on: July 12th, 2018]. Available at: <http://www1.paho.org/Spanish/BIO/CIOMS.pdf>.
8. Asociación Médica Mundial. Declaración de Helsinki de la AMM - Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos. 64.^a Asamblea General, Fortaleza, Brasil, 2013. [Accessed on: July 12th, 2018]. Available at: <https://www.wma.net/es/policies-post/declaracion-de-helsinki-de-la-amm-principios-eticos-para-las-investigaciones-medicinas-en-seres-humanos/>.
9. Macklin R. Bioethics, vulnerability, and protection. *Bioethics*. 2003;17(5-6):472-86.
10. European Medicines Agency. Committee for Medicinal Products for Human Use Guideline On Clinical Trials in Small Populations. Londres: EMA; 2006. [Accessed on: July 12th, 2018]. Available at: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003615.pdf.
11. Kearns GL, Abdel-Rahman SM, Alander SW, et al. Developmental pharmacology--drug disposition, action, and therapy in infants and children. *N Engl J Med*. 2003; 349(12):1157-67.
12. ICH Expert Working Group. Clinical investigation of medicinal products in the pediatric population (E11). ICH Harmonised Tripartite Guideline. 2000. [Accessed on: July 12th, 2018]. Available at: http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E11/Step4/E11_Guideline.pdf.
13. Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica. Disposición 4009/17. Buenos Aires: Ministerio de Salud; 2017. [Accessed on: July 12th, 2018]. Available at: http://www.anmat.gov.ar/boletin_anmat/BO/Disposicion_4009-2017.pdf.
14. Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica. Disposición 4008/17. Buenos Aires: Ministerio de Salud; 2017. [Accessed on: July 12th, 2018]. Available at: http://www.anmat.gov.ar/boletin_anmat/Abril_2017/Dispo_4008-17.pdf.
15. European Medicines Agency. Committee for Medicinal Products for Human Use. Ethical Considerations for Clinical Trials on Medicinal Products Conducted with the Paediatric Population. 2008. [Accessed on: July 12th, 2018]. Available at: http://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-10/ethical_considerations_en.pdf.
16. Comité Nacional de Neumonología, Comité Nacional de Alergia, Comité Nacional de Medicina Interna, Comité Nacional de Familia y Salud Mental. Guía de diagnóstico y tratamiento: asma bronquial en niños ≥ 6 años. Actualización 2016. Resumen ejecutivo. *Arch Argent Pediatr*. 2016; 114(6):595-6.
17. Cuttica R, Cervetto V, Pringe A, et al. Guías de práctica clínica en artritis idiopática juvenil. Sociedad Argentina de Pediatría-Sociedad Argentina de Reumatología; 2011. [Accessed on: July 12th, 2018]. Available at: http://www.reumatologia.org.ar/docs/guias_practica_clinica_artritis_idiopatica_juvenil_2011.pdf.

Hipercolesterolemia en los padres e historia clínica familiar como predictores de hipercolesterolemia en los hijos

Parental hypercholesterolemia and family medical history as predictors of hypercholesterolemia in their children

Dr. Jorge A. Robledo^a, Lic. Leonardo J. Siccardi^a, Mg. Liliana M. Gallindo^b y

Dr. Shrikant I. Bangdiwala^c

Colaboradores: Dra. Jimena Colombero y Lic. Daniela Giorgi

RESUMEN

Introducción. La hipercolesterolemia en los padres sería mejor predictor de hipercolesterolemia en niños que la historia clínica familiar.

Objetivos. Comparar las fuerzas de asociación y los valores de predicción de la hipercolesterolemia en padres y la historia clínica familiar positiva con la hipercolesterolemia en hijos.

Material y métodos. Estudio analítico, transversal. Se dosó colesterol en niños ≥ 6 y < 12 años y sus padres biológicos. Se realizó una encuesta a los padres.

Se evaluó la asociación mediante el cálculo de *odds ratio*. Se determinó su valor de predicción. Se estudió la relación entre la hipercolesterolemia en padres y en hijos usando la regresión multinivel.

Resultados. Se evaluaron 332 niños, 304 madres y 206 padres. El análisis entre uno/ambos progenitores con colesterol ≥ 240 mg/dl y niños ≥ 200 mg/dl mostró OR= 6,40; IC95 % = 2,85-14,48; $p < 0,0001$; sensibilidad= 69%; especificidad= 74 %; valor predictivo positivo (VPP)= 34 %; valor predictivo negativo (VPN)= 93 %; razones de verosimilitud positiva (RVP)= 2,69; negativa (RVN)= 0,42. La historia clínica familiar vs. niños con colesterol ≥ 200 mg/dl arrojó OR= 1,86; IC95 % = 0,84-4,11; $p = 0,1272$; sensibilidad= 69 %; especificidad= 46 %; VPP= 19 %; VPN= 89 %; RVP= 1,27; RVN= 0,68. Los hijos tuvieron 2,9 y 2,5 más mg/dl de colesterol por cada 10 mg/dl de aumento en colesterol en madres y padres, respectivamente. **Conclusiones:** La hipercolesterolemia en padres se asoció significativamente con la hipercolesterolemia en hijos y mostró mayor poder de predicción que la historia clínica familiar positiva.

Palabras clave: hipercolesterolemia, niño, pesquisa, historia médica familiar.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2019.41>

Texto completo en inglés:

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2019.eng.41>

- a. Programa Interinstitucional de Prevención y Educación en Salud (PIPES), Jovita, Córdoba, Argentina.
- b. Universidad Nacional de Tucumán, Tucumán, Argentina.
- c. McMaster University, Hamilton, Canadá.

Correspondencia:

Dr. Jorge A. Robledo:
pipes.jovita@gmail.com

Financiamiento:

Hospital Municipal de Jovita, Municipalidad de Jovita, Wiener Lab., Metrolab S.A., Droguería Nor, Droguería Cofarsur, Contimedios S. A., Establecimientos educativos de nivel primario de la localidad de Jovita, Química Marcos Juárez y agricultores locales.

Conflicto de intereses:

Ninguno que declarar.

Recibido: 15-2-2018

Aceptado: 30-7-2018

INTRODUCCIÓN

El hallazgo de aterosclerosis en autopsias de jóvenes soldados en la Guerra de Corea, en 1953,^{1,2} y su confirmación por otros estudios,³⁻⁵ generó un cambio de paradigma y se aceptó que esta enfermedad comenzaba en la niñez.

En 1983, el *Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial* proporcionó una fuerte evidencia de que la hipercolesterolemia era un importante factor de riesgo cardiovascular,^{6,7} y se aconsejó su detección temprana.⁸ En nuestro país, la prevalencia de hipercolesterolemia en niños es del 6 % al 15 % y del 15 % al 35% de colesterol ligeramente elevada.⁹⁻¹¹

Los consensos de la *American Academy of Pediatrics* (AAP) de 1998 y 2011^{12,8} y de la Sociedad Argentina de Pediatría (SAP) de 2005¹³ recomiendan como estrategia de tamizaje selectivo la determinación de colesterol en los niños con historia clínica familiar (HCF) positiva o desconocida de patologías cardiovasculares prematuras en los padres y en los abuelos o de hipercolesterolemia en los padres. El consenso de la SAP sobre el manejo de dislipemias en pediatría aconseja el tamizaje universal en niños de 6 a 11 años, pero su aplicabilidad es dificultosa por la masividad y los costos.¹⁴

En nuestro anterior trabajo,¹⁵ se encontró una relación no muy fuerte entre la HCF positiva y la hipercolesterolemia y las pruebas diagnósticas con valores aceptables,

Cómo citar: Robledo JA, Siccardi LJ, Gallindo LM, Bangdiwala SI. Hipercolesterolemia en los padres e historia clínica familiar como predictores de hipercolesterolemia en los hijos. *Arch Argent Pediatr* 2019;117(1):41-47.

pero con valor predictivo positivo (VPP) muy bajo, debido a la gran cantidad de resultados falsos positivos. También se encontró una fuerte relación de la hipercolesterolemia entre los padres y los hijos, cuando ambos progenitores eran hipercolesterolémicos, aunque el tamaño muestral fue escaso.

El objetivo de este trabajo es comparar las fuerzas de asociación y los valores de predicción de la hipercolesterolemia en los padres y la HCF positiva con la hipercolesterolemia en los hijos.

MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio analítico, de corte transversal. El trabajo de campo se realizó de febrero a junio de 2015. Se registraron el nombre y el apellido, el documento nacional de identidad (DNI), la fecha de nacimiento y el sexo de los padres y los hijos, y se preservó su anonimato.

Población de niños

Niños concurrentes a las dos únicas escuelas de nivel primario de la localidad de Jovita, Córdoba, Argentina, ambas de gestión pública.

Criterios de inclusión: ser alumnos de 1º a 6º grado del nivel primario. Edad comprendida entre 6,0 y 11,9 años al 30 de junio de 2015. Consentimiento informado del padre, madre o tutor.

Criterios de exclusión: padecer o haber padecido, en los 20 días previos a la toma de la muestra sanguínea para las determinaciones bioquímicas, enfermedades infecciosas.¹⁶ Presencia de enfermedades crónicas que produjeran o pudieran producir alteraciones marcadas del metabolismo de los lípidos.¹⁷

Población de padres

Criterios de inclusión: ser madre y/o padre biológica/o. Haber firmado el consentimiento informado.

Criterios de exclusión: padecer o haber

padecido, en los 20 días previos a la toma de la muestra sanguínea para las determinaciones bioquímicas, enfermedades infecciosas.¹⁶

Variables

Colesterolemia

Se utilizó sangre obtenida por venopunción con ayuno previo mayor de 10 horas. El dosaje de colesterol total se efectuó con Colestat enzimático AA líquida, de Wiener Lab. El suero se separó dentro de la primera hora posterior a la extracción y las determinaciones fueron realizadas en el mismo día, utilizando un autoanalizador clínico Wiener CM250.

La técnica de la determinación de colesterolemia se sometió al control de trazabilidad a través del Laboratorio de Referencia y Estandarización en Bioquímica Clínica (LARESBC) de la Fundación Bioquímica Argentina, y se obtuvo el correspondiente certificado de la *Cholesterol Reference Method Laboratory Network (Centers for Disease Control and Prevention –CDC–, Atlanta, Estados Unidos)*.

Los valores de referencia utilizados para los niños fueron los propuestos por la AAP¹² y la SAP,¹⁴ y los de adultos, por el Adult Treatment Panel III (ATP III)¹⁸ (Tabla 1). La condición se categorizó como A, B y C en el resto del documento.

Variable de predicción n° 1: hipercolesterolemia en uno o en ambos padres. Se operó como variable dicotómica. Hipercolesterolemia en el padre/madre positiva: uno o ambos padres presentaban colesterolemia ≥ 240 mg/dl. Negativa: < 240 mg/dl.

Variable de resultado: hipercolesterolemia en el niño. Se operó como variable dicotómica. Positiva: niño con colesterolemia ≥ 200 mg/dl. Negativa: < 200 mg/dl.

Historia clínica familiar

Se obtuvo mediante una encuesta diseñada

TABLA 1. Valores de referencia para colesterolemia en los niños y los adultos

Categoría	Condición	Niños (AAP-SAP)	Adultos (ATP III)
A	Elevada	≥ 200 mg/dl	≥ 240 mg/dl
B	Lig. elevada	170-199 mg/dl	200-239 mg/dl
C	Deseable	< 170 mg/dl	< 200 mg/dl

AAP: American Academy of Pediatrics; SAP: Sociedad Argentina de Pediatría.

ATP III: Adult Treatment Panel.

según las recomendaciones del panel de expertos de la AAP.⁸ Se consideró positiva cuando se detectó, en los padres o en los abuelos, la ocurrencia temprana, antes de los 55 años en los hombres y antes de los 65 en las mujeres, de enfermedades vasculares del corazón, del cerebro y de los miembros inferiores o de colesterolemia en los padres ≥ 240 mg/dl.

Variable de predicción n° 2: HCF positiva. Se operó como variable dicotómica, positiva y no positiva.

Consideraciones éticas

Se obtuvo la aprobación del Comité de Ética, de los directores de los centros educativos y del Ministerio de Educación de la Provincia de Córdoba. Toda la comunicación fue realizada a través de las escuelas. Los informes de los resultados fueron entregados a los padres en sobres cerrados. Se resguardó la confidencialidad de los participantes del estudio.

Consideraciones estadísticas

Los datos recogidos fueron almacenados informáticamente en formato de tablas Access.

Se examinó la asociación de la hipercolesterolemia en los padres con la hipercolesterolemia en los hijos. Se utilizaron las tablas de contingencia de datos pareados (hijo con su/s respectivo/s padre y/o madre); se cuantificó la fuerza de la asociación con *odds ratio* (OR) y se examinó su significancia estadística con la prueba

de chi cuadrado de McNemar, con un nivel de significancia del 0,05.

Los criterios para la clasificación de los padres y los hijos para este análisis, según la categoría de colesterolemia, se muestran en la *Tabla 2*.

Se examinó la asociación de la HCF positiva con la hipercolesterolemia en los hijos de la misma forma que para el ítem anterior.

Se efectuaron las pruebas diagnósticas de sensibilidad, especificidad, VPP y valores predictivos negativos (VPN) y razón de verosimilitud positiva y negativa (RVP y RVN) para evaluar el potencial de predicción de la hipercolesterolemia en los padres y la HCF positiva para con la hipercolesterolemia en los hijos. Se calculó el porcentaje de población por evaluar (PPE), valor resultante de dividir entre el número de individuos indicados para evaluar por la variable de predicción y el total de evaluados.

Se determinó la prevalencia de colesterolemia de cada una de las categorías en los niños y los adultos, y los indicadores de estadística descriptiva de colesterolemia y edad.

Se efectuó un análisis de regresión multinivel considerando el núcleo familiar como conglomerado, con un intercepto aleatorio por familia para tomar en cuenta la correlación en la variable de respuesta entre los miembros de una misma familia.

Se calculó un tamaño de 328 participantes para detectar una diferencia entre ambos grupos de, al menos, 15 %. La proporción de sujetos en

TABLA 2. Criterios para la clasificación de los padres y los niños de acuerdo con la categoría de su colesterolemia

Categoría de los padres		Condición	Categoría del niño	Condición	Clasificación
Madre/padre 1	Madre/padre 2				
Si la categoría de madre/padre 1 y 2 es:		Se considera como	Y el niño es categoría	Se considera como	Y se clasifica como
A	A-B-C-D	Positivo	A	Positivo	Positivo verdadero
B-C	B-C	Negativo	A	Positivo	Falso positivo
B-C	B-C	Negativo	B-C	Negativo	Negativo verdadero
A	A-B-C-D	Positivo	B-C	Negativo	Falso negativo
D	A-B-C	Indefinida	A	Positivo	Descartado
A	A-B-C	Indefinida	B-C	Negativo	Descartado
D	D	Indefinida	A	Positivo	Descartado
D	D	Indefinida	B-C	Negativo	Descartado

Nota: Las categorías A, B, y C se corresponden con los valores de referencia de colesterol en la población pediátrica y adulta expresados en la *Tabla 1*. La categoría D significa Desconocido e indica que el individuo no fue evaluado porque no concurrió a la extracción de la muestra sanguínea.

el grupo expuesto (niños hipercolesterolémicos) fue del 45 % y, en el grupo no expuesto, del 30 %, con una potencia del 80 % y un error alfa del 5 % (EpiInfo 7.0).

RESULTADOS

De una población total de 444 alumnos, consintieron 342. Fueron excluidos 10 niños y sus padres porque no cumplían los criterios de inclusión, por lo que quedaron 332 (el 75 % del universo), 169 (51 %) niñas y 163 (49 %) varones. Concurrieron para ser evaluados 304 madres y 206 padres.

La prevalencia de los niveles de colesterolemia hallada se expresa en la *Tabla 3*.

La colesterolemia (en mg/dl) en las niñas mostró una media y desviación estándar (DE) de 164 ± 28 , un mínimo de 110, un máximo de 247 y, en los niños, una media y DE de 163 ± 28 , un mínimo de 103 y un máximo de 239.

La colesterolemia en las madres mostró una media y DE de 183 ± 40 , un mínimo de 99, un máximo de 337 y, en los padres, una media y DE de 207 ± 44 , un mínimo de 118, un máximo de 342.

La edad promedio de las madres fue de $36,2 \pm 6,4$ años y, en los padres, de $41,0 \pm 7,2$ años.

La *Tabla 4* muestra los resultados de la asociación de la hipercolesterolemia entre los padres y los hijos y las pruebas diagnósticas.

La *Tabla 5* muestra los resultados obtenidos al relacionar la hipercolesterolemia en los niños con la HCF positiva y las pruebas diagnósticas.

El análisis de regresión multinivel indicó que hubo efectos importantes y estadísticamente significativos de los valores del colesterol de la madre y del colesterol del padre sobre el valor del colesterol de los niños. Por cada 10 mg/dl de aumento en los valores promedio del colesterol de la madre, hubo un aumento de 2,9 mg/dl en los valores promedio de colesterol del niño, y, por cada 10 mg/dl de aumento en los valores promedio de colesterol del padre, hubo un aumento de 2,5 mg/dl en los valores promedio de colesterol del niño.

DISCUSIÓN

Hay numerosos estudios sobre hipercolesterolemia familiar homocigota y heterocigota, cuyas frecuencias poblacionales son de 1/1 000 000 y de 1/250 a 1/500, respectivamente.¹⁹ También la hipercolesterolemia familiar combinada,

TABLA 3. Distribución de los niveles de colesterol en los hijos, las madres y los padres

	Niños (n = 332)	Madres (n = 304)	Padres (n = 206)
Condición	n- %	n- %	n- %
Elevado	37-11,1	20-6,6	45-21,8
Lig. elevado	88-26,5	82-27,0	74-35,9
Deseable	207-62,3	202-66,4	87-42,2

TABLA 4. Correlación de colesterolemia entre hijos con colesterol de ≥ 200 mg/dl y uno o ambos padres hipercolesterolémicos ≥ 240 mg/dl y pruebas diagnósticas

		Colesterol en los hijos (n = 200)					
Variable	Clasificación	≥200	< 200	Total	OR	IC 95 %	p
		n	n	n			
Colesterol de los padres	Uno o ambos ≥240	22	43	65	6,40	(2,85-14,48)	< 0,0001
	Ninguno ≥ 240	10	125	135			
Total		32	168	200			
		Pruebas diagnósticas					
PPE		Sensibilidad	Especificidad	VPP	VPN	RVP	RVN
33 %		69 %	74 %	34 %	93 %	2,69	0,42

PPE: porcentaje de población por evaluar; VPP: valor predictivo positivo; VPN: valor predictivo negativo; RVP: razón de verosimilitud positiva; RVN: razón de verosimilitud negativa; IC: intervalo de confianza.

con una prevalencia de 1-2 %, es de interés diagnóstico.²⁰ En este trabajo, y en los anteriores, nuestro objetivo de búsqueda es toda clase de hipercolesterolemia, incluida la poligénica, cuya prevalencia mundial en la población pediátrica oscila entre 4% y 20% para valores ≥ 200 mg/dl.

La correlación hallada de la hipercolesterolemia en los padres con la de sus hijos es fuerte, pues arroja un OR de 6,40 y $p < 0,0001$, y, además, una alta sensibilidad y especificidad y buenos valores en las demás pruebas diagnósticas, con excepción del VPP.

En cuanto a la HCF con la hipercolesterolemia en los niños, en este caso, da un OR= 1,86, pero sin asociación estadística, y las pruebas diagnósticas, con valores más débiles que la hipercolesterolemia en los padres.

Las dos variables de predicción muestran la misma sensibilidad (69 %), ya que detectan 22 de los 32 niños hipercolesterolémicos. Pero, a pesar de la coincidencia numérica, solo 13 niños coinciden en ser pesquisados por ambos criterios.

La media de colesterolemia en niños es ligeramente menor que la hallada en 2009 (164 vs. 168).

Los resultados del análisis de regresión multinivel concuerdan con los de las tablas de contingencia en cuanto a la correlación de la colesterolemia entre los padres y los hijos.

Dos circunstancias podrían alterar la capacidad de predicción de la hipercolesterolemia en los padres: el hecho de que no se indaga en estos la existencia de patologías u otros factores que podrían causar hipercolesterolemias

secundarias y la relativa juventud de los padres (media de 36,2 años en las madres y de 41,0 en los padres), considerando que la media de colesterolemia se incrementa con la edad.

Una fortaleza de este trabajo -y de nuestros tres estudios epidemiológicos anteriores realizados en 1997, 2003 y 2009-^{9,15} es el elevado tamaño muestral (75 %). También es muy alto el porcentaje de las madres que consintieron. El de los padres es menor, pero aceptablemente bueno.

En un estudio tipo cascada para la búsqueda de hipercolesterolemia familiar realizado en el Reino Unido,²⁰ fueron testeados el 97% de los niños, mientras que el 5% de los adultos se rehusaron y el 59% no respondió. Esto parece indicar que la preocupación de los padres es mayor hacia sus hijos que para sí mismos.

Hay pocos trabajos de este tipo. El *Family Study*, de 1980, encontró una correlación positiva y fuertemente significativa de colesterolemia entre los padres y los hijos biológicos, que estaba relacionada con factores genéticos.²¹

Se podría suponer que una estrategia de detección basada en este concepto se podría extrapolar a todo el núcleo familiar consanguíneo y combinar, de esa manera, el tamizaje selectivo con un test en cascada.

Un método para detectar una enfermedad o un factor que conduce a ella, considerado como estándar de oro, es aquel que tenga una alta sensibilidad y especificidad. Un tercer indicador sería tener un costo moderado o bajo, para que pudiera ser implementado en países con bajo presupuesto en salud, para optimizar el gasto.

TABLA 5. Correlación de colesterolemia en los niños con valores de colesterol ≥ 200 mg/dl y su historia clínica familiar positiva y pruebas diagnósticas

Variable	Clasificación	Colesterol en los hijos (n = 200)					
		≥ 200	< 200	Total	OR	IC 95 %	p
		n	n	n			
Historia clínica familiar	Positiva	22	91	113	1,86	(0,84-4,11)	0,1272
	Desconocida-negativa	10	77	87			
Total		32	168	200			
		Pruebas diagnósticas					
PPE		Sensibilidad	Especificidad	VPP	VPN	RVP	RVN
57 %		69 %	46 %	19 %	89 %	1,27	0,68

PPE: porcentaje de población por evaluar; VPP: valor predictivo positivo; VPN: valor predictivo negativo; RVP: razón de verosimilitud positiva; RVN: razón de verosimilitud negativa; IC: intervalo de confianza.

Entre los métodos propuestos para pesquisar la hipercolesterolemia en los niños, se pueden citar los siguientes:

- **El test en cascada:** detecta individuos con hipercolesterolemia familiar. Un metaanálisis de Morris y col. considera que es una estrategia buena pero inadecuada para identificar nuevos casos índices, con baja sensibilidad y alto costo.²²
- **El tamizaje universal:** tiene alta sensibilidad y especificidad, pero es costoso y de muy dificultosa aplicación. El consenso de la SAP propone hacerlo para todos los niños al ingresar en la escuela primaria. Wald y cols.²³⁻²⁵ hicieron un estudio experimental a pequeña escala y otro a gran escala en el que evaluaron a 10000 niños por hipercolesterolemia familiar y concluyeron que era factible y efectivo realizar el tamizaje al año y medio de vida, junto con la rutina de inmunización del niño, y evaluar, posteriormente, a los padres de aquellos que dieran mutación positiva o niveles de colesterol elevados. Para los países en desarrollo, es demasiado caro. Una especie de tamizaje universal se implementa en algunos países, como Eslovenia, donde a todos los niños con HCF positiva se dosifica su colesterolemia a los 5 años y, si resultan valores elevados, se realiza un perfil lipídico y se estudia luego a la familia. Aquí también se enfocan en la hipercolesterolemia familiar, pero manifiestan que la HCF no es fiable para la identificación de los casos.²⁶
- **El tamizaje selectivo:** es el más aceptado hasta el momento. Es el sugerido por la AAP y la SAP sobre la base de la HCF, pero tiene una baja especificidad y elevado costo.

El estudio de 2009¹⁵ mostró una correlación estadísticamente significativa entre la hipercolesterolemia y la HCF (OR 2,20, IC 95 %: 1,18-4,13 y $p=0,014$) con pruebas diagnósticas aceptables (sensibilidad= 65 %, especificidad= 37 %, VPP= 17 %, VPN= 89 %, RVP= 1,16 y RVN= 0,71). Para poder pesquisar ese 65 % (33 de 51) de niños hipercolesterolémicos, sería necesario evaluar al 49 % de la población (189 de 382), lo que, en este trabajo, definimos como PPE. Si el cálculo se hace sumando a los niños con HCF positiva y a los que tienen HCF desconocida, como sugieren los consensos actuales, la correlación desaparece y la mayoría de las pruebas diagnósticas adquieren valores más débiles.

De allí que, tanto en esa oportunidad como en este estudio, se consideró como criterio de pesquisa

para ser evaluado solamente la HCF positiva.

El PPE usando la HCF sería del 57 %. O sea, si, en esta población estudiada, se utilizara la HCF como criterio de tamizaje selectivo, tendría que haberse evaluado al 57 % de ella (113 de 200), mientras que, utilizando la hipercolesterolemia en los padres, precisaría evaluarse solo un 33% (65 de 200). Esto indicaría, además de las pruebas diagnósticas, una superior eficacia de la hipercolesterolemia en los padres como predictor y se traduciría en un menor costo de detección.

Sobre la base de los resultados hallados, se está desarrollando una idea-proyecto denominada "Pesquisa de hipercolesterolemia infantojuvenil en la oficina de farmacia", dado que allí concurren los hipercolesterolémicos diagnosticados a proveerse de medicación y es el sitio de la salud más frecuentado por los pacientes en general.²⁷

Un ensayo virtual de esta idea-proyecto logró buenos resultados. Permitió detectar, aproximadamente, a un 30 % de pacientes adultos y pediátricos hipercolesterolémicos y a otro 30% de pacientes adultos y pediátricos con colesterolemia ligeramente elevada.²⁸

La Farmacia y el equipo de salud relacionado con la temática podrían actuar mancomunada y sistematizadamente para confeccionar registros de pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigota y heterocigota, demanda esta de orden nacional y mundial.

CONCLUSIÓN

La hipercolesterolemia en los padres se asoció de manera positiva y fuertemente significativa con la hipercolesterolemia en los hijos y fue un buen predictor. La HCF positiva no se asoció a la hipercolesterolemia en los hijos y tuvo menor poder de predicción que la hipercolesterolemia en los padres.■

Agradecimientos

Al personal directivo, docente y no docente de los centros educativos donde se desarrolló el trabajo.

A las empresas e instituciones que colaboraron con recursos materiales y económicos.

A los más de treinta voluntarios -médicos, docentes, bioquímicos, enfermeras, administrativos y otros específicamente capacitados- que colaboraron ad honorem en el trabajo de campo.

Al Dr. Fernando Torres por sus apropiados consejos.

Al pueblo de Jovita.

REFERENCIAS

- Enos WF, Holmes RH, Beyer J. Coronary disease among United States soldiers killed in action in Korea; preliminary report. *J Am Med Assoc*. 1953;152(12):1090-3.
- Enos WF, Holmes RH, Beyer J. Landmark article, July 18, 1953: Coronary disease among United States soldiers killed in action in Korea. Preliminary report. By William F. Enos, Robert H. Holmes and James Beyer. *JAMA*. 1986;256(20):2859-62.
- Stary HC, Chandler AB, Dinsmore RE, et al. A Definition of Advanced Types of Atherosclerotic Lesions and a Histological Classification of Atherosclerosis: A Report From the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association. *Circulation*. 1995;92(5):1355-74.
- Strong JP, Malcom GT, McMahan CA, et al. Prevalence and Extent of Atherosclerosis in Adolescents and Young Adults. *JAMA*. 1999;281(8):727-35.
- McGill HC Jr, Geer JC, Strong J. Natural history of human atherosclerotic lesions. In Sandler M, Bourne G (eds.). *Atherosclerosis and its origin*. New York: Academic Press; 1963:39-65.
- The Lipid Research Clinics Program. The Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial Results: I. Reduction in incidence of coronary heart disease. *JAMA*. 1984;251(3):351-64.
- The Lipid Research Clinics Program. The Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial Results: II. The relationship of reduction in incidence of coronary heart disease to cholesterol lowering. *JAMA*. 1984;251(3):365-73.
- Expert Panel on Integrated Guidelines for Cardiovascular Health and Risk Reduction in Children and Adolescents; National Heart, Lung, and Blood Institute.. Expert panel on integrated guidelines for cardiovascular health and risk reduction in children and adolescents: summary report. *Pediatrics*. 2011;128(Suppl 5):S213-56.
- Lubetkin A, Robledo J, Siccardi L, Rodríguez MI. Prevalencia de hipercolesterolemia en la población estudiantil de una localidad de la provincia de Córdoba. *Arch Argent Pediatr*. 2005;103(4):298-304.
- Pedrozo W, Bonneau G, Castillo Rascón M, et al. Valores de referencia y prevalencia de las alteraciones del perfil lipídico en adolescentes. *Arch Argent Pediatr* 2010;108(2):107-15.
- Rosillo I, Pituello N, Corbera M, et al. Perfil lipídico en niños y adolescentes de una población escolar. *Arch Argent Pediatr* 2005;103(4):293-7.
- American Academy of Pediatrics. Committee on Nutrition. Cholesterol in childhood. *Pediatrics* 1998;101(1 Pt 1):141-7.
- Grupo de Hipercolesterolemia, Sociedad Argentina de Pediatría. Consenso sobre factores de riesgo de enfermedad cardiovascular en pediatría. Hipercolesterolemia. *Arch Argent Pediatr* 2005;103(4):358-66.
- Comité de Nutrición, Sociedad Argentina de Pediatría. Consenso sobre manejo de las dislipidemias en pediatría. *Arch Argent Pediatr* 2015;113(2):177-86.
- Robledo JA, Siccardi LJ. Relación entre factores genéticos y medioambientales y la hipercolesterolemia en niños. *Arch Argent Pediatr* 2016;114(5):419-25.
- Bentz M, Magnette J. Hypocholestérolémie au cours de la phase aiguë de la réaction inflammatoire d'origine infectieuse. À propos de 120 cas. *Rev Med Interne* 1998;19(3):168-72.
- Haney EM, Huffman LH, Bougatsos C, et al. Screening and treatment for lipid disorders in children and adolescents: systematic evidence review for the US Preventive Services Task Force. *Pediatrics* 2007;120(1):e189-214.
- National Cholesterol Education Program. Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III): Full Report. Bethesda: NIH Publication; 2001;01-3670:1-284.
- Cuchel M, Bruckert E, Ginsberg HN, et al. Homozygous familial hypercholesterolaemia: New insights and guidance for clinicians to improve detection and clinical management. A position paper from the Consensus Panel on Familial Hypercholesterolaemia of the European Atherosclerosis Society. *Eur Heart J* 2014;35(32):2146-57.
- Mata P, Alonso R, Ruíz-García A, et al. Hiperlipidemia familiar combinada: documento de consenso. *Aten Prim (Barc)* 2014;46(8):440-6.
- Morrison JA, Laskarzewski PM, Khoury P, et al. Intrafamilial associations of cholesterol and triglyceride among related and unrelated household members. *Clin Genet* 1980;18(5):321-8.
- Morris JK, Wald DS, Wald NJ. The evaluation of cascade testing for familial hypercholesterolemia. *Am J Med Genet A* 2012;158A(1):78-84.
- Wald DS, Bestwick JP, Wald NJ. Child-parent screening for familial hypercholesterolaemia: screening strategy based on a meta-analysis. *BMJ* 2007;335(7620):599.
- Wald DS, Kasturiratne A, Godoy A, et al. Child-parent screening for familial hypercholesterolemia. *J Pediatr* 2011;159(5):865-7.
- Wald DS, Bestwick JP, Morris JK, et al. Child-Parent Familial Hypercholesterolemia Screening in Primary Care. *N Engl J Med* 2016;375(17):1628-37.
- Klančar G, Grošelj U, Kovač J, et al. Universal screening for familial hypercholesterolemia in children. *J Am Coll Cardiol*. 2015;66(11):1250-7.
- Robledo J. Poster Presentation: Proposal for development of a new professional pharmaceutical service in the community: Screening of hypercholesterolemia in children and youth at the pharmacy office, with subsequent intervention. In 77th FIP World Congress of Pharmacy and Pharmaceutical Science. 2017 Set 10-14; Seoul, Korea.
- Robledo JA, Real JP, Gimenez-Kairuz A, Vargas A. Poster presentation: Screening of hypercholesterolemia in children at the pharmacy office, with subsequent intervention. Virtual test to evaluate efficacy of proposal. In 77th FIP World Congress of Pharmacy and Pharmaceutical Science. 2017 Set 10-14; Seoul, Korea.

Parental hypercholesterolemia and family medical history as predictors of hypercholesterolemia in their children

Jorge A. Robledo, Ph.D.^a, Leonardo J. Siccardi, B.S.^a, Liliana M. Gallindo, Ph.D.^b and Shrikant I. Bangdiwala, Ph.D.^c

Collaborators: Jimena Colombero, M.D. and Daniela Giorgi, B.S.

ABSTRACT

Introduction. Parental hypercholesterolemia would be a better predictor of hypercholesterolemia than family medical history in children.

Objectives. To compare the strength of association and predictive values of parental hypercholesterolemia versus a positive family history in pediatric hypercholesterolemia.

Material and methods. Cross-sectional, analytical study. Cholesterol levels were measured in children aged ≥ 6 and < 12 years and in their biological parents. A survey was administered to parents.

The association was estimated using the odds ratio (OR), and its predictive value was determined. The relationship between hypercholesterolemia in parents and their children was studied with multilevel regression.

Results. A total of 332 children, 304 mothers, and 206 fathers were assessed. A cholesterol level ≥ 240 mg/dL in one or both parents and ≥ 200 mg/dL in children showed: OR= 6.40; 95 % confidence interval (CI)= 2.85-14.48; $p < 0.0001$; sensitivity= 69 %; specificity= 74 %; positive predictive value (PPV)= 34 %; negative predictive value (NPV)= 93 %; positive likelihood ratio (LR+)= 2.69; negative likelihood ratio (LR-)= 0.42. Family medical history versus children with cholesterol level ≥ 200 showed: OR= 1.86; 95 % CI= 0.84-4.11; $p = 0.1272$; sensitivity= 69 %; specificity= 46 %; PPV= 19 %; NPV= 89 %; LR+= 1.27; LR-= 0.68. Cholesterol was 2.9 and 2.5 mg/dL higher per every 10 mg/dL of increased cholesterol in mothers and fathers, respectively.

Conclusions: Parental hypercholesterolemia was significantly associated with hypercholesterolemia in children and showed a higher predictive power than a positive family medical history.

Key words: hypercholesterolemia, child, screening, family medical history.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2019.eng.41>

To cite: Robledo JA, Siccardi LJ, Gallindo LM, Bangdiwala SI. Parental hypercholesterolemia and family medical history as predictors of hypercholesterolemia in their children. *Arch Argent Pediatr* 2019;117(1):41-47.

INTRODUCTION

The observation of atherosclerosis in the autopsies of young soldiers who died in the Korean War in 1953,^{1,2} and the confirmation of this finding in other studies,³⁻⁵ brought about a paradigm shift and it was agreed that this disease starts in childhood.

In 1983, the Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial provided strong evidence that hypercholesterolemia was an important factor of cardiovascular risk,^{6,7} and early detection was recommended. In Argentina, the prevalence of childhood hypercholesterolemia is 6-15 % and that of slightly elevated cholesterol level, 15-35 %.⁹⁻¹¹

The 1998 and 2011 consensuses by the American Academy of Pediatrics (AAP)^{12,8} and the 2005 consensus by the Argentine Society of Pediatrics (Sociedad Argentina de Pediatría, SAP) respectively recommend, as a selective screening strategy, the measurement of cholesterol levels in children with a positive family medical history (FMH) or an unknown history of early cardiovascular conditions in their parents and grandparents or of hypercholesterolemia in their parents. In its consensus on the management of dyslipemias in pediatrics, the SAP recommends the universal screening in children aged 6 to 11 years but its mass use and costs complicate its implementation.¹⁴

A previous study¹⁵ did not find a very strong association between a positive FMH and hypercholesterolemia and diagnostic tests with acceptable values, but

- a. Inter-Agency Program for Health Prevention and Education (Programa Interinstitucional de Prevención y Educación en Salud, PIPES), Jovita, Córdoba, Argentina.
- b. Universidad Nacional de Tucumán, Tucumán, Argentina.
- c. McMaster University, Hamilton, Canada.

E-mail address:
Jorge A. Robledo, Ph.D.:
pipes.jovita@gmail.com

Funding:
Hospital Municipal de Jovita, Municipality of Jovita, Wiener Lab., Metrolab S.A., Droguería Nor, Droguería Cofarsur, Contimedios S.A., primary schools of Jovita, Química Marcos Juárez, and local farmers.

Conflict of interest:
None.

Received: 2-15-2018
Accepted: 7-30-2018

the positive predictive value (PPV) was very low due to the large number of false positive results. A strong association was also observed between hypercholesterolemia in parents and their children when both parents had hypercholesterolemia, although the sample size was small.

The objective of this study was to compare the strength of association and the predictive values of parental hypercholesterolemia versus a positive FMH in pediatric hypercholesterolemia.

MATERIAL AND METHODS

This was a cross-sectional, analytical study. The field work took place between February and June 2015. Parents' and children's first and last names, national identity document (ID), date of birth, and sex were recorded, and the anonymity of these data was maintained.

Child population

Children attending the only two primary schools (both public) at Jovita, province of Córdoba, Argentina.

Inclusion criteria: Schoolchildren attending first through sixth grade, aged 6.0 to 11.9 years as of June 30th, 2015. Informed consent signed by the mother, father or legal guardian.

Exclusion criteria: Having an infectious disease at present or within 20 days before blood samples were drawn for biochemical testing.¹⁶ The presence of chronic conditions that cause or may cause marked alterations of lipid metabolism.¹⁷

Parent population

Inclusion criteria: Being a biological mother or father and having signed the informed consent.

Exclusion criteria: Having an infectious disease at present or within 20 days before blood samples were drawn for biochemical testing.¹⁶

OUTCOME MEASURES

Cholesterol level

Blood drawn by venipuncture after a 10-hour fasting period was used. Total cholesterol level

was measured using the enzymatic AA liquid Colestat method (Wiener Lab). Serum was separated in the first hour following the blood draw, and tests were done in the same day using a CM250 autoanalyzer (Wiener Lab).

The technique used to measure cholesterol levels was subjected to a traceability control through the Reference and Standardization Lab for Clinical Biochemistry (Laboratorio de Referencia y Estandarización en Bioquímica Clínica, LARESBIC) of the Argentine Biochemistry Foundation (*Fundación Bioquímica Argentina*), and the corresponding certificate was obtained from the Cholesterol Reference Method Laboratory Network (Centers for Disease Control [CDC], Atlanta, USA).

Reference values used for children were those proposed by the AAP¹² and the SAP,¹⁴ and for adults, those established by the Adult Treatment Panel III (ATP III)¹⁸ (Table 1). Cholesterol level was categorized into A, B, and C elsewhere in the document.

Predictive outcome measure no. 1: Hypercholesterolemia in one or both parents. This was recorded as a dichotomous outcome measure. Positive paternal or maternal hypercholesterolemia: one or both parents with a cholesterol level ≥ 240 mg/dL. Negative: < 240 mg/dL.

Output variable: Hypercholesterolemia in the child. This was recorded as a dichotomous outcome measure. Positive: a child with a cholesterol level ≥ 200 mg/dL. Negative: < 200 mg/dL.

Family medical history

It was collected through a survey designed based on the recommendations of the AAP expert panel.⁸ FMH was considered positive when cardiovascular, brain, and upper or lower limb diseases were detected in the parents or grandparents at an early age, i.e., before 55 years old in men and before 65 years old in women, or when the cholesterol level was found to be ≥ 240 mg/dL in the parents.

TABLE 1. Cholesterol level reference values for children and adults

Category	Cholesterol level	Children (AAP-SAP)	Adults (ATP III)
A	High	≥ 200 mg/dL	≥ 240 mg/dL
B	Borderline high	170-199 mg/dL	200-239 mg/dL
C	Desirable	< 170 mg/dL	< 200 mg/dL

Predictive outcome measure no. 2: Positive FMH. This was recorded as a dichotomous, positive and negative outcome measure.

Ethical considerations

The approval of the Ethics Committee, the school principals, and the Ministry of Education of the province of Córdoba was obtained. All communications were conducted through the schools. Result reports were delivered to parents in sealed envelopes. Study participants' confidentiality was warranted.

Statistical considerations

Collected data were electronically stored in tabular format in Access.

The association between hypercholesterolemia in parents and their children was assessed. Paired data contingency tables were used (child and his/her respective mother and/or father); the strength of the association was estimated using the odds ratio (OR) and its statistical significance was assessed using McNemar's version of the χ^2 test, with a significance level of 0.05.

The criteria implemented to classify parents and children for this analysis, based on their cholesterol level, are shown in Table 2.

The association between a positive FMH and hypercholesterolemia in children was assessed in the same manner as for the previous item.

The following diagnostic tests were done to assess the potential prediction of parental

hypercholesterolemia and positive FMH in relation to hypercholesterolemia in children: sensitivity, specificity, PPV, negative predictive value (NPV), and positive and negative likelihood ratios (LR+ and LR-). The percentage of the population to be assessed (PPA) was estimated, which is the result of dividing the number of individuals to be assessed using the predictive outcome measure by the total number of assessed individuals.

The prevalence of blood cholesterol in each child and adult category and descriptive statistics of cholesterol level and age were estimated.

A multilevel regression analysis was done taking the family unit as a cluster, with a random intercept per family to consider the correlation in the response outcome measure among the members of the same family.

A sample size of 328 participants was estimated to detect a difference of at least 15 % between both groups. The proportion of subjects in the exposed group (children with hypercholesterolemia) was 45 % and, in the group without exposure, 30 %, with a power of 80 % and an alpha error of 5 % (Epi Info 7.0).

RESULTS

In a population of 444 schoolchildren in total, 342 gave their consent. Ten children and their parents were excluded because they did not meet the inclusion criteria, so 332 children were included (75 % of the universe); 169 (51 %) were

TABLE 2. Criteria for the classification of parents and children based on their cholesterol level category

Parents' category		Condition	Child's category	Condition	Classification
Mother/father 1	Mother/father 2				
If the category of mother/father 1 and 2 is:		It is considered	And if the child is category	It is considered	And it is classified as
A	A-B-C-D	Positive	A	Positive	True positive
B-C	B-C	Negative	A	Positive	False positive
B-C	B-C	Negative	B-C	Negative	True negative
A	A-B-C-D	Positive	B-C	Negative	False negative
D	A-B-C	Indefinite	A	Positive	Ruled out
A	A-B-C	Indefinite	B-C	Negative	Ruled out
D	D	Indefinite	A	Positive	Ruled out
D	D	Indefinite	B-C	Negative	Ruled out

Note: Categories A, B, and C correspond to the cholesterol reference values in the pediatric and adult population shown in Table 1. Category D means "unknown" and indicates that the subject was not assessed because he/she did not attend the blood draw visit.

girls and 163 (49 %), boys. A total of 304 mothers and 206 fathers attended for the assessment.

The prevalence of cholesterol levels is shown in Table 3.

Cholesterol level (in mg/dL) in girls showed a mean and standard deviation (SD) of 164 ± 28 , with a minimum of 110 and a maximum of 247, while in boys, the value showed a mean and SD of 163 ± 28 , with a minimum of 103 and a maximum of 239.

Cholesterol level in mothers showed a mean and SD of 183 ± 40 , with a minimum of 99 and a maximum of 337, while in fathers, the value showed a mean and SD of 207 ± 44 , with a minimum of 118 and a maximum of 342.

The mean age of mothers and fathers was 36.2 ± 6.4 years and 41.0 ± 7.2 years, respectively.

Table 4 shows the results of the association between hypercholesterolemia in parents and their children and diagnostic tests.

Table 5 shows the results of the association between hypercholesterolemia in children and a positive FMH and diagnostic tests.

The multilevel regression analysis showed important and statistically significant effects of mother's and father's cholesterol level on their children's cholesterol level. Per every 10 mg/dL of increased average cholesterol in the mother,

children's average cholesterol increased 2.9 mg/dL, and per every 10 mg/dL of increased average cholesterol in the father, children's average cholesterol increased 2.5 mg/dL.

DISCUSSION

Numerous studies have been done in homozygous and heterozygous familial hypercholesterolemia, whose population prevalence is 1/1 000 000 and from 1/250 to 1/500, respectively.¹⁹ Combined familial hypercholesterolemia, with a prevalence of 1-2 %, is also of diagnostic interest.²⁰ The objective of this study, and of previous ones, was to look for all types of hypercholesterolemia, including polygenic hypercholesterolemia, whose worldwide prevalence in the pediatric population ranges from 4 % to 20 % for cholesterol levels ≥ 200 mg/dL.

The correlation observed between hypercholesterolemia in parents and their children is strong, with an OR of 6.40 and a p value < 0.0001 , together with a high sensitivity and specificity and adequate values for the remaining diagnostic tests, except for PPV.

The association of FMH with hypercholesterolemia in children, in this case, resulted in an OR= 1.86, but no statistical

TABLE 3. Distribution of cholesterol levels among children, mothers and fathers

	Children (n = 332)	Mothers (n = 304)	Fathers (n = 206)
Cholesterol level	n-%	n-%	n-%
High	37-11.1	20-6.6	45-21.8
Borderline high	88-26.5	82-27.0	74-35.9
Desirable	207-62.3	202-66.4	87-42.2

TABLE 4. Correlation of blood cholesterol among children with a cholesterol level ≥ 200 mg/dL and one or both parents with hypercholesterolemia ≥ 240 mg/dL and diagnostic tests

Outcome measure	Classification	Children's cholesterol level (n = 200)			OR	95% CI	<i>p</i>
		≥ 200	< 200	Total			
		n	n	n			
Parents' cholesterol level	One or both with ≥ 240	22	43	65	6.40	(2.85-14.48)	< 0.0001
	None ≥ 240	10	125	135			
	Total	32	168	200			
		Diagnostic tests					
PPA		Sensitivity	Specificity	PPV	NPV	LR+	LR-
(33 %)		(69 %)	(74 %)	(34 %)	(93 %)	2.69	0.42

PPA: percentage of the population to be assessed; PPV: positive predictive value; NPV: negative predictive value; LR+: positive likelihood ratio; LR-: negative likelihood ratio; CI: confidence interval.

association was observed and diagnostic tests showed weaker values than parental hypercholesterolemia.

The two predictive outcome measures detected 22 out of 32 children with hypercholesterolemia, i.e., they have the same sensitivity (69 %). In spite of the numerical match, only 13 children were screened by both criteria.

The mean cholesterol level in children was slightly lower than that observed in 2009 (164 versus 168).

Results of the multilevel regression analysis are consistent with the data in the contingency tables in terms of the correlation of blood cholesterol between parents and their children.

Two situations may alter the predictive power of parental hypercholesterolemia: the fact that parents are not screened for the presence of diseases or other factors that may cause secondary hypercholesterolemia and the relative youth of parents (mean of 36.2 years old for mothers and of 41.0 for fathers), considering that the mean cholesterol level increases with age.

A strength of this study –and of our three previous epidemiological studies from 1997, 2003, and 2009–^{9,15} is the large sample size (75 %). The percentage of mothers who gave their consent was also very high and, although the percentage of fathers was lower, it was acceptably good.

In a cascade screening study to look for familial hypercholesterolemia conducted in the United Kingdom,²⁰ 97 % of children were tested, while 5 % of adults refused to participate and 59 % did not respond. This would seem to indicate that parents' concern for their children is greater than that for themselves.

Few studies of this kind have been done. The Family Study, conducted in 1980, found a

positive, strongly significant correlation in the blood cholesterol of parents and their biological children, which was related to genetic factors.²¹

It may be assumed that a detection strategy based on this concept may be extrapolated to the entire blood relative unit and, therefore, selective screening may be combined with cascade screening.

A gold standard method to detect a disease or a factor leading to a disease is one with a high sensitivity and specificity. A third indicator would be its moderate or low cost so that it may be implemented in countries with a low health budget so as to optimize expenditure.

The methods proposed to screen for hypercholesterolemia in children include the following:

- **Cascade screening:** To detect individuals with familial hypercholesterolemia. A meta-analysis by Morris et al. considered that this was a good but inadequate strategy to identify new index cases, with a low sensitivity and high cost.²²
- **Universal screening:** It is highly sensitive and specific, but expensive and hard to implement. The SAP consensus proposes to screen all children when they first start primary school. Wald et al.²³⁻²⁵ conducted a small-scale experimental study and a large-scale study that assessed 10 000 children to look for familial hypercholesterolemia and concluded that screening was feasible and effective at 36 months old, together with children's immunization schedule, and that parents of children with a positive mutation or high cholesterol levels may then be tested. For developing countries, this is a very expensive approach.

TABLE 5. Correlation of blood cholesterol among children with a cholesterol level ≥ 200 mg/dL and a positive family medical history and diagnostic tests

Outcome measure	Classification	Children's cholesterol level (n = 200)			OR	95% CI	p
		≥ 200	< 200	Total			
		n	n	n			
Family medical history	Positive	22	91	113	1.86	(0.84-4.11)	0.1272
	Unknown/negative	10	77	87			
Total		32	168	200			
		Diagnostic tests					
		Sensitivity	Specificity	PPV	NPV	LR+	LR-
		(69 %)	(46 %)	(19 %)	(89 %)	1.27	0.68

PPA: percentage of the population to be assessed; PPV: positive predictive value; NPV: negative predictive value; LR+: positive likelihood ratio; LR-: negative likelihood ratio; CI: confidence interval.

Some kind of universal screening has been implemented in some countries, like Slovenia, where all children with a positive FMH have their cholesterol level measured at 5 years old; if their value is high, a lipid profile is done and the family is tested afterwards. They also focus on familial hypercholesterolemia but they have stated that FMH is not reliable enough to identify cases.²⁶

- **Selective screening:** To this date, this is the most widely accepted method. Selective screening has been suggested by the AAP and the SAP based on FMH, but the specificity is low and the cost high.

The 2009 study¹⁵ showed a statistically significant correlation between hypercholesterolemia and FMH (OR: 2.20, 95 % CI: 1.18-4.13 and $p=0.014$) and acceptable diagnostic tests (sensitivity= 65 %, specificity= 37 %, PPV= 17 %, NPV= 89 %, LR+= 1.16, and LR-= 0.71). To screen that 65 % of children (33 out of 51) with hypercholesterolemia, it would be necessary to assess 49 % of the population (189 out of 382), which, in this study, we defined as PPA. If the calculation is done by adding the children with a positive FMH and those with an unknown FMH, as suggested by current consensuses, the correlation disappears and most diagnostic tests show weaker values.

Because of this, both at that time and in this study, only a positive FMH was considered a screening criterion. The PPA based on the FMH would be 57 %. This means that if FMH was used as a selective screening criterion in this study population, 57 % of the population (113 out of 200) should have been assessed, whereas if parental hypercholesterolemia was used, only 33 % of the population (65 out of 200) should have required assessment. This would indicate that, besides diagnostic tests, parental hypercholesterolemia is more effective as a predictor and would translate into lower screening costs.

Based on these findings, an idea-project called "Hypercholesterolemia screening in children and adolescents at the pharmacy office" is being developed because this is where patients diagnosed with hypercholesterolemia obtain medicine and the most commonly visited health care site by patients in general.²⁷

Adequate outcomes were achieved by a virtual trial of this idea-project. Approximately 30 % of adult and pediatric patients with hypercholesterolemia and other 30 % of adult and pediatric patients with slightly elevated cholesterol levels were detected.²⁸

The pharmacy and the health care team working in this field may act in a joint and systematic manner to develop registers of patients with homozygous and heterozygous familial hypercholesterolemia, which is a nationwide and worldwide demand.

CONCLUSION

Parental hypercholesterolemia showed a positive and strongly significant association with hypercholesterolemia in children and acted as an adequate predictor. A positive FMH was not associated with hypercholesterolemia in children and showed a smaller predictive power than parental hypercholesterolemia. ■

Acknowledgments

We would like to thank the teachers, administrative staff, and other personnel of the schools where the study took place.

Also, to the companies and institutions that helped with material and financial resources.

To the more than 30 collaborators –physicians, teachers, biochemists, nurses, administrative staff, and other specifically-trained officers– who voluntarily helped with the field work.

To Fernando Torres, M.D., for his appropriate suggestions.

And to the people of Jovita.

REFERENCES

1. Enos WF, Holmes RH, Beyer J. Coronary disease among United States soldiers killed in action in Korea; preliminary report. *J Am Med Assoc.* 1953;152(12):1090-3.
2. Enos WF, Holmes RH, Beyer J. Landmark article, July 18, 1953: Coronary disease among United States soldiers killed in action in Korea. Preliminary report. By William F. Enos, Robert H. Holmes and James Beyer. *JAMA.* 1986; 256(20):2859-62.
3. Stary HC, Chandler AB, Dinsmore RE, et al. A Definition of Advanced Types of Atherosclerotic Lesions and a Histological Classification of Atherosclerosis: A Report From the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association. *Circulation.* 1995; 92(5):1355-74.
4. Strong JP, Malcom GT, McMahan CA, et al. Prevalence and Extent of Atherosclerosis in Adolescents and Young Adults. *JAMA.* 1999; 281(8):727-35.
5. McGill HC Jr, Geer JC, Strong J. Natural history of human atherosclerotic lesions. In Sandler M, Bourne G (eds.). *Atherosclerosis and its origin.* New York: Academic Press; 1963. Page.39-65.
6. The Lipid Research Clinics Program. The Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial Results: I. Reduction in incidence of coronary heart disease. *JAMA.* 1984; 251(3):351-64.
7. The Lipid Research Clinics Program. The Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial Results: II. The relationship of reduction in incidence of coronary heart disease to cholesterol lowering. *JAMA.* 1984; 251(3):365-73.

8. Expert Panel on Integrated Guidelines for Cardiovascular Health and Risk Reduction in Children and Adolescents; National Heart, Lung, and Blood Institute. Expert panel on integrated guidelines for cardiovascular health and risk reduction in children and adolescents: summary report. *Pediatrics*. 2011; 128(Suppl 5):S213-56.
9. Lubetkin A, Robledo J, Siccardi L, Rodríguez MI. Prevalencia de hipercolesterolemia en la población estudiantil de una localidad de la provincia de Córdoba. *Arch Argent Pediatr*. 2005; 103(4):298-304.
10. Pedrozo W, Bonneau G, Castillo Rascón M, et al. Valores de referencia y prevalencia de las alteraciones del perfil lipídico en adolescentes. *Arch Argent Pediatr* 2010; 108(2):107-15.
11. Rosillo I, Pitueli N, Corbera M, et al. Perfil lipídico en niños y adolescentes de una población escolar. *Arch Argent Pediatr* 2005; 103(4):293-7.
12. American Academy of Pediatrics. Committee on Nutrition. Cholesterol in childhood. *Pediatrics* 1998; 101(1 Pt 1):141-7.
13. Grupo de Hipercolesterolemia, Sociedad Argentina de Pediatría. Consensosobre factores de riesgo de enfermedad cardiovascular en pediatría. Hipercolesterolemia. *Arch Argent Pediatr* 2005; 103(4):358-66.
14. Comité de Nutrición, Sociedad Argentina de Pediatría. Consenso sobre manejo de las dislipidemias en pediatría. *Arch Argent Pediatr* 2015; 113(2):177-86.
15. Robledo JA, Siccardi LJ. Relación entre factores genéticos y medioambientales y la hipercolesterolemia en niños. *Arch Argent Pediatr* 2016; 114(5):419-25.
16. Bentz M, Magnette J. Hypocholestérolémie au cours de la phase aiguë de la réaction inflammatoire d'origine infectieuse. À propos de 120 cas. *Rev Med Interne* 1998; 19(3):168-72.
17. Haney EM, Huffman LH, Bougatsos C, et al. Screening and treatment for lipid disorders in children and adolescents: systematic evidence review for the US Preventive Services Task Force. *Pediatrics* 2007; 120(1):e189-214.
18. National Cholesterol Education Program. Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III): Full Report. Bethesda: NIH Publication; 2001;01-3670:1-284.
19. Cuchel M, Bruckert E, Ginsberg HN, et al. Homozygous familial hypercholesterolaemia: New insights and guidance for clinicians to improve detection and clinical management. A position paper from the Consensus Panel on Familial Hypercholesterolaemia of the European Atherosclerosis Society. *Eur Heart J* 2014; 35(32):2146-57.
20. Mata P, Alonso R, Ruíz-García A, et al. Hiperlipidemia familiar combinada: documento de consenso. *Aten Prim (Barc)* 2014; 46(8):440-6.
21. Morrison JA, Laskarzewski PM, Khoury P, et al. Intrafamilial associations of cholesterol and triglyceride among related and unrelated household members. *Clin Genet* 1980; 18(5):321-8.
22. Morris JK, Wald DS, Wald NJ. The evaluation of cascade testing for familial hypercholesterolemia. *Am J Med Genet A* 2012; 158A(1):78-84.
23. Wald DS, Bestwick JP, Wald NJ. Child-parent screening for familial hypercholesterolaemia: screening strategy based on a meta-analysis. *BMJ* 2007; 335(7620):599.
24. Wald DS, Kasturiratne A, Godoy A, et al. Child-parent screening for familial hypercholesterolemia. *J Pediatr* 2011; 159(5):865-7.
25. Wald DS, Bestwick JP, Morris JK, et al. Child-Parent Familial Hypercholesterolemia Screening in Primary Care. *N Engl J Med* 2016; 375(17):1628-37.
26. Klančar G, Grošelj U, Kovač J, et al. Universal screening for familial hypercholesterolemia in children. *J Am Coll Cardiol*. 2015; 66(11):1250-7.
27. Robledo J. Poster Presentation: Proposal for development of a new professional pharmaceutical service in the community: Screening of hypercholesterolemia in children and youth at the pharmacy office, with subsequent intervention. In 77th FIP World Congress of Pharmacy and Pharmaceutical Science. 2017 Set 10-14; Seoul, Korea.
28. Robledo JA, Real JP, Gimenez-Kairuz A, Vargas A. Poster presentation: Screening of hypercholesterolemia in children at the pharmacy office, with subsequent intervention. Virtual test to evaluate efficacy of proposal. In 77th FIP World Congress of Pharmacy and Pharmaceutical Science. 2017 Set 10-14; Seoul, Korea.

Resistencia emergente a la mupirocina en aislados de *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina en un hospital pediátrico terciario en la Argentina

Emerging mupirocin resistance in methicillin-resistant Staphylococcus aureus isolates at a tertiary care children's hospital in Argentina

Lic. Nicolás M. Vázquez^a, Farm. Paulo Cáceres Guido^b, Mg. Graciela Fiorilli^c y Dra. Silvia Moreno^a

RESUMEN

En América Latina, existen escasos estudios sobre la resistencia a mupirocina y producción de biofilm en *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina (SARM). En este trabajo, se investigó la resistencia a mupirocina en SARM aislados de pacientes pediátricos con bacteremia y su capacidad para producir biofilm. Se estudió la resistencia a antibióticos por Kirby-Bauer y microdilución en caldo. Se cuantificó el biofilm bacteriano por ensayo de cristal violeta. El 2,3 % (5/217) de los aislados de SARM presentaron un alto nivel de resistencia a mupirocina con una concentración inhibitoria mínima de $>512 \mu\text{g/ml}$, además de resistencia cruzada con clindamicina, eritromicina, gentamicina y ciprofloxacina. Notablemente, dichos aislados formaron biofilm en un nivel moderado-alto. Este primer reporte en Argentina de aislados clínicos de SARM resistentes a la mupirocina es clave para seguir su evolución en el tiempo a nivel local y en la región de América Latina.

Palabras clave: *Staphylococcus aureus*, resistencia a medicamentos, mupirocina, biofilm, pediatría.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2019.48>

Texto completo en inglés:

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2019.eng.48>

Cómo citar: Vázquez NM, Cáceres Guido P, Fiorilli G, Moreno S. Resistencia emergente a la mupirocina en aislados de *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina en un hospital pediátrico terciario en la Argentina. Arch Argent Pediatr 2019;117(1):48-52.

- Laboratorio de Farmacología de Activos Vegetales, Centro de Estudios Biomédicos, Biotecnológicos, Ambientales y de Diagnóstico (CEBBAD), CONICET, carreras de Farmacia y Bioquímica. Universidad Maimónides.
- Grupo de Medicina Integradora. Hospital de Pediatría Garrahan, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.
- Servicio de Microbiología. Hospital de Pediatría Garrahan. Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Correspondencia:

Dra. Silvia Moreno: smorenocontar@gmail.com

Financiamiento: Esta investigación fue financiada por el Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET). Beca: Proyectos de Investigación Plurianuales (PIP) 00894 (Dra. Silvia Moreno) y Universidad Maimónides.

Conflicto de intereses: Ninguno que declarar.

Recibido: 23-3-2018

Aceptado: 30-7-2018

GLOSARIO

CIM: Concentración inhibitoria mínima.

CV: Cristal violeta.

DO: Densidad óptica.

DOc: DO crítica.

SARM: *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina.

SARM-R-MUP: SARM resistente a mupirocina.

SARM-S-MUP: SARM susceptible a mupirocina.

INTRODUCCIÓN

Las infecciones estafilocócicas comunes en los tejidos blandos se asocian también con altas tasas de morbilidad y mortalidad en muchos países del mundo, incluida Argentina.^{1,2} En particular, las infecciones asociadas con *S. aureus* resistente a la meticilina (SARM) ponen en peligro la vida, especialmente, en los huéspedes inmunosuprimidos, cuando la bacteria se propaga desde la piel a los pulmones, al torrente sanguíneo o a otros órganos del cuerpo.² Por esa razón, en los pacientes hospitalizados la descolonización con un agente antimicrobiano tópico, como la mupirocina, se usa comúnmente para evitar la diseminación del SARM.³ Sin embargo, la efectividad de dicho tratamiento se vio disminuida de manera drástica por la aparición de aislados resistentes.⁴ Se han encontrado aislados con bajo o alto nivel de resistencia a la mupirocina, definida según la concentración inhibitoria mínima (CIM) observada ($8\text{--}256 \mu\text{g/ml}$ o $> 512 \mu\text{g/ml}$, respectivamente).⁵ Otro factor que contribuye al éxito del *S. aureus* como patógeno humano en los entornos de atención médica es su capacidad para la formación del biofilm bacteriano, comunidades multicelulares de células adheridas a una superficie, como los dispositivos médicos o los tejidos. Las infecciones recurrentes y crónicas por SARM asociadas con el desarrollo del biofilm tienen un gran impacto en la selección de regímenes terapéuticos.⁶

Existen pocos estudios en Argentina y en América Latina sobre la caracterización del SARM

en los pacientes pediátricos.^{7,8} Asimismo, mucho menos se sabe sobre la presencia de la resistencia a la mupirocina y la capacidad de formación de biofilm en SARM. El objetivo fue determinar la presencia de SARM resistente a la mupirocina (SARM-R-MUP) y su capacidad de producir biofilm en los pacientes del Hospital de Pediatría Garrahan.

METODOLOGÍA

Se llevó a cabo un estudio descriptivo por análisis de muestras de sangre a través de una conveniente estrategia de muestreo de pacientes con bacteriemia en el período de enero de 2011 a diciembre de 2015. El Hospital Garrahan es un hospital pediátrico líder en Argentina y referencial en la región, que recibe a niños de países limítrofes, como Bolivia, Perú y Paraguay, ubicado en la Ciudad de Buenos Aires, Argentina. La aprobación ética para este estudio fue determinada por la Junta de Revisión Institucional y el Comité de Ética del Hospital Garrahan (protocolo n.º 868). Se obtuvo una muestra de sangre por paciente y se realizó la identificación de *S. aureus* en el laboratorio del Servicio de Microbiología del Hospital Garrahan de acuerdo con las especificaciones del Instituto de Estándares Clínicos y de Laboratorio.⁹ La confirmación de SARM se realizó por la identificación de los perfiles proteicos específicos mediante espectrometría de masas desorción/ionización láser asistida por matriz-tiempo de vuelo (*matrix assisted laser desorption ionization time-*

of-flight; MALDI/TOF, por sus siglas en inglés) (bioMérieux, Francia). La susceptibilidad a los antibióticos de los aislados se realizó mediante el método de difusión en disco para los siguientes antibióticos: oxacilina, cefoxitina, eritromicina, clindamicina, teicoplanina, gentamicina, ciprofloxacina, levofloxacina, quinupristina/dalfopristina, linezolid, minociclina, rifampicina y trimetoprima/sulfametoxazol, según las recomendaciones y la clasificación del European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST). Las pruebas de sensibilidad fueron confirmadas por VITEK2 (bioMérieux). La susceptibilidad a la mupirocina (Forberton Co. Laboratories) se realizó mediante el método de difusión en discos Kirby-Bauer, y su nivel de resistencia, por determinación de la CIM. Se ensayaron concentraciones finales entre 0,062 y 2,048 µg/ml a través del método de microdilución en caldo.¹⁰

La detección del biofilm bacteriano se llevó a cabo por la técnica de tinción con cristal violeta (CV) en placas de cultivo de 96 pocillos mediante la determinación de la densidad óptica (DO). La producción de biofilm se calculó considerando una DO crítica (DOc) igual a 0,1, que correspondió a la media aritmética de la absorbancia de los controles negativos más tres veces el desvío estándar.¹¹ La clasificación fue la siguiente: aislados no productores de biofilm ($DO \leq DOc$); productores débiles de biofilm ($DOc < DO \leq 2 DOc$); productores moderados de biofilm ($2 DOc$

TABLA 1. Perfiles de resistencia cruzada de los antibióticos y concentraciones inhibitorias mínimas de la mupirocina de aislados clínicos de *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina

SARM	Susceptibilidad antibiótica										
	Mupirocina		Oxaciclina	Cefoxitina	Eritromicina	Clindamicina	Gentamicina	Ciprofloxacina	Levofloxacina	Linezolid	Rifampicina
	KB*	CIM**									
GM-36	R	> 1024	R	R	R	R	S	R	S	S	S
GM-42	R	≥ 512	R	R	R	R	R	S	S	S	S
GM-43	R	≥ 512	R	R	R	R	R	S	S	S	S
GM-134	R	≥ 512	R	R	R	R	R	S	S	S	S
GM-212	R	≥ 512	R	R	R	R	R	S	S	S	S
GM-4	S	0,125	R	R	R	R	R	R	I	S	S
GM-17	S	0,125	R	R	R	R	R	R	I	S	I
GM-20	S	0,125	R	R	R	R	S	S	S	S	S
GM-31	S	0,125	R	R	R	R	R	R	I	S	I
GM-34	S	0,250	R	R	R	R	R	R	R	R	I

* Kirby-Bauer; ** CIM fue medida por la técnica de microdilución (µg/ml); SARM: *S. aureus* resistente a la meticilina;

GM: muestra del Hospital Garrahan; R: resistencia; S: susceptibilidad; I: resistencia intermedia.

$< DO \leq 4 DO_c$) y fuertes productores de biofilm ($4 DO_c < DO$). Los experimentos se informaron como media $\pm$ desvío estándar, y la significación estadística (valor de $p < 0,05$) se realizó utilizando el *software* InfoStat 2015.

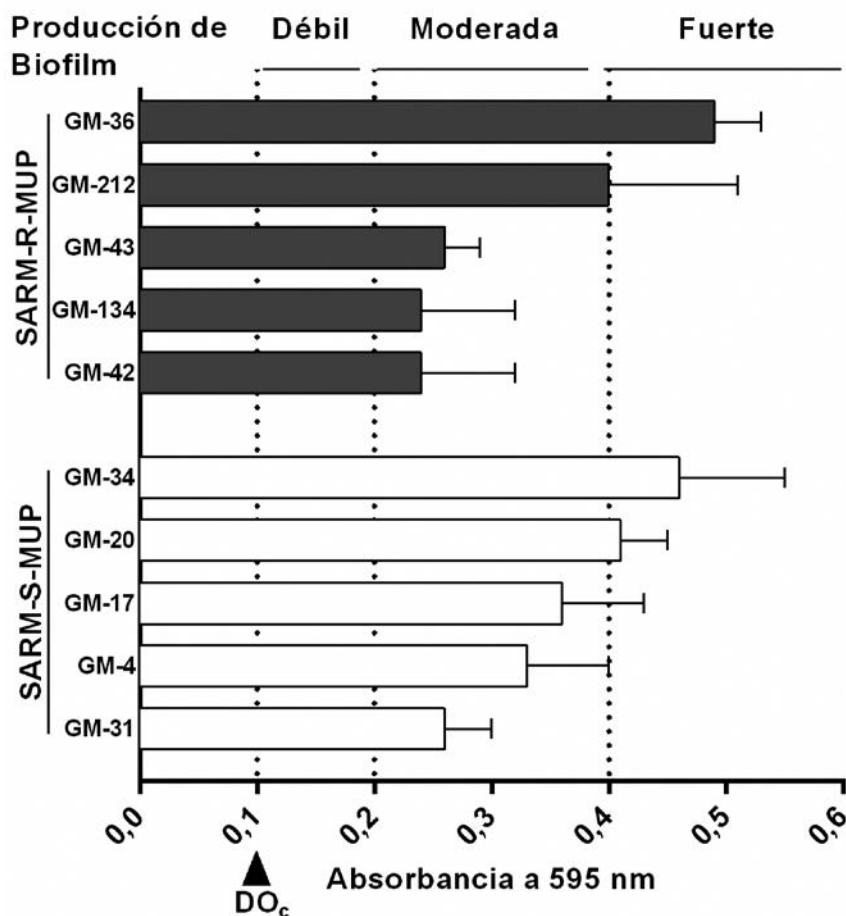
RESULTADOS

Se analizaron 217 aislados clínicos de SARM, en los cuales se detectó un 2,3 % (5/217) de aislados resistentes a la mupirocina mediante la técnica de Kirby-Bauer (Tabla 1). Además de la resistencia a la oxaciclina y a la cefoxitina, los aislados clínicos mostraron resistencias moderadas a la eritromicina, a la clindamicina y a la gentamicina (27,6 %, 25 %, 15,2 %, respectivamente) y un bajo nivel de resistencia a la ciprofloxacina, a la levofloxacina,

a la trimetoprima/sulfametoxazol y al linezolid (6,9 %, 1,4 %, 0,5 % y 0,5 %, respectivamente).

En la Tabla 1, se resumen los perfiles de resistencia cruzada de los aislados clínicos de SARM-R-MUP denominados SARM GM-36, 42, 43, 134 y 212. Además, se incluyen los valores de CIM de la mupirocina determinados por el método de microdilución en caldo. Todos los aislados clínicos de SARM-R-MUP tuvieron un valor de CIM $> 512 \mu\text{g/ml}$ y mostraron resistencia cruzada con la clindamicina, la eritromicina, la gentamicina y la ciprofloxacina. En comparación, se muestran aislados susceptibles a la mupirocina medidos bajo las mismas condiciones experimentales, los cuales mostraron valores de CIM esperables para bacterias susceptibles al antibiótico (0,12-0,25 $\mu\text{g/ml}$).

FIGURA 1. Detección de la producción de biofilm en los aislados clínicos de *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina y resistentes o susceptibles a la mupirocina mediante la tinción por cristal violeta a una absorbancia de 595 nm



La producción del biofilm fue débil, moderada o fuerte considerando una densidad óptica crítica (DO_c) = 0,1, ilustrada por líneas de puntos verticales. *S. aureus* resistente a la meticilina (SARM) y resistentes o susceptibles a la mupirocina: SARM-R-MUP o SARM-S-MUP, respectivamente; DO_c : densidad óptica crítica; GM: muestra del Hospital Garrahan.

Además, se estudió si los SARM-R-MUP tenían la capacidad de producir biofilm. Los resultados mostraron que todos los aislados de SARM-R-MUP (GM-36, 42, 43, 134 y 212) fueron productores del biofilm (Figura 1). Entre ellos, tres aislados formaron una moderada cantidad de biofilm, mientras que los otros dos fueron fuertes productores. Cuando se analizaron cinco aislados susceptibles a la mupirocina (SARM-S-MUP) que presentaban entre 4 y 9 resistencias a antibióticos (GM-4, 17, 20, 31 y 34), se observó que fueron también capaces de producir el biofilm en un nivel similar a los aislados resistentes a la mupirocina.

DISCUSIÓN

En este trabajo se reporta, por primera vez en Argentina, la emergencia de la resistencia a la mupirocina en el SARM, en los pacientes pediátricos. Si bien la incidencia es baja (2,7 %), es importante destacar el alto nivel de resistencia cruzada de la mupirocina con la eritromicina, la clindamicina y la gentamicina. Para complicar aún más la situación, los aislados de SARM-R-MUP fueron capaces de sintetizar biofilm y presentaron de moderados a altos niveles de producción de este.

Otros autores reportaron un alto nivel de resistencias simultáneas de la mupirocina con otros antibióticos asociado con una recolonización más habitual por SARM.⁴⁻¹² Por ello, la mupirocina se recomienda como tratamiento de primera línea para el impétigo en los pacientes con un número limitado de lesiones y, sobre todo, teniendo en cuenta los patrones locales de resistencia del SARM según las directrices de 2014 de la Sociedad de Enfermedades Infecciosas.³ En un hospital de niños de EE. UU., se detectó la resistencia a la mupirocina en el 14,7 % de los aislamientos de *S. aureus* asociados con infecciones recurrentes de la piel y los tejidos blandos, tasa que fue más alta que la determinada en otros estudios comunitarios de niños (1,8 %).⁴ En los pacientes ambulatorios con afecciones dermatológicas en EE. UU., se detectó la resistencia a la mupirocina en *S. aureus* asociada con dermatitis atópica, epidermolisis bullosa e inmunosupresión como factores de riesgo adicionales, con una incidencia del 19,3 % al 31,3 %.⁵

Es bien conocido que, en los pacientes con sepsis, el uso de los dispositivos médicos, como los catéteres venosos centrales, es común y puede favorecer el crecimiento del biofilm bacteriano. Nuestros resultados mostraron que todos los

aislados de SARM-R-MUP eran productores de biofilm. Con respecto a la posible correlación entre la resistencia a la mupirocina en los aislados de SARM y su capacidad para formar el biofilm, otros autores reportaron cepas de SARM-R-MUP aisladas a través de hisopados de heridas infectadas tomados posoperación, que eran productoras de biofilm.¹² Se ha sugerido que la formación de biofilm puede jugar un papel en la resistencia a la mupirocina entre las poblaciones de pacientes hospitalizados en general.^{11,12}

CONCLUSIÓN

La presencia de aislados clínicos de SARM-R-MUP con capacidad para producir el biofilm en los pacientes hospitalizados dificulta los protocolos de descolonización y puede ser responsable de infecciones crónicas o persistentes, puesto que estos son capaces de sobrevivir en ambientes hostiles dentro del huésped. Por lo tanto, la emergencia de la resistencia a la mupirocina en los aislados de SARM en Argentina es un problema creciente que exige un monitoreo a futuro para seguir su evolución en el tiempo. ■

Agradecimientos

Los autores desean agradecer a la Dra. Claudia Hernández, Jefa del Servicio de Microbiología del Hospital Pediátrico Garrahan, por proporcionar las cepas clínicas de SARM.

REFERENCIAS

1. Paganini HR, Della Latta P, Soto A, et al. Bacteriemias por *Staphylococcus aureus* adquiridas en la comunidad: 17 años de experiencia en niños de la Argentina. *Arch Argent Pediatr*. 2010;108(4):311-7.
2. Khokhlova OE, Hung WC, Wan TW, et al. Healthcare- and community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) and fatal pneumonia with pediatric deaths in Krasnoyarsk, Siberian Russia: Unique MRSA's multiple virulence factors, genome, and stepwise evolution. *PLoS One*. 2015;10(6):e0128017.
3. Stevens DL, Bisno AL, Chambers HF, et al. Practice guidelines for the diagnosis and management of skin and soft tissue infections: 2014 Update by the Infectious diseases society of America. *Clin Infect Dis*. 2014;59(2):147-59.
4. Hogue JS, Buttke P, Braun LE, Fairchok MP. Mupirocin resistance related to increasing mupirocin use in clinical isolates of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in a pediatric population. *J Clin Microbiol*. 2010;48(7):2599-600.
5. Antonov NK, Garzon MC, Morel KD, et al. High prevalence of mupirocin resistance in *Staphylococcus aureus* isolates from a pediatric population. *Antimicrob Agents Chemother*. 2015;59(6):3350-6.
6. McCarthy H, Rudkin JK, Black NS, et al. Methicillin resistance and the biofilm phenotype in *Staphylococcus aureus*. *Front Cell Infect Microbiol*. 2015;5:1.
7. Gardella N, Murzicato S, Di Gregorio S, et al. Prevalence and characterization of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* among healthy children in a city of Argentina. *Infect Genet Evol*. 2011;11(5):1066-71.

8. Ramos RL, Teixeira LA, Ormonde LR, et al. Emergence of mupirocin resistance in multiresistant *Staphylococcus aureus* clinical isolates belonging to Brazilian epidemic clone III: B:A. *J Med Microbiol*. 1999;48(3):303-7.
9. Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance for antimicrobial susceptibility testing. 26th ed. Wayne, PA: CLSI; 2016.
10. Ojeda-Sana AM, Repetto V, Moreno S. Carnosic acid is an efflux pumps modulator by dissipation of the membrane potential in *Enterococcus faecalis* and *Staphylococcus aureus*. *World J Microbiol Biotechnol*. 2013;29(1):137-44.
11. Xu Z, Liang Y, Lin S, et al. Crystal Violet and XTT Assays on *Staphylococcus aureus* Biofilm Quantification. *Curr Microbiol* 2016;73(4):474-82.
12. Günther F, Blessing B, Tacconelli E, Muters N. MRSA decolonization failure-are biofilms the missing link? *Antimicrob Resist Infect Control*. 2017;6:32.

Anticuerpos antitransglutaminasa tisular IgA y contra péptidos de gliadina desaminados IgG como predictores de enfermedad celíaca

IgA anti-tissue transglutaminase antibodies and IgG antibodies against deamidated gliadin peptides as predictors of celiac disease

Dr. Gonzalo Ortiz^a, Dra. Gabriela Messere^a, Dra. María del C. Toca^a, Dra. Mirian Fiorucci^b, Dr. Román Bigliardi^a, Dr. Jorge Vidal^a y Dr. Ricardo Reynoso^a

RESUMEN

Objetivo. Comparar el rendimiento de anticuerpos antitransglutaminasa IgA (anti-TG2 IgA), antiendomiso IgA (EMA IgA) y antigliadina desaminada IgA/IgG (AGADGP IgA/IgG) para el diagnóstico de enfermedad celíaca.

Métodos. Estudio descriptivo en pacientes con enfermedad celíaca. Se dosaron anticuerpos: AGADGP (IgA/IgG), EMA IgA, anti-TG2 IgA y biopsia intestinal. Sexo: mujeres (61 %). Mediana de edad: 78,4 meses.

Resultados. Se incluyeron 136 niños; 108 presentaron AGADGP IgA elevado; 124, AGADGP IgG aumentado; 128, EMA IgA positivo; 130, anti-TG2 IgA aumentado. Cuatro de 6 pacientes con anti-TG2 IgA negativos tenían AGADGP IgG elevado.

La combinación de los anticuerpos AGADGP IgG + anti-TG2 IgA tuvo una correlación positiva en 134 pacientes y la combinación AGADGP IgG + EMA fue positiva en 133 niños.

Conclusión. Se demostró la buena especificidad y sensibilidad de EMA IgA, anti-TG2 IgA y AGADGP IgG. La combinación AGADGP IgG/anti-TG2 mostró sensibilidad del 98-99 % y especificidad del 100 %. La elección de anti-TG2 y AGADGP IgG da excelentes resultados, con bajo costo y no depende del operador.

Palabras clave: enfermedad celíaca, anticuerpos, diagnóstico, niños.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2019.52>

Texto completo en inglés:

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2019.eng.52>

Cómo citar: Ortiz G, Messere G, Toca MC, Fiorucci M, et al. Anticuerpos antitransglutaminasa tisular IgA y contra péptidos de gliadina desaminados IgG como predictores de enfermedad celíaca. *Arch Argent Pediatr* 2019;117(1):52-55.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad celíaca (EC) es una enfermedad crónica inmunomediada, sistémica, precipitada por la ingestión de granos que contienen gluten, que afecta al intestino delgado de individuos genéticamente predispuestos.¹

Los anticuerpos contra proteínas propias (autoanticuerpos) son marcadores de autoinmunidad; pueden ser anti-transglutaminasa (anti-TG2) o antiendomiso (EMA).²⁻⁴

El anticuerpo EMA es el más específico. Este test presenta una alta sensibilidad (90-98 %) y especificidad, realizado por inmunofluorescencia indirecta (IFI) y observador dependiente, por lo cual se utiliza en el algoritmo diagnóstico como test confirmatorio.

El anti-TG2 se realiza por el método de ensayo por inmunoabsorción ligado a enzimas (*enzyme-linked immunosorbent assay*; ELISA, por sus siglas en inglés), que es más objetivo y sencillo, y se recomienda como herramienta inicial en el algoritmo diagnóstico de la EC.²⁻⁴

Se ha demostrado que la sensibilidad del

a. Sección de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Infantil, Servicio de Pediatría.

b. Servicio de Laboratorio.
Hospital Nacional Alejandro Posadas.

Correspondencia:

Dr. Gonzalo Ortiz: ortizgonzalojavier@gmail.com

Financiamiento: Ninguno.

Conflicto de intereses: Ninguno que declarar.

Recibido: 6-9-2017.

Aceptado: 15-8-2018

anticuerpo antitransglutaminasa (anti-TG2) baja en los pacientes con daño intestinal leve, que se observa en los individuos con baja ingesta de gluten y en familiares de celíacos. Otra población que puede presentar falsos negativos al utilizar autoanticuerpos (anti-TG2 y EMA) son los niños menores de 3 años, con baja respuesta autoinmune.^{2,3} En este grupo de pacientes, la combinación del anti-TG2 y anticuerpos desaminados de gliadina IgG (AGADGP IgG) puede mejorar la detección de casos de EC.²⁻⁵

La utilización de los test que miden los anticuerpos AGADGP mostró mejorar la eficacia del diagnóstico al aumentar la sensibilidad manteniendo la especificidad.⁶ La biopsia intestinal continúa siendo un criterio diagnóstico indiscutible de EC.^{6,7}

El objetivo de nuestro estudio fue comparar el rendimiento de anticuerpos anti-TG2 IgA, EMA IgA y AGADGP IgA/IgG para el diagnóstico de EC.

MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio descriptivo y observacional, desde enero de 2011 a diciembre de 2014. Se incluyeron los pacientes que consultaron a la Sección de Gastroenterología Infantil, del Servicio de Pediatría del Hospital Nacional A. Posadas, con sospecha de EC para realizar una videoendoscopia digestiva alta (VEDA).

A todos los niños se les realizó el dosaje de IgA total y estudios serológicos: AGADGP IgA/IgG con método ELISA (QUANTA Lite Celiac), con valor de corte > 20 UI; EMA IgA con método de IFI considerado positivo con una dilución > 1:5, y anti-TG2-IgA con método de ELISA (QUANTA), cuyo valor de corte fue > 20 U/L.

A todos los pacientes se les realizó una VEDA y se tomaron seis biopsias (4 en la segunda porción del duodeno y 2 en el bulbo duodenal).

Los resultados del examen histopatológico fueron expresados de acuerdo con la clasificación

de Marsh Oberhuber: Marsh 0 representaba la mucosa normal; Marsh 1, el incremento de linfocitos intraepiteliales (LIES); Marsh 2, el aumento de LIES con hiperplasia críptica, y Marsh 3, atrofia vellositaria. Se consideró que padecían EC los pacientes que presentaban Marsh 2 y 3.

El protocolo fue sometido a la evaluación y a la aprobación por el Comité de Ética del Hospital Nacional Alejandro Posadas. A todos los padres o tutores se les solicitó el consentimiento informado, y a los mayores de 12 años, el asentimiento.

Datos estadísticos: Se midió la sensibilidad, la especificidad, el valor predictivo positivo (VPP) y el valor predictivo negativo (VPN) de AGADGP IgA/IgG, EMA IgA, anti-TG2 IgA y las combinaciones de AGADGP IgG/anti-TG2 IgA y EMA IgA/AGADGP IgG.

Todas las mediciones se realizaron con un intervalo de confianza del 95 %. Se utilizaron test de χ^2 , curva de característica operativa del receptor (*receiver operating characteristic*; ROC, por sus siglas en inglés) con un intervalo de confianza del 95 %.

RESULTADOS

Fueron incluidos, durante un período de cuatro años, 136 niños. De ellos, 83 (61 %) eran mujeres, mientras que 53 (39 %) eran varones. La edad mediana del total de los pacientes fue de 78,4 meses (con un rango de 12-192 meses). Ningún niño presentó déficit de IgA total.

La presentación clínica más frecuente fue, en 83 niños (61 %), clásica; la segunda fue la no clásica en 36 niños (26 %), y los 17 pacientes restantes (13 %) fueron asintomáticos. En este último grupo, todos presentaron más de un anticuerpo positivo.

La biopsia duodenal fue confirmatoria para EC en los 136 niños. Dos pacientes presentaron Marsh 2, y 134, Marsh 3 (102: 3 c; 29: 3 b; y 3: 3 a).

TABLA 1. Sensibilidad y especificidad de los test serológicos

Pacientes	AGADGP IgA	AGADGP IgG	EMA IgA	Anti-TG2 IgA
Celíacos: 136	108 (+)/28 (-)	124 (+)/12 (-)	128 (+)/8 (-)	130 (+)/6 (-)
Sensibilidad	79 %	91 %	94 %	96 %
Especificidad	97 %	97 %	100 %	100 %
VPP	98 %	98 %	100 %	100 %
VPN	67 %	82 %	87 %	90 %

AGA: anticuerpo antigliadina; DGP: proteína de gliadina desaminada; EMA: anticuerpo antiendomiso; anti-TG2: anticuerpo antitransglutaminasa; VPP: valor predictivo positivo; VPN: valor predictivo negativo; IgA: inmunoglobulina A; IgG: inmunoglobulina G.

Con respecto a los resultados de los test serológicos, se observó una especificidad del 100 % en los anticuerpos EMA IgA y anti-TG2 IgA, con el 97 % en los anticuerpos AGADGP. La sensibilidad fue alta en EMA IgA y anti-TG2 (94-96 %, respectivamente), moderada en AGADGP IgG (91 %) y baja en AGADGP IgA (79 %). Véase la Tabla 1.

Se observó, como dato relevante, que, utilizando la combinación de 2 anticuerpos AGADGP IgG + EMA IgA y/o AGADGP IgG + anti-TG2 IgA, mejoraba la sensibilidad al 98-99 % y la especificidad al 100 %. Véase la Tabla 2.

En la población de los niños menores de 3 años (n: 39), se constató una baja sensibilidad de los test serológicos; fue del 90 % en la anti-TG2 IgA. Los 4 pacientes con anti-TG2 normal presentaron AGADGP IgG elevado. Todos presentaron sintomatología clásica. Véase la Tabla 3.

DISCUSIÓN

Los test más sensibles y específicos son aquellos que detectan autoanticuerpos anti-TG2 y EMA, con una sensibilidad del 90-98 % y una especificidad del 95-98 % en pacientes celíacos no tratados, sintomáticos y con grave daño de la mucosa.⁸

En los últimos años, ha sido recomendada la utilización de test (ELISA) que miden anti-TG2 junto con AGADGP, con el fin de mejorar la

sensibilidad. Ambos anticuerpos AGADGP IgA/IgG demostraron tener mejor sensibilidad que los antigliadina (AGA clásicos) y, especialmente, los IgG, con mejor especificidad en pacientes pediátricos, de utilidad en pacientes con déficit de IgA.⁷⁻⁹

En este estudio, la sensibilidad de AGADGP IgG (91 %) fue comparable a la de anti-TG2 (96 %) y EMA (94 %); en cambio, AGADGP IgA tuvo una sensibilidad menor del 71 %. Con el fin de mejorar el rendimiento de los anticuerpos, se combinaron 2 de ellos: con EMA/AGADGP IgG, la sensibilidad mejoró al 98 %, con VPN del 95 %, y, cuando se combinaron anti-TG2/AGADGP IgG, mejoró aún más la sensibilidad al 99 %, con VPN del 97 %.

Cuando se analizaron los resultados (los falsos negativos) que disminuyeron la sensibilidad de los test serológicos, teniendo en cuenta las edades de los pacientes con sospecha de EC, 5 de los 8 con EMA negativo y los 6 con anti-TG2 normales fueron niños menores de 3 años. La suma de alguno de estos anticuerpos con AGADGP IgG mejoró la sensibilidad en este grupo de edad para el diagnóstico de EC.

En cuanto a la especificidad, fue del 100 % con VPP del 100 % para los anticuerpos anti-TG2 y EMA, y del 97 % para AGADGP IgA/IgG con

TABLA 2. Sensibilidad y especificidad de la combinación de los test serológicos

Pacientes	EMA + AGADGP IgG	Anti-TG2 IgA + AGADGP IgG
Celíacos: 136	133 (+)/3 (-)	134 (+)/2 (-)
Sensibilidad	98 %	99 %
Especificidad	100 %	100 %
VPP	100 %	100 %
VPN	95 %	97 %

AGA: anticuerpos antigliadina; DGP: proteína de gliadina desaminada; EMA: anticuerpo antiendomiso; anti-TG2: anticuerpo antitransglutaminasa; VPP: valor predictivo positivo; VPN: valor predictivo negativo; IgA: inmunoglobulina A; IgG: inmunoglobulina G.

TABLA 3. Sensibilidad y especificidad de los estudios serológicos en pacientes menores de 3 años

Menores de 3 años (n: 39)	Sensibilidad	Especificidad	VPP	VPN
AGADGP IgA (n: 29)	74 %	100 %	100 %	55 %
AGADGP IgG (n: 33)	85 %	100 %	100 %	67 %
EMA IgA (n: 34)	87 %	100 %	100 %	68 %
anti-TG2 IgA (n: 35)	90 %	100 %	100 %	75 %

AGA: anticuerpo antigliadina; DGP: proteína de gliadina desaminada; anticuerpos EMA: anticuerpo antiendomiso; anti-TG2: anticuerpo antitransglutaminasa; IgA: inmunoglobulina A; IgG: inmunoglobulina G; VPP: valor predictivo positivo; VPN: valor predictivo negativo.

un VPP del 98 %. La especificidad del anticuerpo AGADGP IgG mejoró notablemente con respecto a la observada en estudios previos del anticuerpo AGA IgG clásico, el 97 % versus el 63 %. La combinación de 2 anticuerpos EMA/AGADGP IgG o anti-TG2/AGADGP IgG mostró una alta especificidad, que fue, en ambos casos, del 100 % y un VPP del 100 %.

En nuestro estudio, se observó que los anticuerpos AGADGP IgG presentaron mayor sensibilidad y especificidad que los IgA. Como lo detallan Prause y col., el rendimiento de los anticuerpos de tipo AGADGP IgG superaría el de los de clase IgA, sobre todo, en aquellos pacientes con déficit de IgA y en menores de 2 años. En los primeros años de vida, la TG2 puede ser falsamente negativa o con marcada fluctuación en sus niveles, debido a que su mecanismo de generación inmunológica sería más lento, con elevación de los títulos recién de 1 a 2 años después de la exposición al gluten.¹⁰⁻¹²

En nuestro estudio, durante este período, no hubo pacientes con déficit de IgA, pero hay varias publicaciones que muestran la buena sensibilidad y especificidad del anticuerpo AGADGP IgG en esta población de riesgo, lo que lo hace recomendable para el estudio diagnóstico de la EC.¹⁰⁻¹²

CONCLUSIONES

Con nuestro estudio, se confirmó la buena especificidad y sensibilidad de los test que detectaban anticuerpos EMA, anti-TG2 y AGADGP IgG, y la baja sensibilidad del AGADGP IgA. La suma de los test serológicos, AGADGP IgG con EMA y anti-TG2, mostró una sensibilidad del 98 % al 99 % y una especificidad del 100 %. La elección de anti-TG2 y AGADGP IgG da excelentes resultados, con bajo costo y no depende del operador. ■

REFERENCIAS

1. Ludvigsson JF, Leffler DA, Bai JC, Biagi F, et al. The Oslo definitions for coeliac disease and related terms. *Gut*. 2013; 62(1):43-52.
2. Fasano A, Araya M, Bhatnagar S, Cameron D, et al. Federation of International Societies of Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition Consensus Report on Celiac Disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2008; 47(2):214-9.
3. Aleanzi M, Demonte A, Esper C, Garcilazo S, et al. Celiac Disease: Antibody recognition against native and selectively deaminated gliadin peptides. *Clin Chem*. 2001; 47(11):2013-28.
4. Murch S, Jenkins H, Auth M, Bremmer R, et al. Joint BSPGHAN and Coeliac UK guidelines for the diagnosis and management of coeliac disease in children. *Arch Dis Child*. 2013; 98(10):806-11.
5. Kupfer S, Jabri B. Pathophysiology of celiac disease. *Gastrointest Endosc Clin N Am*. 2012; 22(4):639-60.
6. Volta U. Coeliac Disease: Time for a new diagnostic approach in symptomatic children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2013; 56(3):241.
7. Rubio-Tapia A, Hill ID, Kelly CP, Calderwood A, et al. ACG clinical guidelines: diagnosis and management of celiac disease. *Am J Gastroenterol*. 2013; 108(5):656-76.
8. Niveloni S, Sugai E, Cabanne A, Vazquez H, et al. Antibodies against synthetic deamidate gliadin peptides as predictors of celiac disease: Prospective assessment in an adult population with a high pretest probability of disease. *Clin Chem*. 2007; 53(12):2186-92.
9. Vermeersch P, Geboes K, Mariën G, Hoffman I, et al. Serological diagnosis of celiac disease: Comparative analysis of different strategies. *Clin Chim Acta*. 2012; 413(21-22):1761-7.
10. Giersiepen K, Lelgemann M, Stuhldreher N, Ronfani L, et al. Accuracy of Diagnostic Antibody Tests for Coeliac Disease in Children: Summary of an Evidence Report. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2012; 54(2):229-41.
11. Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabó IR, Mearin ML, et al. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition guidelines for the diagnosis of coeliac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2012; 54(1):136-60.
12. Bufler G, Heilig G, Osslander F, Freudenberg V, et al. Diagnostic performance of three serologic tests in childhood celiac disease. *Z Gastroenterol*. 2015; 53(2):108-14.

Emerging mupirocin resistance in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolates at a tertiary care children's hospital in Argentina

Nicolás M. Vázquez, B.S.^a, Paulo Cáceres Guido, Pharmacist^b, Graciela Fiorilli, Magister^c and Silvia Moreno, M.D.^a

ABSTRACT

In Latin America, few studies have been done in mupirocin resistance and biofilm formation in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA). This study investigated mupirocin-resistance in MRSA isolates from pediatric patients with bacteremia and their ability to form biofilm. Antibiotic resistance was analyzed with the Kirby-Bauer test and the broth microdilution method. Bacterial biofilm formation was measured using the crystal violet assay. Among MRSA isolates, 2.3 % (5/217) exhibited a high level of mupirocin-resistance with a minimum inhibitory concentration of $> 512 \mu\text{g/mL}$, in addition to cross-resistance with clindamycin, erythromycin, gentamicin, and ciprofloxacin. Remarkably, biofilm formation in such isolates was moderate to high. This is the first report published in Argentina on clinical isolates of mupirocin-resistant MRSA and it is critical for following its evolution over time at a local level and in the Latin American region.

Key words: *Staphylococcus aureus*, resistance to drugs, mupirocin, biofilm, paediatrics.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2019.eng.48>

To cite: Vázquez NM, Cáceres Guido P, Fiorilli G, Moreno S. Emerging mupirocin resistance in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolates at a tertiary care children's hospital in Argentina. *Arch Argent Pediatr* 2019;117(1):48-52.

GLOSSARY

CV: Crystal violet.

COD: Critical OD.

MIC: Minimum inhibitory concentration.

MRSA: Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*.

MUP-R-MRSA: Mupirocin-resistant.

MUP-S-MRSA: Mupirocin-susceptible.

OD: Optical density.

INTRODUCTION

Common soft tissue staphylococcal infections are associated with high rates of morbidity and mortality in many countries worldwide, including Argentina.^{1,2} In particular, methicillin-resistant *S. aureus* (MRSA)-associated infections are life-threatening, especially in immunocompromised hosts, because the bacteria spread from the skin to the lungs, the bloodstream or other body organs. For this reason, topical decolonization with an antimicrobial such as mupirocin is commonly done in hospitalized patients to prevent MRSA dissemination.³ However, the effectiveness of this treatment has reduced dramatically due to the emergence of resistant strains.⁴ Isolates with a low or high level of mupirocin resistance, which are defined as per the observed minimum inhibitory concentration (MIC) ($8\text{--}256 \mu\text{g/mL}$ or $> 512 \mu\text{g/mL}$, respectively), were observed.⁵ Another factor contributing to the success of *S. aureus* as a human pathogen in health care settings is its ability to form bacterial biofilm, multicellular communities adhered onto a surface, such as medical devices or tissues. Recurrent and chronic MRSA infections associated with the development of biofilm have a great impact on treatment schedules.⁶

Few studies have been done in Argentina and Latin America on the characterization of MRSA in pediatric patients.^{7,8} Likewise, much less is known on the presence of mupirocin resistance and its ability to form biofilm in MRSA. The objective of this study was to determine the presence of mupirocin-resistant MRSA (MUP-R-MRSA) and its ability to form biofilm among hospitalized patients in Hospital de Pediatría "J. P. Garrahan."

- Laboratory of Active Ingredients from Plant Sources, Biomedical, Biotechnological, Environmental, and Diagnostic Study Center (Centro de Estudios Biomédicos, Biotecnológicos, Ambientales y de Diagnóstico, CEBBAD), CONICET, Pharmacy and Biochemistry degree. Universidad Maimónides.
- Integrative Medicine Group. Hospital de Pediatría "J. P. Garrahan," Autonomous City of Buenos Aires, Argentina.
- Department of Microbiology. Hospital de Pediatría "J. P. Garrahan," Autonomous City of Buenos Aires, Argentina.

E-mail address: Silvia Moreno, M.D.: smorenocontar@gmail.com

Funding: This research was funded by the National Scientific and Technical Research Council (Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas, CONICET). Grant: Multi-annual Research Projects (PIP) 00894 (Silvia Moreno, M.D.) and Universidad Maimónides.

Conflict of interest: None.

Received: 3-23-2018

Accepted: 7-30-2018

METHODOLOGY

This was a descriptive study with blood sample analysis using a convenient sampling strategy of patients with bacteremia between January 2011 and December 2015. Hospital Garrahan is a leading children's hospital in Argentina and a regional referral center receiving children from neighboring countries like Bolivia, Peru, and Paraguay. It is located in the Autonomous City of Buenos Aires, Argentina. The study was approved by the Institutional Review Board and the Ethics Committee of Hospital Garrahan (protocol no. 868). One blood sample was collected per patient; *S. aureus* was identified at the laboratory of the Department of Microbiology of Hospital Garrahan according to the Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) guidelines.⁹ MRSA was confirmed through the identification of specific protein profiles using a matrix-assisted laser desorption/ionization time-of-flight (MALDI/TOF) mass spectrometry (bioMérieux, France). The antibiotic susceptibility of isolates was analyzed using the disc diffusion method for the following antibiotics: oxacillin, cefoxitin, erythromycin, clindamycin, teicoplanin, gentamicin, ciprofloxacin, levofloxacin, quinupristin/dalfopristina, linezolid, minocycline, rifampicin, and trimethoprim-sulfamethoxazole, as per the recommendations and the classification of the European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST). Sensitivity tests were confirmed using VITEK 2 (bioMérieux). Mupirocin susceptibility (Forberton Co. Laboratories) was analyzed using the Kirby-Bauer disc diffusion method, while resistance

was determined by measuring the MIC. The final concentrations were determined between 0.062 and 2.048 µg/mL using the broth microdilution method.¹⁰

Bacterial biofilm was detected using the crystal violet (CV) staining technique with culture in 96-well plates and determination of optical density (OD). Biofilm formation was estimated considering a critical OD (COD) of 0.1, corresponding to the arithmetic mean of the absorbance of negative controls plus three times the standard deviation.¹¹ Classification was as follows: non-biofilm-forming isolates ($OD \leq COD$); weak biofilm-forming isolates ($COD < OD \leq 2 COD$); moderate biofilm-forming isolates ($2 COD < OD \leq 4 COD$); and strong biofilm-forming isolates ($4 COD < OD$). Results were described as mean $\pm$ standard deviation, and the statistical significance ($p < 0.05$) was determined using the InfoStat 2015 software.

RESULTS

A total of 217 clinical isolates of MRSA were analyzed; 2.3 % (5/217) were resistant to mupirocin, as determined with the Kirby-Bauer technique (Table 1). In addition to oxacillin- and cefoxitin-resistance, clinical isolates showed moderate resistance to erythromycin, clindamycin, and gentamicin (27.6 %, 25 %, and 15.2 %, respectively) and a low resistance to ciprofloxacin, levofloxacin, trimethoprim-sulfamethoxazole, and linezolid (6.9 %, 1.4 %, 0.5 %, and 0.5 %, respectively).

Table 1 shows a summary of the cross-

TABLE 1. Antibiotic cross-resistance profiles and minimum inhibitory concentrations of mupirocin in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* clinical isolates

MRSA		Antibiotic susceptibility									
	Mupirocin		Oxacillin	Cefoxitin	Erythromycin	Clindamycin	Gentamicin	Ciprofloxacin	Levofloxacin	Linezolid	Rifampicin
	KB*	CIM**			KB*						
GM-36	R	> 1024	R	R	R	R	S	R	S	S	S
GM-42	R	≥ 512	R	R	R	R	R	S	S	S	S
GM-43	R	≥ 512	R	R	R	R	R	S	S	S	S
GM-134	R	≥ 512	R	R	R	R	R	S	S	S	S
GM-212	R	≥ 512	R	R	R	R	R	S	S	S	S
GM-4	S	0.125	R	R	R	R	R	R	I	S	S
GM-17	S	0.125	R	R	R	R	R	R	I	S	I
GM-20	S	0.125	R	R	R	R	S	S	S	S	S
GM-31	S	0.125	R	R	R	R	R	R	I	S	I
GM-34	S	0.250	R	R	R	R	R	R	R	R	I

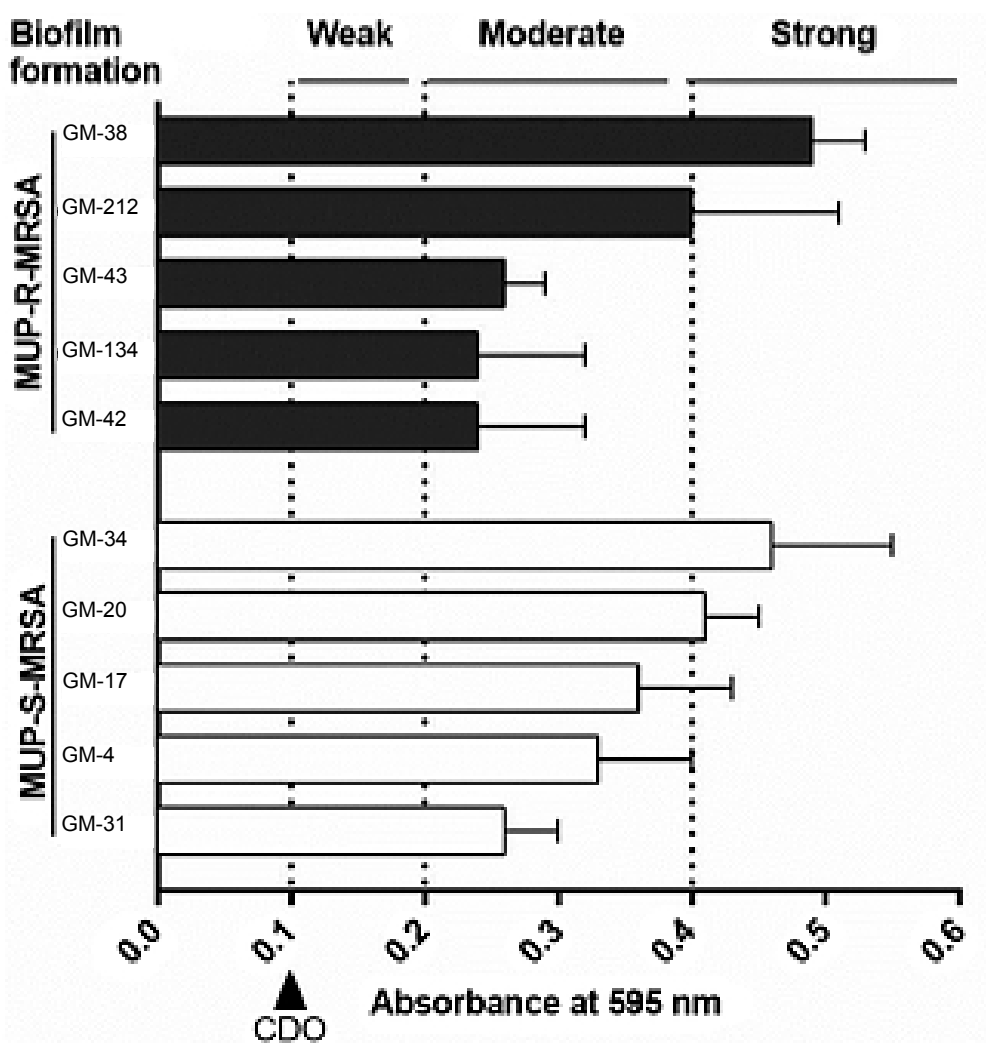
* Kirby-Bauer; ** The MIC was measured using the microdilution technique (µg/mL); MRSA: methicillin-resistant *S. aureus*; GM: sample from Hospital Garrahan; R: resistance; S: susceptibility; I: intermediate (resistance).

resistance profiles of MUP-R-MRSA clinical isolates called MRSA GM-36, 42, 43, 134, and 212. It also includes mupirocin MIC values as determined with the broth microdilution method. All MUP-R-MRSA clinical isolates showed a MIC > 512 µg/mL and cross-resistance with clindamycin, erythromycin, gentamicin, and ciprofloxacin. In contrast, mupirocin-susceptible isolates measured under the same experimental conditions are shown and they exhibited expected MIC values for bacteria susceptible to mupirocin

(0.12-0.25 µg/mL).

In addition, MUP-R-MRSA isolates were tested for their biofilm formation ability. Results showed that all MUP-R-MRSA isolates (GM-36, 42, 43, 134, and 212) formed biofilm (*Figure 1*). Three of them formed a moderate amount of biofilm, whereas the other two formed strong biofilm. The analysis of the 5 mupirocin-susceptible isolates (MUP-S-MRSA) that exhibited resistance to 4-9 antibiotics (GM-4, 17, 20, 31, and 34) showed that they were also able to form biofilm at a similar level than mupirocin-resistant isolates.

FIGURE 1. Detection of biofilm formation in mupirocin-resistant or susceptible methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* clinical isolates with crystal violet staining at an absorbance of 595 nm



Biofilm formation was weak, moderate or strong based on a critical optical density (COD) = 0.1, shown as a vertical dotted line. Mupirocin-resistant or susceptible methicillin-resistant *S. aureus* (MRSA): MUP-R-MRSA or MUP-S-MRSA, respectively; COD: critical optical density; GM: Hospital Garrahan sample.

DISCUSSION

This study reports, for the first time in Argentina, the emergence of mupirocin resistance in MRSA among pediatric patients. Although its incidence is low (2.7 %), it is worth noting the high level of mupirocin's cross-resistance with erythromycin, clindamycin, and gentamicin. To make things even more complicated, MUP-R-MRSA isolates were able to synthesize biofilm and exhibited moderate-to-high levels of biofilm formation.

Other authors have reported a high level of simultaneous mupirocin resistance with other antibiotics in association with a more frequent MRSA colonization.⁴⁻¹² Therefore, mupirocin is recommended as a first-line treatment for impetigo in patients with a limited number of lesions, especially considering MRSA local resistance patterns as per the 2014 guidelines of the Infectious Diseases Society of America.³ In a children's hospital in the USA, mupirocin resistance was detected in 14.7 % of *S. aureus* isolates in association with recurrent skin and soft tissue infections, which was higher than the rate observed in other community studies conducted in children (1.8 %).⁴ In outpatients with skin diseases in the USA, mupirocin resistance was observed in *S. aureus* isolates in association with atopic dermatitis, epidermolysis bullosa, and immunosuppression as additional risk factors, with an incidence of 19.3-31.3 %.⁵

It is well known that, in patients with sepsis, medical devices such as central venous lines are commonly used and may favor bacterial biofilm formation. Our findings show that all MUP-R-MRSA isolates formed biofilm. In relation to the possible correlation between mupirocin resistance in MRSA and its ability to form biofilm, other authors have reported biofilm-forming MUP-R-MRSA strains isolated in swabs from infected wounds collected after a surgery.¹² It has been suggested that biofilm formation may play a role in mupirocin resistance in the overall population of hospitalized patients.^{11,12}

CONCLUSION

The presence of MUP-R-MRSA clinical isolates with ability to form biofilm in hospitalized patients is an obstacle for decolonization protocols

and may result in chronic or persistent infections because they are capable of surviving in the host's hostile environment. Therefore, the emergence of mupirocin resistance in MRSA isolates in Argentina is an increasing problem that calls for the future monitoring of its evolution over time. ■

Acknowledgments

The authors would like to thank Claudia Hernández, M.D., Head of the Department of Microbiology of Hospital de Pediatría "J. P. Garrahan," for supplying MRSA clinical strains.

REFERENCES

1. Paganini HR, Della Latta P, Soto A, et al. Bacteriemias por *Staphylococcus aureus* adquiridas en la comunidad: 17 años de experiencia en niños de la Argentina. *Arch Argent Pediatr*. 2010; 108(4):311-7.
2. Khokhlova OE, Hung WC, Wan TW, et al. Healthcare- and community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) and fatal pneumonia with pediatric deaths in Krasnoyarsk, Siberian Russia: Unique MRSA's multiple virulence factors, genome, and stepwise evolution. *PLoS One*. 2015; 10(6):e0128017.
3. Stevens DL, Bisno AL, Chambers HF, et al. Practice guidelines for the diagnosis and management of skin and soft tissue infections: 2014 Update by the Infectious diseases society of America. *Clin Infect Dis*. 2014; 59(2):147-59.
4. Hogue JS, Buttke P, Braun LE, Fairchok MP. Mupirocin resistance related to increasing mupirocin use in clinical isolates of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in a pediatric population. *J Clin Microbiol*. 2010; 48(7):2599-600.
5. Antonov NK, Garzon MC, Morel KD, et al. High prevalence of mupirocin resistance in *Staphylococcus aureus* isolates from a pediatric population. *Antimicrob Agents Chemother*. 2015; 59(6):3350-6.
6. McCarthy H, Rudkin JK, Black NS, et al. Methicillin resistance and the biofilm phenotype in *Staphylococcus aureus*. *Front Cell Infect Microbiol*. 2015; 5:1.
7. Gardella N, Murzicato S, Di Gregorio S, et al. Prevalence and characterization of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* among healthy children in a city of Argentina. *Infect Genet Evol*. 2011; 11(5):1066-71.
8. Ramos RL, Teixeira LA, Ormonde LR, et al. Emergence of mupirocin resistance in multiresistant *Staphylococcus aureus* clinical isolates belonging to Brazilian epidemic clone III: B:A. *J Med Microbiol*. 1999; 48(3):303-7.
9. Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance for antimicrobial susceptibility testing. 26th ed. Wayne, PA: CLSI; 2016.
10. Ojeda-Sana AM, Repetto V, Moreno S. Carnosic acid is an efflux pumps modulator by dissipation of the membrane potential in *Enterococcus faecalis* and *Staphylococcus aureus*. *World J Microbiol Biotechnol*. 2013; 29(1):137-44.
11. Xu Z, Liang Y, Lin S, et al. Crystal Violet and XTT Assays on *Staphylococcus aureus* Biofilm Quantification. *Curr Microbiol*. 2016; 73(4):474-82.
12. Günther F, Blessing B, Tacconelli E, Mutters N. MRSA decolonization failure-are biofilms the missing link? *Antimicrob Resist Infect Control*. 2017; 6:32.

IgA anti-tissue transglutaminase antibodies and IgG antibodies against deamidated gliadin peptides as predictors of celiac disease

Gonzalo Ortiz, M.D.^a, Gabriela Messere, M.D.^a, María del C. Toca, M.D.^a, Mirian Fiorucci, M.D.^b,
Román Bigliardi, M.D.^a, Jorge Vidal, M.D.^a and Ricardo Reynoso, M.D.^a

ABSTRACT

Objective. To compare the performance of IgA anti-tissue transglutaminase antibodies (IgA anti-tTG), IgA anti-endomysial antibodies (IgA EMA), and IgA/IgG antibodies against deamidated gliadin peptides (IgA/IgG anti-DGP) for the diagnosis of celiac disease.

Methods. Descriptive study in patients with celiac disease. Anti-DGP (IgA/IgG), IgA EMA, IgA anti-tTG antibodies were measured and an intestinal biopsy was done. Sex: female (61 %). Median age: 78.4 months old.

Results. A total of 136 children were included; 108 had high IgA anti-DGP titers; 124, increased IgG anti-DGP titers; 128, positive IgA EMA titers; and 130, increased IgA anti-tTG titers. High IgG anti-DGP titers were observed in 4/6 patients with negative IgA anti-tTG antibodies. The combination of IgG anti-DGP + IgA anti-tTG antibodies showed a positive correlation in 134 patients and the IgG anti-DGP + EMA combination was positive in 133 children.

Conclusion. IgA EMA, IgA anti-tTG, and IgG anti-DGP antibodies exhibited an adequate specificity and sensitivity. The IgG anti-DGP/anti-tTG combination showed a 98-99 % sensitivity and a 100 % specificity. The anti-tTG and IgG anti-DGP option yields excellent results, with a low cost and independence from the observer.

Key words: celiac disease, antibodies, diagnosis, children.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2019.eng.52>

To cite: Ortiz G, Messere G, Toca MC, Fiorucci M, et al. IgA anti-tissue transglutaminase antibodies and IgG antibodies against deamidated gliadin peptides as predictors of celiac disease. *Arch Argent Pediatr* 2019;117(1):52-55.

INTRODUCTION

Celiac disease (CD) is an immune-mediated, chronic systemic disease triggered by the intake of gluten-containing grains, which affects the small intestine of genetically predisposed individuals.¹

The antibodies against one or more of the individual's own proteins (autoantibodies) are markers of autoimmunity; they may be anti-tissue transglutaminase (anti-tTG) or anti-endomysial (EMA) autoantibodies.²⁻⁴

The EMA antibody is the most specific test. It exhibits a high sensitivity (90-98 %) and specificity; it is done by indirect immunofluorescence (IIF) and is observer-dependent, so the diagnostic algorithm is used as a confirmatory test.

The anti-tTG antibody test is done using an enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA), which is more objective and simple and has been recommended as the initial tool for the diagnostic algorithm of CD.²⁻⁴

It has been demonstrated that the sensitivity of the anti-tTG antibody reduces in patients with mild intestinal damage, which is frequent in individuals with a low gluten intake and in family members of celiac patients. Another population that may present false negative results when using autoantibodies (anti-tTG and EMA) are children younger than 3 years, who have a low autoimmune response.^{2,3} In this group of patients, the combination of anti-tTG antibodies and IgG antibodies against deamidated gliadin peptides (IgG anti-DGP) may improve the detection of CD.²⁻⁵

The tests used to measure IgG anti-DGP antibodies improve the effectiveness of diagnosis by increasing sensitivity while maintaining specificity.⁶ The intestinal biopsy is still an indisputable diagnostic criterion for CD.^{6,7}

The objective of our study was to compare the performance of IgA anti-tTG, IgA EMA, and IgA/IgG anti-DGP antibodies for CD diagnosis.

MATERIAL AND METHODS

This was a descriptive and observational study conducted between January 2011 and December 2014. Patients who attended the Division of

a. Division of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition, Department of Pediatrics.

b. Laboratory Service. Hospital Nacional "Alejandro Posadas." Province of Buenos Aires.

E-mail address:

Gonzalo Ortiz, M.D.: ortizgonzalojavier@gmail.com

Funding: None.

Conflict of interest: None.

Received: 9-6-2017

Accepted: 8-15-2018

Pediatric Gastroenterology of the Department of Pediatrics of Hospital Nacional "Alejandro Posadas" for an esophagogastroduodenoscopy (EGD) due to suspicion of CD were included.

All children had total IgA and serological tests: IgA/IgG anti-DGP using the ELISA (QUANTA Lite Celiac), with a cut-off value > 20 IU; IgA EMA using the IIF method, considering as positive a dilution value > 1:5; and IgA anti-tTG using the ELISA (QUANTA), with a cut-off value > 20 U/L.

All patients had an EGD; 6 biopsies were done (4 in the second part of the duodenum and 2 in the duodenal bulb).

Histopathological results were described using the Marsh-Oberhuber classification: Marsh 0: normal mucous membrane; Marsh 1: increased intra-epithelial lymphocytes (IELs); Marsh 2: increased IELs with crypt hyperplasia; and Marsh 3: atrophic villi. Patients were considered to have CD if they were classified as Marsh 2 and 3.

The protocol was assessed and approved by the Ethics Committee of Hospital Nacional "Alejandro Posadas." All parents or legal guardians were asked to give their informed consent, while children older than 12 years gave their assent.

Statistical data: The sensitivity, specificity, positive predictive value (PPV), and negative predictive value (NPV) of IgA/IgG anti-DGP, IgA EMA and IgA anti-tTG antibodies were measured, as well as the IgG anti-DGP/IgA anti-tTG and IgA EMA/IgG anti-DGP combinations.

All measurements were done using a 95 % confidence interval. The χ^2 test and receiver operating characteristic (ROC) curve with a 95 % confidence interval were used.

RESULTS

During the four-year study period, 136 children were included, 83 (61 %) of which were girls

and 53 (39 %), boys. Patients' median age was 78.4 months (range: 12-192 months). No child had total IgA deficiency.

The most common clinical presentation was classic in 83 children (61 %), followed by the atypical presentation in 36 children (26 %); the remaining 17 patients (13 %) were asymptomatic. More than one positive antibody was observed in the latter group.

The duodenal biopsy was confirmatory for CD in all 136 children. Two patients were classified as Marsh 2, and 134, as Marsh 3 (102: 3c; 29: 3b; and 3: 3a).

The serological tests showed a specificity of 100 % for IgA EMA and IgA anti-tTG antibodies, and of 97 % for IgG anti-DGP antibodies. Sensitivity was high for the IgA EMA and anti-tTG tests (94-96 %, respectively), moderate for the IgG anti-DGP test (91 %), and low for the IgA anti-DGP test (79 %). *See Table 1.*

It is worth noting that, the combination of two antibodies (IgG anti-DGP + IgA EMA and/or IgG anti-DGP + IgA anti-tTG) improved sensitivity to 98-99 % and specificity to 100 %. *See Table 2.*

In the population of children younger than 3 years (n: 39), serological tests had a low sensitivity; it was 90 % for IgA anti-tTG antibodies. The 4 patients with normal anti-tTG had high IgG anti-DGP titers. All of them presented with the typical symptoms. *See Table 3.*

DISCUSSION

The most sensitive and specific tests are those capable of detecting anti-tTG and EMA autoantibodies with a 90-98 % sensitivity and a 95-98 % specificity in patients with untreated CD, with symptoms and severe mucosal damage.⁸

In recent years, ELISA tests have been recommended because they measure anti-tTG and anti-DGP antibodies, so as to improve sensitivity.

TABLE 1. Sensitivity and specificity of serological tests

Patients	IgA anti-DGP	IgG anti-DGP	IgA EMA	IgA anti-tTG
Celiac patients:: 136	108 (+)/28 (-)	124 (+)/12 (-)	128 (+)/8 (-)	130 (+)/6 (-)
Sensitivity	79 %	91 %	94 %	96 %
Specificity	97 %	97 %	100 %	100 %
PPV	98 %	98 %	100 %	100 %
NPV	67 %	82 %	87 %	90 %

DGP: deamidated gliadin peptide; EMA: anti-endomysial antibody; anti-tTG: anti-tissue transglutaminase antibody; PPV: positive predictive value; NPV: negative predictive value; IgA: immunoglobulin A; IgG: immunoglobulin G.

Both IgA/IgG anti-DGP antibodies demonstrated a better sensitivity than anti-gliadin (classic) antibodies, especially IgG antibodies, which have a better specificity in pediatric patients and are useful in patients with IgA deficiency.⁷⁻⁹

In this study, IgG anti-DGP, anti-tTG, and EMA showed a similar sensitivity (91 %, 96 %, and 94 %, respectively), whereas IgA anti-DGP had a lower sensitivity of 71 %. Two antibodies were combined in order to improve their performance: with EMA/IgG anti-DGP, sensitivity improved to 98 % and had a NPV of 95 %; with anti-tTG/IgG anti-DGP, sensitivity improved even more, to 99 %, with a NPV of 97 %.

The analysis of the results that reduced serological test sensitivity (false negative results) showed that, when considering the age of patients with suspected CD, 5 out of the 8 patients who had negative EMA antibodies and all 6 patients with normal anti-tTG antibodies were children younger than 3 years. The combination of any of these with IgG anti-DGP improved the sensitivity for CD diagnosis in this age group.

Specificity was 100 % with a 100 % PPV for EMA and anti-tTG antibodies, and 97 % with a 98 % PPV for IgA/IgG anti-DGP antibodies. The specificity of the IgG anti-DGP antibody improved remarkably compared to that observed

in previous studies with the classical IgG anti-gliadin antibody: 97 % versus 63 %. The EMA/IgG anti-DGP or anti-tTG/IgG anti-DGP combinations showed a high specificity, which was, in both cases, 100 % with a 100 % PPV.

In our study, IgG anti-DGP antibodies exhibited a higher sensitivity and specificity than IgA antibodies. As detailed by Prause et al., IgG anti-DGP antibodies had a better performance than IgA antibodies, especially in patients with IgA deficiency and younger than 2 years. In the first years of life, tTG may show false negative results or marked fluctuations because its immunity development mechanism may be slower, with high titers only 1-2 years after exposure to gluten.¹⁰⁻¹²

During our study period, no patient had IgA deficiency, but several publications have shown that the IgG anti-DGP antibody has an adequate sensitivity and specificity in this risk population, which makes it suitable for CD diagnosis.¹⁰⁻¹²

CONCLUSIONS

Our study confirmed the adequate specificity and sensitivity of the tests to detect EMA, anti-tTG, and IgG anti-DGP antibodies, and the low sensitivity of the IgA anti-DGP test. The combination of the IgG anti-DGP serological

TABLE 2. Sensitivity and specificity of combined serological tests

Patients	IgA EMA + IgG anti-DGP	IgA anti-tTG + IgG anti-DGP
Celiac patients: 136	133 (+)/3 (-)	134 (+)/2 (-)
Sensitivity	98 %	99 %
Specificity	100 %	100 %
PPV	100 %	100 %
NPV	95 %	97 %

DGP: deamidated gliadin peptide; EMA: anti-endomysial antibody; anti-tTG: anti-tissue transglutaminase antibody; PPV: positive predictive value; NPV: negative predictive value; IgA: immunoglobulin A; IgG: immunoglobulin G.

TABLE 3. Sensitivity and specificity of serological tests in patients younger than 3 years

Younger than 3 years (n: 39)	Sensitivity	Specificity	PPV	NPV
IgA anti-DGP (n: 29)	74 %	100 %	100 %	55 %
IgG anti-DGP (n: 33)	85 %	100 %	100 %	67 %
IgA EMA (n: 34)	87 %	100 %	100 %	68 %
IgA anti-tTG (n: 35)	90 %	100 %	100 %	75 %

DGP: deamidated gliadin peptide; EMA: anti-endomysial antibody; anti-tTG: anti-tissue transglutaminase antibody; IgA: immunoglobulin A; IgG: immunoglobulin G; PPV: positive predictive value; NPV: negative predictive value.

test with EMA and anti-tTG showed a 98-99 % sensitivity and a 100 % specificity. The anti-tTG and IgG anti-DGP option yields excellent results, with a low cost and independence from the observer. ■

REFERENCES

1. Ludvigsson JF, Leffler DA, Bai JC, Biagi F, et al. The Oslo definitions for coeliac disease and related terms. *Gut*. 2013; 62(1):43-52.
2. Fasano A, Araya M, Bhatnagar S, Cameron D, et al. Federation of International Societies of Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition Consensus Report on Celiac Disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2008; 47(2):214-9.
3. Aleanzi M, Demonte A, Esper C, Garcilazo S, et al. Celiac Disease: Antibody recognition against native and selectively deaminated gliadin peptides. *Clin Chem*. 2001; 47(11):2013-28.
4. Murch S, Jenkins H, Auth M, Bremmer R, et al. Joint BSPGHAN and Coeliac UK guidelines for the diagnosis and management of coeliac disease in children. *Arch Dis Child*. 2013; 98(10):806-11.
5. Kupfer S, Jabri B. Pathophysiology of celiac disease. *Gastrointest Endosc Clin N Am*. 2012; 22(4):639-60.
6. Volta U. Coeliac Disease: Time for a new diagnostic approach in symptomatic children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2013; 56(3):241.
7. Rubio-Tapia A, Hill ID, Kelly CP, Calderwood A, et al. ACG clinical guidelines: diagnosis and management of celiac disease. *Am J Gastroenterol*. 2013;108(5):656-76.
8. Niveloni S, Sugai E, Cabanne A, Vazquez H, et al. Antibodies against synthetic deamidate gliadin peptides as predictors of celiac disease: Prospective assessment in an adult population with a high pretest probability of disease. *Clin Chem*. 2007; 53(12):2186-92.
9. Vermeersch P, Geboes K, Mariën G, Hoffman I, et al. Serological diagnosis of celiac disease: Comparative analysis of different strategies. *Clin Chim Acta*. 2012; 413(21-22):1761-7.
10. Giersiepen K, Lelgemann M, Stuhldreher N, Ronfani L, et al. Accuracy of Diagnostic Antibody Tests for Coeliac Disease in Children: Summary of an Evidence Report. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2012; 54(2):229-41.
11. Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabó IR, Mearin ML, et al. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition guidelines for the diagnosis of coeliac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2012; 54(1): 136-60.
12. Bufler G, Heilig G, Osslander F, Freudenberg V, et al. Diagnostic performance of three serologic tests in childhood celiac disease. *Z Gastroenterol*. 2015; 53(2):108-14.

Edulcorantes no calóricos: características específicas y evaluación de su seguridad

Non-caloric sweeteners: specific characteristics and safety assessment

Dr. Brian M. Cavagnari^a

RESUMEN

Los edulcorantes no calóricos son aditivos alimentarios que pueden agregarse a los alimentos y bebidas, en reemplazo del azúcar, para disminuir el contenido energético y el consumo de azúcares libres. Sin embargo, muchos profesionales de la salud manifiestan varios cuestionamientos sobre la seguridad de estos aditivos para el consumo humano.

Resulta, entonces, clave que los profesionales de la salud estén familiarizados con las características de cada edulcorante no calórico (estructura química, perfil de absorción, metabolismo y vía de excreción) y con los resultados de las minuciosas evaluaciones de su seguridad previas a su aprobación para que puedan, así, ser fuentes autorizadas de información científicamente sólida para sus pacientes.

Este artículo pretende proporcionar una mejor comprensión del proceso de evaluación de la seguridad de los edulcorantes no calóricos antes de su aprobación, lo cual incluye la determinación del nivel de efecto adverso no observado y de la ingesta diaria admisible.

Palabras clave: edulcorantes no calóricos, ingesta diaria admisible, seguridad.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2019.e1>

Texto completo en inglés:

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2019.eng.e1>

a. Escuela de Nutrición, Facultad de Ciencias Médicas, Pontificia Universidad Católica Argentina. Centro de Investigaciones Nutricionales (CINUT), Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Correspondencia:
Dr. Brian M. Cavagnari:
bcavagna@gmail.com

Financiamiento:
Ninguno.

Conflicto de intereses:
Ver página e6.

Recibido: 8-11-2017
Aceptado: 4-6-2018

Cómo citar: Cavagnari BM. Edulcorantes no calóricos: características específicas y evaluación de su seguridad. *Arch Argent Pediatr* 2019;117(1):e1-e7.

INTRODUCCIÓN

Una elevada ingesta de azúcares libres se asocia con sobrepeso y obesidad. En este contexto y con el objetivo de prevenir las enfermedades crónicas no transmisibles, la Organización Mundial de la Salud (OMS) recomienda que el consumo de azúcares libres represente menos del 10 % de la ingesta calórica total diaria. Para una ingesta promedio de 2000 kcal, esto equivaldría a unos 50 gramos de azúcar diarios (18 kilos de azúcar per cápita al año).¹

Sin embargo, según datos de la Organización de las Naciones Unidas para la Alimentación y la Agricultura (*Food and Agriculture Organization*; FAO, por sus siglas en inglés) y de la Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económicos (OCDE), cada persona consume un promedio anual de 24 kilos de azúcar.²

Resulta muy complejo satisfacer las preferencias de la población por el sabor dulce y cumplir con las recomendaciones de salud de la OMS en relación con los azúcares libres. Una herramienta disponible para lograr este objetivo es la utilización de edulcorantes no calóricos (ENC).

Los ENC son aditivos alimentarios que pueden agregarse a los alimentos y bebidas, en reemplazo del azúcar, para disminuir el contenido energético manteniendo la palatabilidad y el sabor dulce.^{3,4}

Si bien todos los ENC tienen en común la capacidad de inducir percepciones de dulzor, estos compuestos son muy diversos en su estructura química (*Tabla 1*), perfil de absorción (*Tabla 2*), metabolismo (*Tablas 3 y 4*) y vía de excreción. Por lo tanto, es incorrecto extrapolar los efectos biológicos observados para un ENC en particular a todos los ENC en general.

Los ENC incluidos en esta revisión son algunos de los denominados edulcorantes intensivos, ya que su potencia edulcorante es varias veces superior a la de la sacarosa (*Tabla 1*), por lo que se requieren solo muy pequeñas cantidades en los alimentos o bebidas.⁴ Por lo tanto, la cantidad de ENC y de sus metabolitos absorbidos, metabolizados o excretados también

será muy baja en comparación con la de los edulcorantes calóricos, como el azúcar.

Es importante destacar que, antes de la aprobación reglamentaria de un ENC, se realizan extensos estudios para entender el destino biológico de cada uno de ellos en el cuerpo. No obstante, y a pesar de la existencia de un importante cuerpo de evidencia sobre la seguridad de los ENC, así como de evaluaciones gubernamentales y de autoridades internacionales en materia de inocuidad de los alimentos, tanto los profesionales de la salud como la población en

general manifiestan una serie de cuestionamientos sobre la seguridad de los ENC para el consumo humano.⁷

Resulta, entonces, clave que los profesionales de la salud estén familiarizados con el metabolismo de los ENC y con los resultados de las minuciosas evaluaciones de su seguridad previas a su aprobación para que puedan, así, ser fuentes autorizadas de información científicamente sólida para sus pacientes.

Esta revisión tiene como objetivo principal proporcionar una mejor comprensión del

TABLA 1. Estructura química y dulzor relativo de distintos edulcorantes no calóricos

Edulcorante no calórico	Tipo de compuesto	Dulzor relativo*
Sacarina	Sulfamida de ácido benzoico. ⁵	300
Acesulfame-k	Sal potásica del 6-metil-1,2,3 oxatiazin-4(3H)-ona-2,2-dióxido. ⁶	200
Sucralosa	Disacárido clorado (1,6-dicloro-1,6-didesoxi-β-D-fructofuranosil-4-cloro-4-desoxi-α-D-galactopiranosido). ⁷	600
Glicósidos de esteviol (estevia)	Diterpenos glicosilados. Varios glicósidos de esteviol se han aislado de las hojas de <i>S. rebaudiana</i> (esteviósido y rebaudiósidos A, D, B y M, entre otros). Todos los glicósidos de esteviol contienen un núcleo químico común, el esteviol. ⁸	200-300
Aspartamo	Éster metílico de un dipéptido compuesto por L-ácido aspártico y L-fenilalanina. ⁹	200

* Dulzor relativo: con relación a la sacarosa (valor= 1).

TABLA 2. Perfil de absorción de distintos edulcorantes no calóricos

Edulcorante no calórico	Absorción
Sacarina	Se absorbe extensamente como molécula intacta. ¹⁰
Acesulfame-k	Se absorbe extensamente como molécula intacta. ⁶
Sucralosa	La mayoría (85 %) no se absorbe. El 15 % se absorbe como molécula intacta. ⁷
Glicósidos de esteviol (estevia)	Solo se absorbe el metabolito esteviol proveniente de los distintos glicósidos de esteviol. ^{11,12,13}
Aspartamo	El aspartamo no se absorbe como tal, sino que es digerido por completo a fenilalanina, aspartato y metanol, los cuales son, finalmente, absorbidos. ^{9,14,15}

TABLA 3. Metabolismo de distintos edulcorantes no calóricos

Edulcorante no calórico	Metabolismo
Sacarina	No se metaboliza. ^{10,16}
Acesulfame-k	No se metaboliza. ^{6,17}
Sucralosa	No se metaboliza. ⁷
Glicósidos de esteviol (estevia)	Los glicósidos de esteviol no son metabolizados por las enzimas humanas, sino solamente por las bacterias de la microbiota intestinal. El único metabolito resultante, el esteviol, es absorbido y conjugado en el hígado para facilitar su excreción. ¹¹⁻¹³
Aspartamo	Se digiere a metanol, fenilalanina y aspartato, los cuales se metabolizan de la misma manera que cuando estos productos proceden de la digestión de frutas, verduras y alimentos con contenido proteico. ^{9,14,15}

NOTA: En todos los casos, la eliminación es rápida, sin apreciarse bioacumulación de los ENC o de sus metabolitos en el cuerpo.⁷

proceso de evaluación de la seguridad de los ENC más comúnmente utilizados (acesulfame-k, aspartamo, sacarina, sucralosa y glicósidos de esteviol) antes de su aprobación, lo cual incluye la determinación del nivel de efecto adverso no observado (*no observed adverse effect level*; NOAEL, por sus siglas en inglés) y de la ingesta diaria admisible (IDA). No se considerarán los estudios relacionados con sus efectos poscomercialización, ya que serán objeto de otra publicación.

Cálculo del nivel de efecto adverso no observado

La aprobación regulatoria de los ENC a nivel mundial se basa en la recomendación científica del Comité Mixto FAO/OMS de Expertos en Aditivos Alimentarios (*Joint Expert Committee on Food Additives*; JECFA, por sus siglas en inglés).

Todos los ENC utilizados en la actualidad han sido objeto de varias pruebas de seguridad muy minuciosas antes de su aprobación.^{9,19,20} Estas pruebas toxicológicas se realizan en animales, ya que, por cuestiones éticas, no pueden ser llevadas a cabo en seres humanos. En ellas, se emplean concentraciones crecientes del ENC por evaluar para, así, detectar los posibles efectos adversos ocasionados frente a distintas dosis del aditivo.

Las dosis más altas se utilizan para asegurar la identificación de los posibles efectos adversos. Las concentraciones menores se usan para identificar aquella dosis máxima diaria que no cause efectos adversos, también llamada “NOAEL”.

Por lo tanto, el NOAEL es la cantidad de un aditivo –consumido en dosis diarias, en estudios a largo plazo– que demuestra no tener efectos adversos en los animales.⁷

Cálculo de la ingesta diaria admisible

Sobre el NOAEL, se aplica un factor de seguridad de 100, que es establecido por las agencias reguladoras, para considerar las diferencias por especie (los estudios se realizan en animales y no en humanos) y para asegurar la protección de los individuos más susceptibles en la población, que incluyen niños, ancianos y mujeres embarazadas. En otras palabras, la IDA se calcula dividiendo el NOAEL por 100.

Este nivel, 100 veces más bajo que el NOAEL, asegura un amplio margen de seguridad para el consumo de ENC, ya que la ingesta máxima del aditivo que se permitirá será 100 veces menor que aquella que no causaba efectos adversos en las evaluaciones previas.

A modo de ejemplo, si la cantidad de un ENC que, en estudios con animales, mostró no tener efectos adversos –consumiéndose diariamente durante la mayoría de la vida útil del animal– es de 4000 mg por kilogramo de peso corporal por día, el NOAEL será de 4000 mg/kg/día. Al aplicar un factor de seguridad de 100, la IDA será de 40 mg/kg/día.

En definitiva, para establecer la IDA, hay una reducción de 100 veces la cantidad que no mostró tener efectos adversos. Este es un factor de seguridad mucho mayor que el existente para la mayoría de los nutrientes y los componentes naturales de los alimentos. Por lo tanto, la IDA es un nivel de ingesta diaria considerado seguro para todos, entre los que se incluyen aquellos con la exposición potencial más alta a un aditivo alimentario.⁷

La IDA es la herramienta más importante para poder garantizar un uso apropiado y seguro de

TABLA 4: Metabolismo de los distintos productos de digestión del aspartamo

Productos de digestión del aspartamo	Metabolismo
Metanol	Entra en la circulación portal y se metaboliza a formaldehído por la alcohol-deshidrogenasa. Este se oxida a ácido fórmico por la formaldehído-deshidrogenasa. El ácido fórmico se excreta del cuerpo en la orina o se metaboliza a dióxido de carbono y se excreta a través de la respiración. ⁹
Aspartato	Se convierte en oxalacetato por transaminación. Luego llega a la circulación portal y pasa a formar parte del reservorio de aminoácidos libres. El oxalacetato y el aspartato son interconvertidos y pueden participar en el ciclo de la urea y la gluconeogénesis. El aspartato también puede usarse para generar otros aminoácidos esenciales, como metionina, treonina, isoleucina y lisina. Finalmente, el exceso de aspartato es excretado en la orina. ¹⁸
Fenilalanina	Entra por circulación portal al hígado, donde puede ser parcialmente convertida en tirosina por la fenilalanina hidrolasa. ¹⁹ La fenilalanina que llega a la circulación sistémica puede ser distribuida en todo el cuerpo, incluido el cerebro, donde es necesaria para el crecimiento y desarrollo normales. ⁹ También puede convertirse en tirosina y, finalmente, en dopamina, norepinefrina y epinefrina. La ingesta de fenilalanina en exceso se excreta en la orina.

los ENC. La IDA de cada ENC se puede apreciar en la *Tabla 5*.

El uso de la IDA para la evaluación toxicológica y de seguridad de los aditivos alimentarios es aceptado por todas las autoridades regulatorias del mundo.⁷

Dado que el cálculo de la IDA tiene en cuenta el consumo durante toda la vida, brinda un margen de seguridad lo suficientemente amplio como para no alarmarse si la ingesta a corto plazo de un individuo excede los niveles de la IDA, siempre que el consumo promedio a largo plazo no lo haga.²²⁻²⁵

Exposición habitual a los edulcorantes no calóricos

Antes de la aprobación de un ENC, la exposición potencial para aquellas personas de mayor consumo se calcula considerando los datos obtenidos de encuestas alimentarias, así como los niveles propuestos de uso de ese ENC en diversos alimentos y bebidas.

Así, se establecen niveles máximos de uso para distintas categorías de alimentos, de forma tal de asegurar que, incluso aquellas personas de mayor consumo, no excedan la IDA. El nivel habitual de consumo de ENC en la población está por debajo de la IDA.⁷

Características de los distintos edulcorantes no calóricos

Acesulfame de potasio (acesulfame-k)

El acesulfame-k es un ENC ampliamente utilizado, por lo general, en combinación con otros ENC. En la actualidad, está autorizado en más de 90 países.

La estabilidad del acesulfame-k en los alimentos, en especial, su resistencia a la degradación térmica, lo convierte en un ENC

muy atractivo para usar en alimentos y bebidas.^{6,26}

El acesulfame-k es un compuesto hidrofílico que, al ingerirse, se absorbe rápida y casi completamente en la circulación sistémica.^{6,17} Una vez absorbido, se distribuye a través de la sangre a todos los tejidos del cuerpo.

Estudios en humanos han demostrado que el acesulfame-k no se metaboliza antes de su excreción por vía renal, dentro de las 24 horas posteriores al consumo.^{6,27}

Aspartamo

El aspartamo es un ENC ampliamente utilizado en todo el mundo como endulzante de mesa y en una amplia variedad de bebidas y alimentos.

Su contenido calórico por gramo es similar al de la sacarosa (4 calorías por gramo), pero, al solo utilizarse una muy pequeña cantidad para lograr el dulzor requerido, prácticamente, no aporta ninguna caloría en los productos que lo contienen.

El aspartamo es un ENC aprobado por el JECFA, por la Food and Drug Administration (FDA) y por otras prestigiosas organizaciones regulatorias en más de 110 países.^{18,28}

Tras su ingesta, el aspartamo se digiere por acción enzimática (esterasas y peptidasas) en sus tres componentes principales: metanol (10 % en peso de aspartamo), ácido aspártico (40 %) y fenilalanina (50 %). Nada del aspartamo intacto llega a la circulación.^{9,14,15} Solo los tres productos de digestión llegan al torrente sanguíneo y se encuentran en la misma forma que cuando se absorben a partir de fuentes de alimentos, tales como frutas, verduras y alimentos proteínicos, como carne, pescado, huevos o legumbres.⁷

En el cuerpo, los 3 productos de digestión siguen sus vías metabólicas normales: se absorben en los tejidos o se excretan (*Tabla 4*).

TABLA 5. Ingesta diaria admisible de los distintos edulcorantes no calóricos

Edulcorantes no calóricos	Ingesta diaria admisible (mg/kg peso corporal/día)
Acesulfame-k	15
Aspartamo	40
Sacarina	5
Sucralosa	15
Glicósidos de esteviol (estevia)	4*

* Debido a que todos los glicósidos de esteviol se metabolizan a un producto metabólico final común (el esteviol), el JECFA estableció una IDA "para todos los glicósidos de esteviol" en función de la cantidad de esteviol producida por cada glicósido de esteviol luego de su hidrólisis, que denominó "equivalentes de esteviol". La IDA se fijó en 4 mg de equivalentes de esteviol por kilogramo de peso corporal por día.²¹ A modo de ejemplo, esto equivaldría a una IDA de 12 mg/kg/día para el rebaudiosido A.

Sacarina

En los humanos, la sacarina absorbida se une reversiblemente a las proteínas plasmáticas y es distribuida a través de la sangre a los órganos del cuerpo. Entre el 85 % y el 95 % de la sacarina absorbida se elimina por la orina. El resto se excreta en las heces.^{10,16}

Sucralosa

La sucralosa se obtiene por halogenación selectiva de la sacarosa: se produce a partir de ella mediante el reemplazo de los grupos hidroxilo en las posiciones 4, 1' y 6' por cloro, y se obtiene una 4,1',6'-triclorogalactosacarosa. Este cambio da lugar a una modificación en la conformación de la molécula, de tal manera que las enzimas glucosídicas que hidrolizan la sacarosa son incapaces de escindir la sucralosa. Por lo tanto, la sucralosa no es digerida en monosacáridos ni es metabolizada para obtener energía por el cuerpo; no aporta calorías ni afecta los niveles de glucosa en la sangre.⁷

La sucralosa es pobremente absorbida; su metabolismo es pequeño y se excreta, sobre todo, sin cambios en las heces.⁷

Es estable a altas temperaturas, por lo que se convierte en un edulcorante ideal para su uso en bebidas y otros alimentos, que incluyen aquellos sometidos a tratamiento térmico, como los productos horneados.

Glicósidos de esteviol (estevia)

El extracto de hojas de estevia es un ENC derivado de la planta *Stevia rebaudiana* (Bertoni), que contiene compuestos de sabor dulce llamados "glicósidos de esteviol" (esteviósido, rebaudiósidos A, D, B, M, etc.).^{29,30}

Las enzimas y los ácidos presentes en el tracto gastrointestinal superior no hidrolizan los glicósidos de esteviol, sino que todos son metabolizados a un producto final común, el esteviol, por las bacterias intestinales.^{11-13,31-33}

El esteviol, en cambio, es resistente a la degradación bacteriana¹² y sí es absorbido, glucuronizado en el hígado y transportado vía bilis de nuevo hacia el tracto intestinal, donde es, finalmente, excretado.⁷

En los humanos, el principal metabolito es el glucurónido de esteviol, que se excreta, sobre todo, por la orina.^{32,34}

Aspectos metabólicos de los edulcorantes no calóricos relacionados con el embarazo y la lactancia

Acesulfame-k

Este ENC puede transferirse a través de la placenta y encontrarse en los tejidos fetales en bajas concentraciones.³⁵ Las concentraciones en la placenta son superiores a las fetales, por lo que esta actúa como barrera protectora. La exposición materna al acesulfame-k no plantea un riesgo para el feto.⁷

Se han reportado niveles bajos de acesulfame-k en la leche materna humana, aunque el nivel detectado está varios órdenes de magnitud por debajo de la IDA.³⁶

Aspartamo

Debido a la rápida digestión del aspartamo en el lumen gastrointestinal y en las células de la mucosa intestinal antes de llegar al torrente sanguíneo, la molécula de aspartamo intacta nunca está presente en los tejidos internos del cuerpo ni en la leche materna.^{9,18}

No hay datos epidemiológicos o experimentales que indiquen que el aspartamo cruce la placenta o que el consumo materno produzca efectos adversos para la madre o el feto.^{37,38} De hecho, las ingestas por encima de la IDA (hasta 200 mg/kg) no se han asociado con riesgos para la salud fetal.^{37,38}

No se encuentra aspartamo en la leche materna de mujeres lactantes que consumieron este ENC.³⁶

Sucralosa

No hay evidencia de que la sucralosa sea transportada a través de la placenta.⁷

Sacarina

Estudios en roedores han demostrado que la sacarina puede atravesar la placenta y que, debido al lento metabolismo fetal, permanece en los tejidos fetales más tiempo que en los adultos.^{37,38} La sacarina también puede transferirse a través de la placenta y aparecer en los tejidos fetales humanos.

Basándose en la evidencia disponible en animales y en la falta de estudios contradictorios en seres humanos, no se recomienda la sacarina para su uso durante los períodos de preconcepción y periconcepción.^{37,38}

Ciclamarato

El ciclamarato atraviesa la barrera placentaria y se encuentra en el líquido amniótico, lo que indica

que llega a los tejidos fetales.³⁹

No se recomienda el consumo de ciclamato durante el embarazo.³⁷⁻³⁹

Como conclusión, se puede decir que el consumo de sacarina y ciclamato no se recomienda durante el embarazo. Otros ENC (aspartamo, acesulfame-k y sucralosa) no han demostrado ser inseguros durante el embarazo si se consumen por debajo de la IDA.^{37,38}

Aspartamo y fenilcetonuria

Al administrar 34 mg/kg de aspartamo (percentil 99 de la ingesta) a pacientes con fenilcetonuria moderada, la fenilalanina plasmática aumenta a 16 mmol/dl, contra 11 mmol/dl en los adultos sanos.^{40,41}

La administración de dosis más bajas (10 mg/kg) –que reflejan más razonablemente el consumo real– eleva el nivel plasmático de fenilalanina en individuos sanos a 6 mmol/dl (desde una línea base de 4,5 mmol/dl), mientras que el nivel en heterocigotos para fenilcetonuria alcanza los 8 mmol/dl (línea de base de 6,9 mmol/dl).⁴²

La Agencia Europea de Seguridad Alimentaria (*European Food Safety Agency*; EFSA, por sus siglas en inglés) concluye que, en pacientes con fenilcetonuria, la IDA del aspartamo no es aplicable, ya que requieren una adherencia estricta a una dieta baja en fenilalanina proveniente de todas las fuentes, incluido el aspartamo.⁴³

Por ese motivo, los alimentos que contienen aspartamo deben contener en el rótulo la leyenda “Fenilcetonúricos: contiene fenilalanina” o una frase similar.⁴⁴

DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

Muchos profesionales de la salud se refieren de forma genérica a “los ENC”, como si todos se trataran de un mismo compuesto, con las mismas propiedades químicas y los mismos destinos metabólicos. Si bien los distintos ENC aportan dulzor a los alimentos y bebidas, es muy importante remarcar que todos son moléculas diferentes. Por este motivo, los potenciales efectos sobre la salud de un edulcorante no son extrapolables a los demás.

A pesar de las extensas pruebas de seguridad que se realizan antes de su aprobación y de la comprensión acabada de la absorción, distribución, metabolismo y excreción de los distintos ENC, la seguridad de estos se ha vuelto polémica, lo que dio lugar a que muchos profesionales de la salud dudaran en permitir la ingesta de alimentos y bebidas que contuvieran

ENC, incluso cuando los pacientes enfrentaban patologías como la obesidad y la diabetes.

A la luz de los datos toxicocinéticos de cada ENC, del margen de seguridad que brinda la IDA (con un factor de seguridad que es 100 veces menor que la máxima dosis diaria en la que no se aprecian efectos adversos) y considerando el bajo nivel de exposición a los ENC, esta preocupación sobre la seguridad de los ENC parecería ser desproporcionada. ■

Conflicto de intereses:

El autor ha recibido honorarios y pagos por consultoría de varias compañías biotecnológicas, farmacéuticas y de alimentos y bebidas. También ha recibido honorarios, pagos por consultoría y financiamiento de estudios de investigación sin restricción alguna, de fuentes gubernamentales y entidades no lucrativas. Ninguna de las entidades mencionadas tuvo ni tiene rol alguno en el diseño ni en la preparación del presente manuscrito.

REFERENCIAS

1. Organización Mundial de la Salud. Directriz: ingesta de azúcares para adultos y niños. Ginebra, Suiza: OMS; 2015. [Consulta: 8 de noviembre de 2017]. Disponible en: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/154587/2/WHO_NMH_NHD_15.2_spa.pdf.
2. Sugar projections: consumption per capita. OECD-FAO 2015:32. [Consulta: 8 de noviembre de 2017]. Disponible en: http://www.oecd-ilibrary.org/agriculture-and-food/oecd-fao-agricultural-outlook-2015/sugar-projections-consumption-per-capita_agr_outlook-2015-table135-en.
3. Drewnowski A. Intense sweeteners and the control of appetite. *Nutr Rev*. 1995; 53(1):1-7.
4. Schmidt-Hebbel H. Avances en aditivos alimentarios y la reglamentación de los alimentos. Aplicaciones y comentarios de orden químico y tecnológico. Santiago de Chile: Universitaria; 1990. Págs.64-8.
5. Arnold DL, Krewski D, Munro IC. Saccharin: a toxicological and historical perspective. *Toxicology*. 1983; 27(3-4):179-256.
6. Klug C, von Rymon Lipinski GW. Acesulfame potassium. In O'Brien Nabors L (Ed.). *Alternative Sweeteners*. 4th ed. Boca Raton, FL: CRC Press; 2012. Págs.13-30.
7. Magnuson BA, Carakostas MC, Moore NH, et al. Biological fate of low-calorie sweeteners. *Nutr Rev*. 2016; 74(11):670-89.
8. Prakash I, Chaturvedula VS. Structures of some novel a-glucosyl diterpene glycosides from the glycosylation of steviol glycosides. *Molecules*. 2014; 19(12):20280-94.
9. Butchko HH, Stargel WW, Comer CP, et al. Aspartame: review of safety. *Regul Toxicol Pharmacol*. 2002; 35(2 Pt 2):S1-93.
10. Sweatman TW, Renwick AG, Burgess CD. The pharmacokinetics of saccharin in man. *Xenobiotica*. 1981; 11(8):531-40.
11. Hutapea AM, Toskulkao C, Buddhasukh D, et al. Digestion of stevioside, a natural sweetener, by various digestive enzymes. *J Clin Biochem Nutr*. 1997; 23(3):177-86.
12. Gardana C, Simonetti P, Canzi E, et al. Metabolism of stevioside and rebaudioside A from *Stevia rebaudiana* extracts by human microflora. *J Agric Food Chem*. 2003; 51(22):6618-22.

13. Koyama E, Kitazawa K, Ohori Y, et al. In vitro metabolism of the glycosidic sweeteners, stevia mixture and enzymatically modified stevia in human intestinal microflora. *Food Chem Toxicol.* 2003; 41(3):359-74.
14. Hooper NM, Hesp RJ, Tiekou S. Metabolism of aspartame by human and pig intestinal microvillar peptidases. *Biochem J.* 1994; 298 Pt 3:635-9.
15. Stegink LD. Aspartame metabolism in humans: Acute dosing studies. In Stegink LD, Filer LJ Jr (Ed.). *Aspartame: Physiology and Biochemistry*. New York, NY: Marcel Dekker; 1984. Págs.509-53.
16. Sweatman TW, Renwick AG. The tissue distribution and pharmacokinetics of saccharin in the rat. *Toxicol Appl Pharmacol.* 1980; 55(1):18-31.
17. Renwick AG. The metabolism of intense sweeteners. *Xenobiotica.* 1986; 16(10-11):1057-71.
18. European Food Safety Authority. Scientific Opinion on the re-evaluation of aspartame (E 951) as a food additive. *EFSA J.* 2013; 11(12):3496.
19. Bender DA. The aromatic amino acids: phenylalanine, tyrosine and tryptophan. In: *Amino Acid Metabolism*. 3rd ed. Chichester, UK: Wiley-Blackwell; 2012. Págs.323-76.
20. Renwick AG. The intake of intense sweeteners - an update review. *Food Addit Contam.* 2006; 23(4):327-38.
21. Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives. Steviol glycosides. In: *Evaluation of Certain Food Additives*. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2005. Págs.34-9.
22. Renwick AG. Intake of intense sweeteners. *World Rev Nutr Diet.* 1999; 85:178-200.
23. Renwick AG. Incidence and severity in relation to magnitude of intake above the ADI or TDI: use of critical effect data. *Regul Toxicol Pharmacol.* 1999; 30(2 Pt 2):S79-86.
24. Renwick AG. Toxicokinetics in infants and children in relation to the ADI and TDI. *Food Addit Contam.* 1998; 15(Suppl):17-35.
25. Renwick AG. Needs and methods for priority setting for estimating the intake of food additives. *Food Addit Contam.* 1996; 13(4):467-75.
26. Chattopadhyay S, Raychaudhuri U, Chakraborty R. Artificial sweeteners - a review. *J Food Sci Technol.* 2014; 51(4):611-21.
27. Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives. 596: Acesulfame potassium. In *Toxicological Evaluation of Certain Food Additives*. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 1981. [Consulta: 6 de junio de 2018]. Disponible en: <http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v16je02.htm>.
28. US Food and Drug Administration. FDA statement on European aspartame study. Washington, DC., 2007. [Consulta: 8 de noviembre de 2017]. Disponible en: <http://www.fda.gov/Food/IngredientsPackagingLabeling/FoodAdditivesIngredients/ucm208580.htm>.
29. Prakash I, Chaturvedula VS, Markosyan A. Isolation, characterization and sensory evaluation of a hexa beta-D-glucopyranosyl diterpene from Stevia rebaudiana. *Nat Prod Commun.* 2013; 8(11):1523-6.
30. Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives. Compendium of Food Additive Specifications. Rome, Italy: Food and Agriculture Organization of the United Nations; 2010. [Consulta: 6 de junio de 2018]. Disponible en: www.fao.org/docrep/013/i1782e/i1782e.pdf.
31. Carakostas MC, Curry LL, Boileau AC, Brusick DJ. Overview: the history, technical function and safety of rebaudioside A, a naturally occurring steviol glycoside, for use in food and beverages. *Food Chem Toxicol.* 2008; 46(Suppl 7):S1-10.
32. Wheeler A, Boileau AC, Winkler PC, et al. Pharmacokinetics of rebaudioside A and stevioside after single oral doses in healthy men. *Food Chem Toxicol.* 2008; 46(Suppl 7):S54-60.
33. Wingard RE Jr, Brown JP, Enderlin FE, et al. Intestinal degradation and absorption of the glycosidic sweeteners stevioside and rebaudioside A. *Experientia.* 1980; 36(5):519-20.
34. Geuns JMC, Buyse J, Vankeirsbilck A, et al. Identification of steviol glucuronide in human urine. *J Agric Food Chem.* 2006; 54(7):2794-8.
35. Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives. 720: Acesulfame potassium. In *Toxicological Evaluation of Certain Food Additives*. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 1991. [Consulta: 6 de junio de 2018]. Disponible en: <http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v28je13.htm>.
36. Sylvestsky AC, Gardner AL, Bauman V, et al. Nonnutritive sweeteners in breast milk. *J Toxicol Environ Health A.* 2015; 78(16):1029-32.
37. Gougeon R, Spidel M, Lee K, et al. Canadian Diabetes Association National Nutrition Committee Technical Review: Non-nutritive intense sweeteners in diabetes management. *Can J Diab.* 2004; 28(4):385-99.
38. Calzada-León R, Ruiz-Reyes M, Altamirano-Bustamante N, Padrón-Martínez MM. Características de los edulcorantes no calóricos y su uso en niños. *Acta Pediatr Mex.* 2013; 34(3):141-53.
39. Durán Agüero S, Salazar C, Espinoza J, Fuentealba F. ¿Se pueden recomendar en el embarazo los edulcorantes no nutritivos? *Rev Chil Nutr.* 2017; 44(1):103-10.
40. Stegink LD, Filer LJ, Baker GL, McDonnell JE. Effect of aspartame loading upon plasma and erythrocyte amino acid levels in phenylketonuric heterozygotes and normal adult subjects. *J Nutr.* 1979; 109(4):708-17.
41. Stegink LD, Filer LJ Jr, Baker GL, McDonnell JE. Effect of an abuse dose of aspartame upon plasma and erythrocyte levels of amino acids in phenylketonuric heterozygous and normal adults. *J Nutr.* 1980; 110(11):2216-24.
42. Caballero B, Mahon BE, Rohr FJ, et al. Plasma amino acid levels after single-dose aspartame consumption in phenylketonuria, mild hyperphenylalaninemia, and heterozygous state for phenylketonuria. *J Pediatr.* 1986; 109(4):668-71.
43. European Food Safety Authority. EFSA completes full risk assessment on aspartame and concludes it is safe at current levels of exposure. 2013. [Consulta: 16 de mayo de 2018]. Disponible en: <https://www.efsa.europa.eu/en/press/news/131210>.
44. Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica. Acerca de los edulcorantes que contienen aspartamo. [Consulta: 16 de mayo de 2018]. Disponible en: <http://www.anmat.gov.ar/Alimentos/Aspartamo.pdf>.

Non-caloric sweeteners: specific characteristics and safety assessment

Brian M. Cavagnari, M.D., PhD^a

ABSTRACT

Non-caloric sweeteners are food additives that can be added to food and beverages, in substitution of sugar, thus allowing to decrease energy content and free sugars intake. However, many health care professionals have questioned the safety of these additives for human consumption. Therefore, it is crucial that health care professionals become familiar with the characteristics of each non-caloric sweetener (chemical structure, absorption profile, metabolism, and route of excretion) and with the findings of the detailed safety assessments done prior to their approval, so that they can be a reliable source of scientific information for their patients.

The purpose of this article is to provide a better understanding of the safety assessment process of non-caloric sweeteners prior to their approval, which includes determining the non-observed adverse effect level and the acceptable daily intake.

Key words: non-caloric sweeteners, acceptable daily intake, safety.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2019.eng.e1>

To cite: Cavagnari BM. Non-caloric sweeteners: specific characteristics and safety assessment. *Arch Argent Pediatr* 2019;117(1):e1-e7.

a. School of Nutrition, Faculty of Medical Sciences, Pontificia Universidad Católica Argentina. Center for Nutrition Research (Centro de Investigaciones Nutricionales, CINUT), Autonomous City of Buenos Aires, Argentina.

E-mail address:
Brian M. Cavagnari,
M.D.: bcavagna@gmail.com

Funding:
None.

Conflict of interest:
See page e6.

Received: 11-8-2017
Accepted: 6-4-2018

INTRODUCTION

A high intake of free sugars is associated with overweight and obesity. In this setting, and for the purpose of preventing non-communicable chronic diseases, the World Health Organization (WHO) recommends that free sugars intake should be less than 10 % of the total daily calorie intake. For an average intake of 2000 kcal, it would account for approximately 50 grams of sugar per day (18 kilograms of sugar per person per year).¹

However, according to the Food and Agriculture Organization of the United Nations (FAO) and the Organization for Economic Co-operation and Development (OECD), people consume an average of

24 kilograms of sugar per person per year.²

It is highly difficult to fulfill the population's preferences for sweetness and comply with the WHO's health recommendations in relation to free sugars. A tool that has been made available to reach this goal is the use of non-caloric sweeteners (NCSs).

NCSs are food additives that can be added to food and beverages, in substitution of sugar, to decrease the energy content while maintaining palatability and sweetness.^{3,4}

Although all NCSs share the ability to induce perceptions of sweetness, they have very different chemical structures (*Table 1*), absorption profiles (*Table 2*), metabolism (*Tables 3 and 4*), and routes of excretion. Therefore, it is incorrect to extrapolate the biological effects observed for a specific NCS to all NCSs in general.

The NCSs included in this review are some of those known as intensive sweeteners because they are many times sweeter than sucrose (*Table 1*), so very small amounts are required in food or beverages.⁴ Therefore, the amount of NCSs and their absorbed, metabolized or excreted metabolites will also be very low compared to bulk sweeteners, such as sugar.

It is worth noting that, before the regulatory approval of a NCS, extensive studies are conducted to understand the biological fate of each of these NCSs in the body. However, and although there is a large body of evidence on NCS safety, as well as assessments made by government agencies and international authorities in relation to food safety, both health care professionals and the general population have questioned the safety of NCSs for human consumption.⁷

Therefore, it is crucial that health

care professionals become familiar with the metabolism of NCSs and the findings of the detailed safety assessments conducted prior to their approval, so that they can be a reliable source of scientific information for their patients.

The objective of this review is to provide a better understanding of the safety assessment process of the most commonly used NCSs (acesulfame-K, aspartame, saccharin, sucralose, and steviol glycosides) before their approval, including the determination of the non-observed adverse effect level (NOAEL) and the acceptable daily intake (ADI). Studies related to the post-

marketing effects will not be considered here and will be the subject of another publication.

Estimation of the non-observed adverse effect level

The regulatory approval of NCSs at an international level is based on the scientific recommendation of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA).

All NCSs used at present have been subjected to very detailed safety assessments prior to their approval.^{9,19,20} These safety tests are done in animals because, for ethical reasons, they cannot

TABLE 1. Chemical structure and relative sweetness of various non-caloric sweeteners

Non-caloric sweetener	Type of compound	Relative sweetness*
Saccharin	Benzoic acid sulfamide. ⁵	300
Acesulfame-K	Potassium salt of 6-methyl-1,2,3-oxathiazine-4(3H)-one-2,2-dioxide. ⁶	200
Sucralose	Chlorinated disaccharide (1,6-dichloro-1,6-dideoxy-β-D-fructofuranosyl-4-chloro-4-deoxy-α-D-galactopyranoside). ⁷	600
Steviol glycosides (stevia)	Glycosylated diterpenes. Several steviol glycosides have been isolated in <i>S. rebaudiana</i> leaves (stevioside and rebaudiosides A, D, B, and M, among others). All steviol glycosides contain a common chemical core: steviol. ⁸	200-300
Aspartame	Methyl ester of a dipeptide made up of L-aspartic acid and L-phenylalanine. ⁹	200

* Relative sweetness: compared to sucrose (value = 1).

TABLE 2. Absorption profile of various non-caloric sweeteners

Non-caloric sweetener	Absorption
Saccharin	It is extensively absorbed as the intact molecule. ¹⁰
Acesulfame-K	It is extensively absorbed as the intact molecule. ⁶
Sucralose	Most of it (85 %) is not absorbed, 15 % is absorbed as the intact molecule. ⁷
Steviol glycosides (stevia)	Only the steviol metabolite from the different steviol glycosides is absorbed. ^{11,12,13}
Aspartame	Aspartame is not absorbed as such but it is completely broken down into phenylalanine, aspartate, and methanol, which are ultimately absorbed. ^{9,14,15}

TABLE 3. Metabolism of various non-caloric sweeteners

Non-caloric sweetener	Metabolism
Saccharin	It is not metabolized. ^{10,16}
Acesulfame-K	It is not metabolized. ^{6,17}
Sucralose	It is not metabolized. ⁷
Steviol glycosides (stevia)	Steviol glycosides are not metabolized by human enzymes but only by the gut microbiota bacteria. The only resulting metabolite, steviol, is absorbed and conjugated in the liver to facilitate excretion. ¹¹⁻¹³
Aspartame	Aspartame is broken down into methanol, phenylalanine, and aspartate, which are metabolized in the same way as when they come from the breakdown of fruits, vegetables, and high-protein foods. ^{9,14,15}

NOTE: In all cases, elimination is rapid, and no NCS or metabolite bioaccumulation is observed in the body.⁷

be conducted in humans. In these tests, increasing concentrations of the NCS are used under study so as to detect the potential adverse effects caused by the different additive doses.

The highest doses are used to ensure the identification of potential adverse effects. The lowest levels are used to identify the maximum daily dose at which no adverse effects occur, known as the “NOAEL.”

Therefore, the NOAEL is the amount of additive –consumed in daily doses in long-term studies–, which shows no adverse effects in animals.⁷

Estimation of the acceptable daily intake

The ADI is calculated by applying a safety factor of 100 to the NOAEL; such factor is established by regulatory agencies to account for differences among species (studies are done in animals, not in humans) and to ensure the protection of the most susceptible members of the population, i.e. children, pregnant women,

and elderly subjects. This means that the ADI is estimated by dividing the NOAEL by 100.

This level, which is 100 times lower than the NOAEL, ensures a wide safety margin for NCS consumption because the maximum additive intake approved will be 100 times lower than that which did not cause adverse effects in prior assessments.

For example, if the amount of an NCS that has demonstrated no adverse effects in animal studies for daily consumption during most of an animal’s lifespan is 4000 mg per kilogram of body weight per day, the NOAEL will be 4000 mg/kg/day. By applying a safety factor of 100, the ADI will be 40 mg/kg/day.

Ultimately, to establish the ADI, the amount that showed no adverse effects is reduced 100 times. This safety factor is much higher than that existing for most nutrients and natural food components. Therefore, the ADI is a daily intake level that is considered safe for everyone, including those with the highest potential

TABLE 4. Metabolism of the different aspartame breakdown products

Aspartame breakdown products	Metabolism
Methanol	It enters portal circulation and is metabolized to formaldehyde by alcohol-dehydrogenase. This is oxidized to formic acid by formaldehyde-dehydrogenase. Formic acid is excreted in urine or metabolized to carbon dioxide and leaves the body through breathing. ⁹
Aspartate	It turns into oxaloacetate by transamination. Then it reaches portal circulation and becomes part of the reservoir of free amino acids. Oxaloacetate and aspartate are interconverted and may participate in the urea cycle and gluconeogenesis. Aspartate may also be used to produce other essential amino acids, such as methionine, threonine, isoleucine, and lysine. Finally, excess aspartate is excreted in urine. ¹⁸
Phenylalanine	It enters the liver through portal circulation, where it may be partially turned into tyrosine by phenylalanine hydrolase. ¹⁹ Phenylalanine reaching systemic circulation may be distributed throughout the body, including the brain, where it is necessary for normal growth and development. ⁹ It may also turn into tyrosine and, finally, into dopamine, norepinephrine, and epinephrine. Excess phenylalanine intake is excreted in urine.

TABLE 5. Acceptable daily intake of various non-caloric sweeteners (JECFA)

Non-caloric sweeteners	Acceptable daily intake (mg/kg of body weight/day)
Acesulfame-K	15
Aspartame	40
Saccharin	5
Sucralose	15
Steviol glycosides (stevia)	4*

JECFA: Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives.

* Since all steviol glycosides are metabolized to a common final metabolic product (steviol), the JECFA established an ADI “for all steviol glycosides” based on the amount of steviol produced by each steviol glycoside after hydrolysis, called “steviol equivalents.” The ADI was set at 4 mg of steviol equivalents per kilogram of body weight per day.²¹ For example, this would be equivalent to an ADI of 12 mg/kg/day for rebaudioside A.

exposure to a food additive.⁷

The ADI is the most important tool to warrant an appropriate and safe use of NCSs. The ADI for each NCS is shown in *Table 5*.

Using the ADI to assess the safety and toxicity of food additives has been accepted by regulatory authorities worldwide.⁷

Since the ADI is estimated considering consumption during a lifetime, it provides a sufficiently ample safety margin to avoid becoming alarmed if an individual's short-term intake exceeds the ADI levels, as long as the average, long-term intake does not.²²⁻²⁵

Usual exposure to non-caloric sweeteners

Before approving a NCS, potential exposure in people with a higher intake is estimated considering the data from food intake surveys and the levels proposed for such NCS in different types of food and beverages.

This way, the maximum use levels for different food categories are established so as to ensure that individuals with higher intake levels do not exceed the ADI. The usual population NCS intake is below the ADI.⁷

Characteristics of various non-caloric sweeteners

Acesulfame potassium (acesulfame-K)

Acesulfame-K is a widely used NCS, in general, combined with other NCSs. At present, it is authorized in over 90 countries.

The stability of acesulfame-K in food, especially its resistance to thermal degradation, makes it a very attractive option for its use in food and beverages.^{6,26}

Acesulfame-K is a hydrophilic compound that, once ingested, is rapidly and almost completely absorbed into the systemic circulation.^{6,17} Once absorbed, it is distributed to all body tissues through blood.

Studies in humans have demonstrated that acesulfame-K is not metabolized before renal excretion, within 24 hours after intake.^{6,27}

Aspartame

Aspartame is a widely used NCS worldwide as tabletop sweetener and in a broad variety of food and beverages.

Its calorie content per gram is similar to that of sucrose (4 calories per gram), but since using a very small amount achieves the level of sweetness required, products containing it practically provide no calorie intake.

Aspartame has been approved by the JECFA, the Food and Drug Administration (FDA), and other prestigious regulatory agencies in over 110 countries.^{18,28}

After consumption, aspartame is broken down by enzymatic action (esterases and peptidases) into its three main components: methanol (10% by aspartame weight), aspartic acid (40 %), and phenylalanine (50 %). Nothing of the intact aspartame reaches circulation.^{9,14,15} Only the three breakdown products reach the bloodstream and are found in the same form as when absorbed from food sources, such as fruits, vegetables, and proteins, e.g., meat, fish, eggs or legumes.⁷

In the body, the three breakdown products take the usual metabolic routes: they are absorbed into the tissues or excreted (*Table 4*).

Saccharin

In humans, absorbed saccharin binds reversibly to plasma proteins and is distributed to body organs through blood. Between 85% and 95% of absorbed saccharin is excreted in urine. The rest is excreted in feces.^{10,16}

Sucralose

Sucralose is obtained by the selective halogenation of sucrose: it is produced from sucrose by replacement of the three hydroxyl groups at positions 4, 1' and 6' by chlorine, thus obtaining 4,1',6'-trichlorogalactosucrose. Such change results in a modification of the molecule structure, so that the glycosidic enzymes that hydrolyze sucrose are unable to separate sucralose. Therefore, sucralose is not broken down into monosaccharides or metabolized by the body to obtain energy; it does not provide calories or affect blood glucose levels.⁷

Sucralose is poorly absorbed, its metabolism is little and is mostly excreted unchanged in feces.⁷

It is stable at high temperatures, so it is considered the ideal sweetener for beverages and other types of food, including those subjected to heat treatment, such as baked products.

Steviol glycosides (stevia)

Stevia leaf extract is a NCS that comes from the *Stevia rebaudiana* (Bertoni) plant, which contains sweet taste compounds called "steviol glycosides" (stevio side and rebaudiosides A, D, B, M, etc.).^{29,30}

The enzymes and acids present in the upper gastrointestinal tract do not hydrolyze steviol glycosides; however, they are all metabolized to a common final product, steviol, by gut

bacteria.^{11-13,31-33}

Instead, steviol is resistant to bacterial breakdown¹² and is absorbed, glucuronized in the liver, and transported through the bile back into the intestinal tract, where it is finally excreted.⁷

In humans, the main metabolite is steviol glucuronide, which is mostly excreted in urine.^{32,34}

Metabolic aspects of non-caloric sweeteners in relation to pregnancy and breastfeeding

Acesulfame-K

This NCS can be transported through the placenta and detected in low levels in fetal tissues.³⁵ Placental levels are higher than fetal ones so the placenta acts as a protective barrier. Maternal exposure to acesulfame-K does not pose a risk for the fetus.⁷

Low levels of acesulfame-K have been reported in human breast milk, although the level detected is several orders of magnitude below the ADI.³⁶

Aspartame

Due to the rapid breakdown of aspartame in the gastrointestinal lumen and in the intestinal mucosa cells before reaching the bloodstream, the intact aspartame molecule is never present in body tissues or breast milk.^{9,18}

There are no epidemiological or experimental data indicating that aspartame crosses the placental barrier or that maternal intake causes adverse events on the mother or the fetus.^{37,38} Actually, an intake above the ADI (up to 200 mg/kg) has not been associated with risks for fetal health.^{37,38}

Aspartame is not found in the milk of breastfeeding women who consumed this NCS.³⁶

Sucralose

There is no evidence that sucralose is transported through the placenta.⁷

Saccharin

Studies conducted in rodents have demonstrated that saccharin may cross the placenta and that, due to the slow fetal metabolism, it remains in fetal tissues longer than in those of adults.^{37,38}

Saccharin may also be transported through the placenta and detected in human fetal tissues.

Based on the available evidence in animals and the lack of contradictory studies in humans, saccharin is not recommended during preconception and periconception.^{37,38}

Cyclamate

Cyclamate crosses the placental barrier and is found in the amniotic fluid, which indicates that it reaches fetal tissues.³⁹

Cyclamate is not recommended during pregnancy.³⁷⁻³⁹

To conclude, it may be stated that saccharin and cyclamate are not recommended during pregnancy. Other NCSs (aspartame, acesulfame-K, and sucralose) have not demonstrated to be unsafe during pregnancy when intake is below the ADI.^{37,38}

Aspartame and phenylketonuria

The administration of 34 mg/kg of aspartame (99th percentile of the intake) to patients with moderate phenylketonuria increased plasma phenylalanine to 16 mmol/dL compared to 11 mmol/dL in healthy adults.^{40,41}

The administration of lower doses (10 mg/kg) –which better reflect actual consumption– increases phenylalanine plasma levels in healthy subjects to 6 mmol/dL (from 4.5 mmol/dL at baseline), whereas the level in heterozygous subjects for phenylketonuria reaches 8 mmol/dL (from 6.9 mmol/dL at baseline).⁴²

The European Food Safety Agency (EFSA) has concluded that, in patients with phenylketonuria, the ADI for aspartame is not applicable because they require to strictly adhere to a low phenylalanine diet from all food sources, including aspartame.⁴³

For this reason, aspartame-containing food labels should warn “Phenylketonurics - contains phenylalanine” or include a similar statement.⁴⁴

DISCUSSION AND CONCLUSIONS

Many health care professionals generally refer to “NCSs” as if they were talking about the same compound, with the same chemical properties and metabolic targets. Although the different NCSs provide a sweet taste to food and beverages, it is very important to note that these are all different molecules. For this reason, the potential effects of a sweetener on health cannot be extrapolated to the rest.

In spite of the extensive safety assessments carried out prior to their approval and the full understanding of the absorption, distribution, metabolism, and excretion of the different NCSs, their safety has become controversial. This led many health care professionals to have doubts about whether or not to allow the intake of NCS-containing food and beverages, even when

patients have diseases like obesity and diabetes.

Based on the toxicokinetic data of each NCS, the safety margin established by the ADI (with a safety factor that is 100 times lower than the maximum daily dose without adverse effects) and considering the low level of exposure to NCSs, such concern regarding NCS safety seems to be out of proportion. ■

Conflict of interest

The author has received consultancy fees and payments from several biotechnology, pharmaceutical, and food and beverage companies. He has also received unrestricted consultancy fees, payments, and research study funding from government sources and non-profit organizations. None of the agencies mentioned here participated or participates in the design or development of this manuscript.

REFERENCES

- Organización Mundial de la Salud. Directriz: ingesta de azúcares para adultos y niños. Ginebra, Suiza: OMS; 2015. [Accessed on: November 8th, 2017]. Available at: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/154587/2/WHO_NMH_NHD_15.2_spa.pdf.
- Sugar projections: consumption per capita. OECD-FAO 2015:32. [Accessed on: November 8th, 2017]. Available at: http://www.oecd-ilibrary.org/agriculture-and-food/oecd-fao-agricultural-outlook-2015/sugar-projections-consumption-per-capita_agr_outlook-2015-table135-en.
- Drewnowski A. Intense sweeteners and the control of appetite. *Nutr Rev*. 1995; 53(1):1-7.
- Schmidt-Hebbel H. Avances en aditivos alimentarios y la reglamentación de los alimentos. Aplicaciones y comentarios de orden químico y tecnológico. Santiago de Chile: Universitaria; 1990. Pages 64-8.
- Arnold DL, Krewski D, Munro IC. Saccharin: a toxicological and historical perspective. *Toxicology*. 1983; 27(3-4):179-256.
- Klug C, von Rymon Lipinski GW. Acesulfame potassium. In: O'Brien Nabors L (Ed.). *Alternative Sweeteners*. 4th ed. Boca Raton, FL: CRC Press; 2012. Págs.13-30.
- Magnuson BA, Carakostas MC, Moore NH, et al. Biological fate of low-calorie sweeteners. *Nutr Rev*. 2016; 74(11):670-89.
- Prakash I, Chaturvedula VS. Structures of some novel a-glucosyl diterpene glycosides from the glycosylation of steviol glycosides. *Molecules*. 2014; 19(12):20280-94.
- Butchko HH, Stargel WW, Comer CP, et al. Aspartame: review of safety. *Regul Toxicol Pharmacol*. 2002; 35(2 Pt 2):S1-93.
- Sweatman TW, Renwick AG, Burgess CD. The pharmacokinetics of saccharin in man. *Xenobiotica*. 1981; 11(8):531-40.
- Hutapea AM, Toskulkao C, Buddhasukh D, et al. Digestion of stevioside, a natural sweetener, by various digestive enzymes. *J Clin Biochem Nutr*. 1997; 23(3):177-86.
- Gardana C, Simonetti P, Canzi E, et al. Metabolism of stevioside and rebaudioside A from Stevia rebaudiana extracts by human microflora. *J Agric Food Chem*. 2003; 51(22):6618-22.
- Koyama E, Kitazawa K, Ohori Y, et al. In vitro metabolism of the glycosidic sweeteners, stevia mixture and enzymatically modified stevia in human intestinal microflora. *Food Chem Toxicol*. 2003; 41(3):359-74.
- Hooper NM, Hesp RJ, Tiekou S. Metabolism of aspartame by human and pig intestinal microvillar peptidases. *Biochem J*. 1994; 298 Pt 3:635-9.
- Stegink LD. Aspartame metabolism in humans: Acute dosing studies. In: Stegink LD, Filer LJ Jr (Ed.). *Aspartame: Physiology and Biochemistry*. New York, NY: Marcel Dekker; 1984. Pages 509-53.
- Sweatman TW, Renwick AG. The tissue distribution and pharmacokinetics of saccharin in the rat. *Toxicol Appl Pharmacol*. 1980; 55(1):18-31.
- Renwick AG. The metabolism of intense sweeteners. *Xenobiotica*. 1986; 16(10-11):1057-71.
- European Food Safety Authority. Scientific Opinion on the re-evaluation of aspartame (E 951) as a food additive. *EFSA J*. 2013; 11(12):3496.
- Bender DA. The aromatic amino acids: phenylalanine, tyrosine and tryptophan. In: Amino Acid Metabolism. 3rd ed. Chichester, UK: Wiley-Blackwell; 2012. Págs.323-76.
- Renwick AG. The intake of intense sweeteners - an update review. *Food Addit Contam*. 2006; 23(4):327-38.
- Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives. Steviol glycosides. In: Evaluation of Certain Food Additives. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2005. Pages 34-9.
- Renwick AG. Intake of intense sweeteners. *World Rev Nutr Diet*. 1999; 85:178-200.
- Renwick AG. Incidence and severity in relation to magnitude of intake above the ADI or TDI: use of critical effect data. *Regul Toxicol Pharmacol*. 1999; 30(2 Pt 2):S79-86.
- Renwick AG. Toxicokinetics in infants and children in relation to the ADI and TDI. *Food Addit Contam*. 1998; 15(Suppl):17-35.
- Renwick AG. Needs and methods for priority setting for estimating the intake of food additives. *Food Addit Contam*. 1996; 13(4):467-75.
- Chattopadhyay S, Raychaudhuri U, Chakraborty R. Artificial sweeteners - a review. *J Food Sci Technol*. 2014; 51(4):611-21.
- Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives. 596: Acesulfame potassium. In: *Toxicological Evaluation of Certain Food Additives*. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 1981. [Accessed on: June 6th, 2018]. Available at: <http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v16je02.htm>.
- US Food and Drug Administration. FDA statement on European aspartame study. Washington, DC., 2007. [Accessed on: November 8th, 2017]. Available at: <http://www.fda.gov/Food/IngredientsPackagingLabeling/FoodAdditivesIngredients/ucm208580.htm>.
- Prakash I, Chaturvedula VS, Markosyan A. Isolation, characterization and sensory evaluation of a hexa beta-D-glucopyranosyl diterpene from Stevia rebaudiana. *Nat Prod Commun*. 2013; 8(11):1523-6.
- Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives. Compendium of Food Additive Specifications. Rome, Italy: Food and Agriculture Organization of the United Nations; 2010. [Accessed on: June 6th, 2018]. Available at: www.fao.org/docrep/013/i1782e/i1782e.pdf.
- Carakostas MC, Curry LL, Boileau AC, Brusick DJ. Overview: the history, technical function and safety of rebaudioside A, a naturally occurring steviol glycoside, for use in food and beverages. *Food Chem Toxicol*. 2008; 46(Suppl 7):S1-10.
- Wheeler A, Boileau AC, Winkler PC, et al. Pharmacokinetics of rebaudioside A and stevioside after single oral doses in

- healthy men. *Food Chem Toxicol.* 2008; 46(Suppl 7):S54-60.
33. Wingard RE Jr, Brown JP, Enderlin FE, et al. Intestinal degradation and absorption of the glycosidic sweeteners stevioside and rebaudioside A. *Experientia.* 1980; 36(5):519-20.
 34. Geuns JMC, Buyse J, Vankeirsbilck A, et al. Identification of steviol glucuronide in human urine. *J Agric Food Chem.* 2006; 54(7):2794-8.
 35. Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives. 720: Acesulfame potassium. In: *Toxicological Evaluation of Certain Food Additives*. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 1991. [Accessed on: June 6th, 2018]. Available at: <http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v28je13.htm>.
 36. Sylvestsky AC, Gardner AL, Bauman V, et al. Nonnutritive sweeteners in breast milk. *J Toxicol Environ Health A.* 2015; 78(16):1029-32.
 37. Gougeon R, Spidel M, Lee K, et al. Canadian Diabetes Association National Nutrition Committee Technical Review: Non-nutritive intense sweeteners in diabetes management. *Can J Diab.* 2004; 28(4):385-99.
 38. Calzada-León R, Ruiz-Reyes M, Altamirano-Bustamante N, Padrón-Martínez MM. Características de los edulcorantes no calóricos y su uso en niños. *Acta Pediatr Mex.* 2013; 34(3):141-53.
 39. Durán Agüero S, Salazar C, Espinoza J, Fuentealba F. ¿Se pueden recomendar en el embarazo los edulcorantes no nutritivos? *Rev Chil Nutr.* 2017; 44(1):103-10.
 40. Stegink LD, Filer LJ, Baker GL, McDonnell JE. Effect of aspartame loading upon plasma and erythrocyte amino acid levels in phenylketonuric heterozygotes and normal adult subjects. *J Nutr.* 1979; 109(4):708-17.
 41. Stegink LD, Filer LJ Jr, Baker GL, McDonnell JE. Effect of an abuse dose of aspartame upon plasma and erythrocyte levels of amino acids in phenylketonuric heterozygous and normal adults. *J Nutr.* 1980; 110(11):2216-24.
 42. Caballero B, Mahon BE, Rohr FJ, et al. Plasma amino acid levels after single-dose aspartame consumption in phenylketonuria, mild hyperphenylalaninemia, and heterozygous state for phenylketonuria. *J Pediatr.* 1986; 109(4):668-71.
 43. European Food Safety Authority. EFSA completes full risk assessment on aspartame and concludes it is safe at current levels of exposure. 2013. [Accessed on: May 16th, 2018]. Available at: <https://www.efsa.europa.eu/en/press/news/131210>.
 44. Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica. Acerca de los edulcorantes que contienen aspartamo. [Accessed on: May 16th, 2018]. Available at: <http://www.anmat.gov.ar/Alimentos/Aspartamo.pdf>.

Bebidas azucaradas y patrocinio de eventos deportivos.

El derecho a la salud de niños, niñas y adolescentes en juego

Sugar-sweetened beverages and sports sponsorship.

The right to health of children and adolescents at stake

Lic. Laura R. Piaggio^a

RESUMEN

La publicidad de alimentos y bebidas no saludables a la que se encuentran expuestos/as niños, niñas y adolescentes ha sido identificada como un factor de gran relevancia en la génesis, expansión y persistencia de la obesidad. Este artículo aborda el patrocinio de eventos deportivos por parte de las empresas productoras de bebidas azucaradas y su influencia en las preferencias de hidratación, intención de compra y hábitos de consumo. Se destacan las consecuencias negativas en la salud del consumo de bebidas azucaradas (gaseosas y deportivas) y su asociación con la obesidad y el riesgo de enfermedades metabólicas y cardiovasculares. Se plantea la necesidad de apelar al principio jurídico de "interés superior del niño" para exigir la protección del derecho a la salud, en línea con las recomendaciones de organismos de salud internacionales para la restricción de la publicidad de alimentos y bebidas no saludables dirigida a niños/as y adolescentes.

Palabras clave: bebidas gaseosas, publicidad de alimentos, deportes, obesidad infantil, derecho a la salud.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2019.e8>

Texto completo en inglés:

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2019.eng.e8>

Cómo citar: Piaggio LR. Bebidas azucaradas y patrocinio de eventos deportivos. El derecho a la salud de niños, niñas y adolescentes en juego. *Arch Argent Pediatr* 2019;117(1):e8-e13.

a. Instituto
Universitario de
Ciencias de la
Salud "H. Barceló",
Ciudad Autónoma
de Buenos Aires.

Correspondencia:
Lic. Laura R. Piaggio:
piaggiolau@gmail.com

Financiamiento:
Ninguno.

Conflicto de intereses:
Ninguno que declarar.

Recibido: 21-2-2018
Aceptado: 28-6-2018

INTRODUCCIÓN

La obesidad infantil es uno de los problemas de salud pública de mayor envergadura a nivel mundial y en nuestro país. Según las estadísticas mundiales de salud de 2017,¹ la prevalencia de obesidad en menores de 5 años es de un 6 % a nivel global, y la Argentina presenta un 9,9 %. En adolescentes, la Encuesta de Salud Escolar del año 2012 documentó un 28,6 % de exceso de peso.²

La publicidad de alimentos y bebidas no saludables a la que se encuentran expuestos niños, niñas y adolescentes (NNyA) ha sido identificada como un factor de gran relevancia en la génesis, la expansión y la persistencia de la obesidad.³⁻⁶

La publicidad de estos productos ha adquirido un carácter omnipresente, y se han utilizado técnicas publicitarias multifacéticas e integradas que resultan atractivas a NNyA.⁴

Ante esta situación, la mayor parte de las investigaciones ha indagado sobre la publicidad televisiva,⁷ la realizada a través de los envases de los productos⁸ y, más recientemente, a través de los medios digitales.⁹ En nuestro país, se han desarrollado estudios que analizan el perfil nutricional de los productos publicitados a niños y niñas a través de la televisión^{10,11} y los envases,^{12,13} a la vez que describen los recursos publicitarios utilizados. El patrocinio de eventos deportivos ha sido abordado con menor frecuencia,¹⁴ si bien se trata de una estrategia de gran importancia en las campañas de *marketing* de empresas de alimentos, bebidas y comidas rápidas no saludables.^{15,16}

Cabe destacar que uno de los productos más publicitados a través del patrocinio de eventos deportivos son las bebidas azucaradas (principalmente, gaseosas y bebidas deportivas). Es abundante la evidencia científica que relaciona el consumo de estas bebidas con la prevalencia de

obesidad infantil y adulta y otras enfermedades crónicas no transmisibles, como la diabetes.

Resulta, por lo menos, paradójico que un producto no saludable, como las bebidas azucaradas (Tabla 1), se publicite a través del deporte (actividad generadora de bienestar y beneficios de salud). Esta situación es aún más preocupante cuando la población participante del evento deportivo patrocinado la constituyen NNyA.

EFFECTOS DE LA EXPOSICIÓN A LA PUBLICIDAD DE ALIMENTOS Y BEBIDAS NO SALUDABLES

La influencia de la publicidad en la alimentación de NNyA, que favorece el consumo de alimentos y bebidas con alto contenido de azúcares, grasas y/o sodio, cuya ingesta está estrechamente vinculada con la obesidad, ha sido documentada de manera fehaciente en abundante y robusta bibliografía.

Ya en 2005, Lobstein y Dobb³ analizaron la relación entre la exposición a la publicidad de alimentos y bebidas no saludables y el sobrepeso en la infancia. Compararon, en ocho países europeos, Estados Unidos de América (EE.UU.) y Australia, los datos arrojados por un relevamiento del número y tipo de avisos televisivos y encuestas sobre el estado nutricional de niños/as en edad escolar. Encontraron una asociación significativa entre la proporción de niños/as con exceso de peso y el número de avisos publicitarios de productos no saludables por hora en televisión, y postularon una evidencia ecológica de la relación.

A la vez, Cairns, Hastings y otros⁴ han realizado periódicas y completas revisiones sistemáticas de la evidencia internacional producida sobre el tipo y el alcance de la publicidad de alimentos y bebidas dirigida a niños/as. Pudieron establecer que las categorías de productos más publicitadas eran las bebidas azucaradas, los cereales para el desayuno, las golosinas y los postres, los *snacks* y las comidas rápidas. Estas publicidades

tenían más presencia durante la programación infantil que en las horas de audiencia adulta. Asimismo, establecieron cambios significativos en las preferencias alimentarias y en el consumo, atribuibles a la exposición a las publicidades, tales como el incremento del “picoteo”, una mayor ingesta calórica y una menor elección de opciones saludables.⁴

En esta línea, un reciente metaanálisis⁵ consolidó estudios experimentales que midieron el impacto de la publicidad en el consumo. Los/as autores/as pudieron establecer con claridad que la exposición a los avisos publicitarios incrementaba la ingesta de alimentos y bebidas no saludables en niños/as, y concluyeron que los resultados proveían una fuerte evidencia para sustentar políticas públicas regulatorias.

PUBLICIDAD DIRIGIDA A NIÑOS, NIÑAS Y ADOLESCENTES A TRAVÉS DEL PATROCINIO DE EVENTOS DEPORTIVOS

El patrocinio de eventos deportivos es una de las formas de publicidad a la que están expuestos NNyA.¹⁸ Alcanza los diferentes niveles de competencias deportivas, desde torneos escolares hasta nacionales, regionales e internacionales.

La investigadora australiana Bridget Kelly¹⁸⁻²⁰ ha abordado en profundidad distintos aspectos del patrocinio de actividades deportivas. Pudo establecer que generaba un amplio reconocimiento de las marcas patrocinadoras y una valoración positiva de estas (“Son geniales”), así como la manifestación de compra como forma de “devolver el favor” por apoyar su deporte favorito. Asimismo, un 86 % de los/as niños/as encuestados/as en uno de los estudios llevados adelante por Kelly reportó haber recibido vales o muestras de los productos del patrocinador del club en el que habitualmente practicaba actividad física y expresó agrado al respecto.¹⁸

Otra situación frecuente es el patrocinio de celebridades deportivas, estrategia que ha demostrado tener un poderoso efecto persuasivo y ha influenciado la visión de niños y niñas sobre

TABLA 1. Contenido de azúcares agregados en bebidas gaseosas y deportivas (por botella de 500 ml)

Categorías de bebidas	Promedio de azúcar en total de bebidas de la categoría	Proporción en % sobre la recomendación “fuerte” de la OMS (50 g diarios)	Proporción en % sobre la recomendación “condicional” de la OMS (25 g diarios)
Gaseosas regulares	54,75 g	109 %	219 %
Bebidas deportivas	30,00 g	60 %	120 %

OMS: Organización Mundial de la Salud.

Fuente: elaboración propia sobre la base de datos de FIC Argentina.¹⁷

sus requerimientos alimentarios (necesidad de energía extra, de un “pico de azúcar” o de bebidas deportivas) para mejorar el desempeño deportivo, lo que ha incidido, a su vez, en la compra y el consumo de los productos promocionados.²¹

Una amplia y rigurosa revisión sistemática publicada en 2017 sintetizó investigaciones cuantitativas y cualitativas que abordaron las opiniones de niños/as y adultos sobre el entorno alimentario relacionado con el deporte.²² Los padres y los cuidadores consideraron que el entorno de clubes u otros espacios de práctica deportiva no favorecía los comportamientos alimentarios saludables, ya que la mayoría de los productos ofrecidos y/o publicitados eran altos en calorías y pobres en nutrientes, lo que resultaba incongruente con la naturaleza saludable del deporte. Consideraron que el uso del deporte para promocionar alimentos y bebidas no saludables enviaba mensajes confusos y contradictorios a niños y niñas, al “avaluar” la comida chatarra y asociarla al prestigio del club o celebridad patrocinada y a la afición por la disciplina deportiva.

Recientemente, una investigación realizada en EE.UU.²³ evaluó la exposición de NNyA al patrocinio de eventos deportivos en la televisión y los medios digitales, y evidenció que un 70 % de los productos publicitados tenían un perfil nutricional inadecuado y que el patrocinio deportivo exponía a millones de personas a tales publicidades.

Teniendo en cuenta esta evidencia científica referida al grado de exposición y la influencia del patrocinio de actividades deportivas en las percepciones y prácticas alimentarias infantiles,²⁴ resulta alarmante la alta penetración de las bebidas azucaradas en el patrocinio de torneos y figuras del deporte.

En la Argentina, la principal marca de bebidas gaseosas patrocina una competencia intercolegial destinada a estudiantes de escuelas secundarias de 13 a 15 años de edad. Durante los partidos, los/as estudiantes reciben como refrigerio una botella de gaseosa o bebida deportiva.

A la vez, al ser la misma compañía “socia global” del Comité Olímpico Internacional (COI), ha patrocinado las diferentes ediciones de los Juegos, que incluyen los nuevos Juegos Olímpicos de la Juventud (JOJ), en los que participan atletas adolescentes, de 15 a 18 años de edad. Estos se iniciaron en 2010 y se realizaron por tercera vez en su versión de verano, en Buenos Aires, en octubre de 2018. Durante doce días, compitieron

alrededor de 4000 jóvenes procedentes de 206 países. En distintos eventos preparatorios de los JOJ, destinados tanto a público general (festejos del Día Olímpico Internacional, festival Buenos Aires 2018) como a los/as jóvenes deportistas argentinos/as (Campus Oficial en el Centro Nacional de Alto Rendimiento Deportivo), se han desplegado publicidades gráficas y tridimensionales, y se ha distribuido la bebida deportiva de dicha compañía, nominada como “hidratador oficial” de los JOJ Buenos Aires 2018.

A partir de incluir los anillos olímpicos en los envases y publicidades gráficas, diseñar *spots* en la televisión y las redes digitales, acompañar el recorrido de la antorcha olímpica, entregar folletería y muestras de productos, incluir instalaciones multimedia en los parques olímpicos, tener derechos exclusivos de venta en sus locales gastronómicos, entre otras estrategias de mercadotecnia,²⁵ los Juegos Olímpicos permiten al mayor productor mundial de bebidas azucaradas una oportunidad inigualable para publicitar sus productos²⁶ y captar, especialmente, la atención de audiencias infantiles y juveniles.²⁵

IMPACTO NEGATIVO DE LAS BEBIDAS AZUCARADAS EN LA SALUD INFANTIL

Resulta sólida la evidencia científica que vincula el incremento en el consumo de bebidas azucaradas con la epidemia de obesidad. Diferentes revisiones sistemáticas y metaanálisis han establecido una clara asociación entre la ingesta de bebidas azucaradas y el incremento en la ingesta calórica, así como con la consiguiente ganancia de peso corporal, tanto en niños/as como en adultos.^{27,28} A la vez, se ha establecido que favorecen el desarrollo de adiposidad abdominal y ectópica, relacionada esta última con el síndrome metabólico.²⁷

En el estudio de una cohorte de niños/as llevado adelante en México,²⁹ se documentó que el 73 % había comenzado a tomar bebidas azucaradas antes del primer año de vida y, a los 24 meses, ya lo hacía el 100 %. Los/as niños/as que reportaron mayor consumo durante el período preescolar tuvieron 3 veces más probabilidades de tener obesidad general y abdominal a los 8 años de edad.

En nuestro país, la Encuesta Nacional de Nutrición y Salud³⁰ relevó el consumo de bebidas azucaradas en el 46 % de los/as niños/as menores de 2 años, mientras que la Encuesta de Salud Escolar² documentó que 1 de cada 2 adolescentes las consumía 2 o más veces al día, y un estudio

llevado adelante en la provincia de Salta³¹ identificó que el 73,7 % de los/as adolescentes consumía bebidas azucaradas en forma frecuente (≥ 3 veces/semana).

En otro estudio de una cohorte de adolescentes en EE.UU.,³² se focalizó la investigación en el consumo de bebidas deportivas y su relación con la ganancia de peso. Se estableció que cada porción diaria de bebida deportiva predecía un incremento de 0,3 y 0,33 puntos de índice de masa corporal en mujeres y varones, respectivamente. Por tanto, su consumo se asoció a una mayor ganancia de peso y riesgo de obesidad. Los/as autores/as plantearon que las medidas de salud pública orientadas a prevenir la obesidad infantil, como la restricción de la venta de bebidas azucaradas en las escuelas, debían incluir no solo las gaseosas, sino también las bebidas deportivas, que eran fuertemente publicitadas y se presentaban como parte de un “estilo de vida activo”. Sostenían que no había evidencia del beneficio de su consumo en la población general, teniendo en cuenta no solo su contenido de azúcares agregados (en promedio, 30 g por botella de 500 ml), sino de sodio (300 mg), cuya ingesta también se requería disminuir para reducir la morbilidad cardiovascular.

Cabe señalar que los/as niños/as con obesidad tienen un riesgo aumentado de sufrir comorbilidades, como diabetes tipo II, hígado graso, desórdenes endócrinos y problemas ortopédicos. A la vez, tienen mayores probabilidades de seguir siendo obesos en la adultez, lo cual incrementa el riesgo de enfermedades metabólicas y cardiovasculares.³

LA PROTECCIÓN DEL DERECHO A LA SALUD EN JUEGO

La Argentina se encuentra entre los cuatro mayores consumidores de bebidas azucaradas a nivel mundial, con un promedio de 133 litros por habitante al año.³³

El patrocinio de eventos deportivos, sean escolares, profesionales o de alto rendimiento, resulta problemático, ya que constituye una estrategia publicitaria que apela fuertemente a NNyA.

La promoción de bebidas con un alto contenido de azúcares (y, en algunos casos, sodio) puede socavar los beneficios para la salud que aporta la práctica de deportes y, además, instala prácticas de hidratación poco saludables que pueden perdurar a lo largo del ciclo vital.^{20,34,35}

El patrocinio contribuye, así, a crear, en NNyA, el reconocimiento de marcas, una

habituación gustativa y lazos emocionales con los productos.

Ayuda, además, a generar, en los adultos, una imagen positiva de las marcas y las empresas, y busca mantener la credibilidad en ellas.¹⁵ Justamente, una estrategia central en el manejo de la imagen pública de las empresas productoras de bebidas azucaradas es presentarse a sí mismas como comprometidas con la promoción de “un estilo de vida activo y saludable”. Esta imagen construida funciona como una “cortina de humo”,¹⁵ que busca invisibilizar los efectos negativos en la salud de sus productos, a la vez que los promociona.

Además, busca presentar el patrocinio como una acción de responsabilidad empresarial o filantrópica, cuando, en realidad, constituye una estrategia publicitaria²⁰ y una herramienta para resistir las iniciativas regulatorias.¹⁵

Frente a ello, es menester desarticular ese escudo argumental y hacer prevalecer el principio jurídico del “interés superior del niño”, establecido en la Convención Internacional sobre los Derechos del Niño, con rango constitucional en nuestro país desde el año 1994.

La Ley Nacional 26061 de Protección Integral de los Derechos de NNyA³⁶ y la Ley 144³⁷ de la Ciudad de Buenos Aires definen el interés superior de NNyA como “el sistema integral que conforman todos y cada uno de los derechos a ellos reconocidos y los que, en el futuro, pudieran reconocérseles”. Entre ellos, resulta relevante el derecho a la protección de la salud.

A nivel internacional, existe un importante corpus documental (Organización Mundial de la Salud –OMS–,³⁸ Organización Panamericana de la Salud –OPS–,³⁹ Oficina del Alto Comisionado de Naciones Unidas para los Derechos Humanos)⁴⁰ que establece la regulación de la publicidad dirigida a NNyA como una medida necesaria para la protección integral de su salud.

En particular, se postula que los entornos donde NNyA desarrollan sus actividades cotidianas (escuelas, espacios dedicados a la actividad física y/o recreativa, entre otros) deben estar libres de publicidad “de alimentos ricos en grasas saturadas, ácidos grasos de tipo trans, azúcares libres o sal” (recomendación 5).³⁸

En consecuencia, es necesario visibilizar el patrocinio de eventos deportivos por parte de empresas de bebidas azucaradas como una estrategia de *marketing* que expone a NNyA a la publicidad de bebidas no saludables, situación particularmente grave en aquellos eventos protagonizados por jóvenes.

Cabe señalar que, en el país, existen normas^{41,42} referidas a la publicidad de alimentos que prohíben aquella engañosa o que induce a comportamientos perjudiciales para la salud, pero no apuntan explícitamente a limitar la exposición de NNyA a anuncios de alimentos y bebidas no saludables.¹¹

Esta situación vulnera su derecho a la salud y evidencia un incumplimiento estatal de la obligación de protección.⁴³ Resulta perentorio que esta vulneración e incumplimiento adquieran entidad en la agenda pública. En ello, las organizaciones de la sociedad civil (académicas, profesionales, de defensa de los derechos de NNyA, de los consumidores, entre otras) tienen mucho para aportar.^{44,45}

Haciendo nuestras las palabras del relator especial por el derecho a la salud Anand Grover, “la responsabilidad de proteger el disfrute del derecho a la salud justifica la intervención del Estado en situaciones en que terceros, como las empresas de alimentos, utilizan su posición para influir en los hábitos alimentarios fomentando directa o indirectamente dietas poco saludables que afectan negativamente la salud de las personas. (...) Los Estados están especialmente obligados a proteger a los grupos vulnerables, como los niños, de las violaciones de su derecho a la salud”.⁴⁰ ■

REFERENCIAS

- World Health Statistics 2017: monitoring health for the SDGs, Sustainable Development Goals. Geneva: World Health Organization; 2017. [Consulta: 24 de enero de 2018]. Disponible en: <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/255336/1/9789241565486-eng.pdf?ua=1>.
- Ministerio de Salud de la Nación. Boletín de Vigilancia de Enfermedades no Transmisibles y Factores de Riesgo. Obesidad. Buenos Aires: MSAL; 2016(8). [Consulta: 1 de diciembre de 2017]. Disponible en: http://www.msal.gov.ar/ent/images/stories/vigilancia/pdf/2016-2_boletin-de-vigilancia-8.pdf.
- Lobstein T, Dobb S. Evidence of a possible link between obesogenic food advertising and child overweight. *Obes Rev*. 2005; 6(3):203-8.
- Cairns G, Angus K, Hastings G, Caraher M. Systematic reviews of the evidence on the nature, extent and effects of food marketing to children. A retrospective summary. *Appetite*. 2013; 62:209-15.
- Boyland E, Nolan S, Kelly B, et al. Advertising as a cue to consume: a systematic review and meta-analysis of the effects of acute exposure to unhealthy food and nonalcoholic beverage advertising on intake in children and adults. *Am J Clin Nutr*. 2016; 103(2):519-33.
- Mallarino C, Gómez L, González-Zapata L, et al. Advertising of ultra-processed foods and beverages: children as a vulnerable population. *Rev Saude Publica*. 2013; 47(5):1006-10.
- Kelly B, Halford J, Boyland E, et al. Television Food Advertising to Children: A Global Perspective. *Am J Public Health*. 2010; 100(9):1730-6.
- Elliot C. Marketing Fun Food: a profile and analysis of supermarket food messages targeted at children. *Can Public Policy*. 2008; 34(2):259-74.
- World Health Organization. Tackling food marketing to children in a digital world: trans-disciplinary perspectives. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe; 2016. [Consulta: 26 de enero de 2018]. Disponible en: http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0017/322226/Tackling-food-marketing-children-digital-world-trans-disciplinary-perspectives-en.pdf.
- Roviroso A, Zapata ME, Gómez P, et al. Alimentos y bebidas publicitados en canales infantiles de Argentina: frecuencia, duración y calidad nutricional. *Arch Argent Pediatr*. 2017; 115(1):28-34.
- Allemandi L, Castronuovo L, Tiscornia MV, et al. Food advertising on Argentinean television: are ultra-processed foods in the lead? *Public Health Nutr*. 2017; 21(1):238-46.
- Piaggio L, Solans A. Diversión ultra-procesada: productos alimenticios dirigidos a niños y niñas en supermercados de Argentina. Aproximación a las estrategias publicitarias y la composición nutricional. *Diaeta*. 2017; 35(159):9-16.
- Fundación InterAmericana del Corazón Argentina. Informe de investigación: Rotulado facultativo y técnicas de marketing dirigidas a niños y niñas en envases de alimentos procesados de Argentina. Buenos Aires, mayo de 2017. [Consulta: 26 de mayo de 2018]. Disponible en: http://www.ficargentina.org/wp-content/uploads/2017/11/1708_informe_envases_completo.pdf.
- Carter M, Edwards R, Signal L, Hoek J. Availability and marketing of food and beverages to children through sports settings: a systematic review. *Public Health Nutr*. 2011; 15(8):1373-9.
- Gómez L, Jacoby E, Ibarra L, et al. Sponsorship of physical activity programs by the sweetened beverages industry: public health or public relations? *Rev Saude Publica*. 2011; 45(2):423-7.
- Maher A, Wilson N, Signal L, Thomson G. Patterns of sports sponsorship by gambling, alcohol and food companies: an Internet survey. *BMC Public Health*. 2006; 6:95.
- Fundación InterAmericana del Corazón Argentina. Informe de investigación: Análisis de los niveles de azúcares agregados en las bebidas azucaradas no alcohólicas en Argentina. Buenos Aires, noviembre de 2014. [Consulta: 27 de junio de 2018]. Disponible en: http://www.ficargentina.org/wp-content/uploads/2017/11/informe_azucar_19_11_2014.pdf.
- Kelly B, Baur L, Bauman A, et al. “Food company sponsors are kind, generous and cool”: (mis)conceptions of junior sports players. *Int J Behav Nutr Phys Act*. 2011; 8:95.
- Kelly B, Chapman K, King L, et al. Double standards for community sports: promoting active lifestyles but unhealthy diets. *Health Promot J Austr*. 2008; 19(3):226-8.
- Kelly B. Food and Beverage Company Sponsorship of Children’s Sport: Publicity or Philanthropy? [Thesis]. Sydney: The University of Sydney; 2012. 468 p. [Consulta: 27 de junio de 2018]. Disponible en: https://ses.library.usyd.edu.au/bitstream/2123/8594/3/Kelly_Thesis_2012.pdf.
- Phillipson L, Jones S. I eat Milo to make me run faster: how the use of sport in food marketing may influence the food beliefs of young Australians. In: D. Spanjaard S, Denize S, Sharma N. (eds). *Proceedings of the Australian and New Zealand Marketing Academy Conference*. Sydney, Australia: Australian and New Zealand Marketing Academy; 2008.P.1-7.
- Smith M, Signal L, Edwards R, Hoek J. Children’s and parents’ opinions on the sport-related food environment:

- a systematic review. *Obes Rev.* 2017; 18(9):1018-39.
23. Bragg M, Miller A, Roberto C, et al. Sports sponsorships of food and nonalcoholic beverages. *Pediatrics.* 2018; 141(4):e20172822.
 24. Carter M, Signal L, Edwards R, et al. Food, fizzy, and football: promoting unhealthy food and beverages through sport. New Zealand case study. *BMC Public Health.* 2013; 13:126.
 25. Clark M, Brownell R. The obesity games. Children's Food Campaign. Sustain: the alliance for better food and farming. London, 2012. [Consulta: 24 de enero de 2018]. Disponible en: https://www.sustainweb.org/publications/the_obesity_games/.
 26. IOC and Coca-Cola extend partnership to 2020. [Consulta: 26 de mayo de 2018]. Disponible en: <https://www.olympic.org/news/ioc-and-coca-cola-extend-partnership-to-2020>.
 27. Vartanian L, Schwartz M, Brownell K. Effects of soft drink consumption on nutrition and health: a systematic review and meta-analysis. *Am J Public Health.* 2007; 97(4):667-75.
 28. Malik VS, Pan A, Willett W, Hu FB. Sugar-sweetened beverages and weight gain in children and adults: a systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr.* 2013; 98(4):1084-102.
 29. Cantoral A, Téllez-Rojo M, Ettinger A, et al. Early introduction and cumulative consumption of sugar-sweetened beverages during the pre-school period and risk of obesity at 8-14 years of age. *Pediatr Obes.* 2016; 11(1):68-74.
 30. Mangialavori G, Abeyá Gilardon E, Biglieri Guidet A, et al. La alimentación de los niños menores de 2 años. Resultados de la Encuesta Nacional de Nutrición y Salud (ENNyS). Buenos Aires: Ministerio de Salud de la Nación, 2010. [Consulta: 26 de mayo de 2018]. Disponible en: <http://www.msal.gob.ar/images/stories/bes-graficos/0000000258cnt-a09-alimentacion-de-ninos-menores-de-2-anos.pdf>.
 31. Gotthelf S, Tempestti C, Alfaro S, Cappelen L. Consumo de bebidas azucaradas en adolescentes escolarizados de la provincia de Salta. Centro Nacional de Investigaciones Nutricionales, 2014. *Actual Nutr.* 2015; 16(1):23-30.
 32. Field A, Sonnevile K, Falbe J, et al. Association of sports drinks with weight gain among adolescents and young adults. *Obesity (Silver Spring).* 2014; 22(10):2238-43.
 33. Centro de Estudios de Estado y Sociedad. Proyecto BASTA: Bebidas azucaradas, salud y tarifas en Argentina. Buenos Aires: CEDES; 2017. [Consulta: 26 de enero de 2018]. Disponible en: <http://www.cedes.org/basta/>.
 34. Hawkes C. Marketing food to children: the global regulatory environment. Geneva: World Health Organization; 2004. [Consulta: 26 de mayo de 2018]. Disponible en: <https://nepc.colorado.edu/publication/marketing-food-children-the-global-regulatory-environment>.
 35. Taylor A, Jacobson M. Carbonating the world. The marketing and health impact of sugar drinks in low- and middle-income countries. Washington: Center for Science in the Public Interest. Washington; 2012. Consulta: 26 de mayo de 2018]. Disponible en: <https://cspinet.org/sites/default/files/attachment/carbonatingreport.pdf>.
 36. Ley N.º 26061. Ley de protección integral de los derechos de las niñas, niños y adolescentes. InfoLEG. Buenos Aires, Argentina; 21 de octubre de 2005. [Consulta: 26 de enero de 2018]. Disponible en: <http://servicios.infoleg.gob.ar/infolegInternet/anexos/110000-114999/110778/norma.htm>.
 37. Ley N.º 114/98. Ley de protección integral de los derechos de las niñas, niños y adolescentes. Legislatura de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina; 3 de diciembre de 1998. [Consulta: 26 de enero de 2018]. Disponible en: <https://tinyurl.com/ley114CABA>.
 38. Organización Mundial de la Salud. Conjunto de recomendaciones sobre la promoción de alimentos y bebidas no alcohólicas dirigida a los niños. Ginebra: OMS; 2010. [Consulta: 26 de enero de 2018]. Disponible en: http://apps.who.int/iris/itstream/10665/44422/1/9789243500218_spa.pdf.
 39. Organización Panamericana de la Salud. Recomendaciones de la Consulta de Expertos de la Organización Panamericana de la Salud sobre la promoción y publicidad de alimentos y bebidas no alcohólicas dirigida a los niños en la Región de las Américas. Washington: OPS; 2011. [Consulta: 26 de enero de 2018]. Disponible en: http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_docman&task=doc_view&gid=18285&Itemid=270.
 40. Grover A. Informe del Relator Especial sobre el derecho de toda persona al disfrute del más alto nivel posible de salud física y mental. (AHRC/26/31). Naciones Unidas, Consejo de Derechos Humanos. 2014. [Consulta: 26 de enero de 2018]. Disponible en: <http://undocs.org/es/A/HRC/26/31>.
 41. Ley N.º 24240. Defensa del Consumidor. InfoLEG. Buenos Aires Argentina; 13 de octubre de 1993. [Consulta: 26 de mayo de 2018]. Disponible en: <http://servicios.infoleg.gob.ar/infolegInternet/anexos/0-4999/638/texac.htm>.
 42. Ley N.º 26522. Servicios de Comunicación Audiovisual. InfoLEG. Buenos Aires, Argentina; 10 de octubre de 2009. [Consulta: 26 de mayo de 2018]. Disponible en: <http://servicios.infoleg.gob.ar/infolegInternet/anexos/155000-159999/158649/norma.htm>.
 43. Granheim S, Vandevijvere S, Torheim L. The potential of a human rights approach for accelerating the implementation of comprehensive restrictions on the marketing of unhealthy foods and non-alcoholic beverages to children. *Health Promot Int.* 2018 [Epub ahead of print].
 44. Kraak V, Vandevijvere S, Sacks G, et al. Progress achieved in restricting the marketing of high-fat, sugary and salty food and beverage products to children. *Bull World Health Organ.* 2016;94(7):540-8.
 45. Alianza por la salud alimentaria. Demandan a FMF y FIFA no utilizar a niñas y niños como objetos publicitarios y menos de productos que dañan su salud. México, 2017. [Consulta: 26 de mayo de 2018]. Disponible en: <http://elpoderdelconsumidor.org/wp-content/uploads/2017/06/b-demandan-a-fmf-y-fifa-no-utilizar-ninos-publicitando.pdf>.

Sugar-sweetened beverages and sports sponsorship.

The right to health of children and adolescents at stake

Social Anthropologist Laura R. Piaggio^a

ABSTRACT

Advertising of unhealthy foods and beverages to which children and adolescents are exposed has been identified as a factor of great relevance in the genesis, expansion and persistence of obesity. This article deals with sports sponsorship by companies producing sugar-sweetened drinks and their influence on the preferences of hydration, purchasing, intention and consumption habits. It highlights the negative health consequences from the consumption of sugary drinks (soft drinks and sports beverages) and their association with obesity and risk of metabolic and cardiovascular diseases. There is a need to apply the legal principle of "best interests of the child" to demand the protection of the right to health, in line with the recommendations of international health organizations for the restriction of advertising of unhealthy foods and beverages targeted at children and adolescents.

Key words: Carbonated beverages, Food publicity, Sports, Childhood obesity, Right to health.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2019.eng.e8>

To cite: Piaggio LR. Sugar-sweetened beverages and sports sponsorship. The right to health of children and adolescents at stake. *Arch Argent Pediatr* 2019;117(1):e8-e13.

INTRODUCTION

Childhood obesity is one of the most serious public health problems both worldwide and in Argentina. According to World Health Statistics 2017,¹ the prevalence of obesity among children under 5 years of age accounts to 6 % at a global level, Argentina reporting 9.9 %. In adolescents aged 13 to 15 years, the Global School-Based Student Health Survey for the year 2012 recorded a 28.6 % of students suffering from overweight.²

Advertisements of unhealthy foods and drinks to which children and adolescents are exposed has been identified as a factor of great relevance in the genesis, expansion and persistence of the obesity.³⁻⁶

Advertising these products has become omnipresent, using multifaceted and integrated advertising techniques, which prove to be attractive for children and adolescents⁴

Faced with this situation, most research works have studied television food advertising,⁷ to a lesser extent some studies have focused on advertising through packages⁸ and, more recently, some research has been done about digital media advertising.⁹ In our country, it have been developed studies that analyze the nutritional profile of the products advertised to children through television^{10,11} and packaging,^{12,13} at the same time that describe the advertising resources used. Sports sponsorship has been studied less frequently,¹⁴ although it entails advertising strategies of vital importance in marketing campaigns of companies producing foods, drinks and unhealthy fast foods.^{15,16}

The most advertised products through sports sponsorship are sugar-sweetened drinks (mainly soft drinks and sports beverages). There is a lot of scientific evidence that associates the consumption of sugar-sweetened drinks with the prevalence of childhood and adult obesity, as well as other non-communicable chronic illnesses, like diabetes.

It is at least paradoxical for unhealthy products, such as sugar-sweetened drinks (*table 1*), to be advertised through sports (an activity generating well-being and health benefits). This situation proves to be even more worrisome in terms of public health when the population participating in the sponsored sports event is made up of children and adolescents.

a. Instituto
Universitario de
Ciencias de la
Salud "H. Barceló",
Ciudad Autónoma
de Buenos Aires.

E-mail address:
Laura R. Piaggio:
piaggiolau@gmail.com

Funding:
None.

Conflict of interest:
None.

Received: 2-21-2018
Accepted: 6-28-2018

EFFECTS FROM EXPOSURE TO UNHEALTHY FOOD AND DRINK ADVERTISING

The influence of advertising on children's and adolescents' eating habits, favoring the consumption of foods and drinks high in sugars, fats and/or sodium, whose intake is closely associated with obesity, has been reliably documented in abundant, robust literature.

Already in 2005, Lobstein and Dobb³ analyzed the link between exposure to advertising of unhealthy foods and drinks and child overweight, making a comparison in the USA, Australia and eight European countries using data collected about the quantity and type of television advertising, and surveys on the nutritional status of school-aged children. They found a significant association between the proportion of children suffering from overweight and the number of advertisements encouraging unhealthy products (high in sugars, fats and or sodium) per hour on television, postulating ecological evidence for such link.

Likewise, Cairns, Hastings, et al.⁴ have conducted periodical and complete systematic reviews of international evidence produced on the type and extent of advertising of foods and drinks targeted at children. They could establish that the most common categories of food products promoted to children are sugar-sweetened drinks, pre-sugared breakfast cereals, candies and confectionery, snacks and fast foods. This advertising is mostly shown during children's programming than in adult primetime programming. Significant changes have been reported which are attributable to the exposure to advertisements regarding food preferences and consumption, such as an increase in "pecking", a greater consumption of calories and fewer choices of healthy options⁴.

Along these lines, a recent meta-analysis⁵ consolidated experimental studies that measured the impact of advertising of unhealthy foods and drinks on consumption. The authors could clearly

establish that exposure to advertising increases the intake of unhealthy food and drinks in children, concluding that these findings provide strong evidence to support regulatory public health policy action.

ADVERTISING ADDRESSED TO CHILDREN AND ADOLESCENTS THROUGH SPORTS SPONSORSHIP

Sports sponsorship is one of the forms of advertising to which children are exposed.¹⁸ It includes different levels of sports competitions, from school to national, regional and international tournaments.

Australian researcher Bridget Kelly¹⁸⁻²⁰ has delved into different aspects of sports sponsorship. She studied the way that it is perceived by children, as well as their purchasing and consumption attitudes and behaviors. She collected data about significant brand recognition and a positive appraisal of such brands ("*they are cool*"), as well as their assertion about having bought the product as way of "*returning the favor*" for supporting their favorite sports. Likewise, 86% of the children surveyed in one of the studies conducted by Kelly reported having received vouchers, product samples or certificates bearing the name of the company sponsoring the club where they regularly do physical activity, expressing a great deal of content in this sense.¹⁸

Another frequent situation is sports celebrity sponsorship, a strategy that has proven to have a powerful persuasive effect, influencing children's vision of their eating requests (need for more energy, a "sugar peak" or sports drinks) to improve their sports performance, thus influencing them at the time of purchasing or consuming the products being promoted.²¹

A wide and strict systematic review published in 2017 synthesized quantitative and qualitative research examining children and adult opinions on the sport-related food environment.²² Parents and caretakers considered that the eating environment in clubs or other places

TABLE 1. Added sugar content in soft drinks and sports drinks (500 ml per bottle)

Beverages categories	Average sugar in total of category beverages	Proportion in % of the "strong" WHO recommendation (50 g daily)	Proportion in % of the WHO "conditional" recommendation (25 g daily)
Regular soft drinks	54.75 g	109 %	219 %
Sports drinks	30.00 g	60 %	120 %

WHO: World Health Organization.

Source: own elaboration based on data from FIC Argentina.¹⁷

for sports practice did not favor healthy eating behaviors, since most of the products offered and/or promoted were high-calorie and poor in nutrients, proving to be inconsistent with the healthy nature of sports. They considered that resorting to sports to promote unhealthy foods and drinks gave confusing and contradictory messages to children, since they are in fact “endorsing” the consumption of junk food, by linking junk food to the prestige of the club or celebrity being sponsored and to the fondness for a sports discipline.

Recently, a research conducted in USA²³ evaluated the exposure of children and adolescent to sponsorship of sporting events on television and digital media, and showed that 70 % of the advertised products had an inadequate profile of nutrients and that sports sponsorship exposed millions of people to such advertising.

Taking into account this scientific evidence concerning the magnitude of exposure and the influence of sports sponsorship in children’s food perceptions and practices,²⁴ the high penetration of sugar-sweetened drinks involving sponsored tournaments and sports figures proves to be alarming.

In Argentina, the main soft-drinks company sponsors an inter-school tournament, organized for high school students aged 13 to 15 years. During the games, students are given a carbonated or sport drink bottle as a refreshment.

Moreover, as a global partner of the International Olympic Committee’s (OIC), the same company has sponsored several editions of the Games, including the new Youth Olympic Games (YOG), with the participation of teenage athletes aged 15 to 18 years. These games started up in 2010 and they took place for the third time in their summer version in the City of Buenos Aires in October 2018. During twelve days, about 4,000 young people from 206 countries took part in competitions. In different preparatory YOG events, directed to the general public (Olympic International Day Celebrations, Buenos Aires Festival 2018) and young Argentine sportspeople (Official Campus in Argentine High Performance Sports Center), graphic and three-dimensional advertisements were shown, and sports beverage bottles were distributed as the drink nominated as the “official hydrator” at the Buenos Aires 2018 YOG.

After including the Olympic rings on the containers and graphic advertisements, designing TV spots and digital networks, accompanying

the journey of the Olympic torch, delivering brochures and product samples, including multimedia facilities at the Olympic parks, acquiring selling exclusive rights at the gastronomic premises there, among other marketing strategies,²⁵ the Olympic Games give the largest world producer of sugar-sweetened drinks an unprecedented opportunity to advertise their products,²⁶ especially catching children’s and adolescents’ attention.²⁵

NEGATIVE IMPACT OF SUGAR-SWEETENED DRINKS ON CHILDHOOD HEALTH

Scientific evidence proves solid when it comes to linking the increased consumption of sugar-sweetened drinks with the epidemic of obesity. Several systematic reviews and meta-analysis have established a clear association between the intake of sugar-sweetened drinks and the increase in caloric intake, as well as the resulting body weight gain, both in children as in adults.^{27,28} At the same time, it has been established that they lead to the development of abdominal and ectopic adiposity, the latter being associated with the metabolic syndrome.²⁷

In a study carried out in Mexico²⁹ involving a cohort of children, researchers established that 73 % of the children began to take sugar-sweetened drinks before 12 months of age and, by the time they were 24 months old, 100 % of the children had already initiated consumption. The children who reported a bigger consumption during the pre-school period had 3 times higher odds of having general and abdominal obesity at the age of 8.

In our country, the National Nutrition and Health Survey³⁰ documented that 46 % of children under 2 years of age consumed sugar-sweetened beverages, while the School Health Survey² established that 1 in 2 adolescents drunk them 2 or more times a day, and a study³¹ conducted in province of Salta identified that 73,7 % of adolescents consumed sugar-sweetened beverages frequently (> 3 times a week).

In another study involving a cohort of adolescents in the USA,³² the research was focused on investigating consumption of sports drinks and their link with weight gain. It was established that each daily serving of sports drink predicted an increase of 0.3 and 0.33 points of Body Mass Index in women and men, respectively. Therefore, their consumption was associated with a higher weight gain and obesity risk. The authors

argue that public health measures oriented to preventing childhood obesity, such as restricting the sale of sugar-sweetened drinks at schools, should include not only soft drinks but also sports drinks, which are strongly advertised and promoted as part of an “active lifestyle”. The authors also maintain that there is no evidence revealing the benefit of their consumption in the general population, taking into account not only their contents of added sugars (an average of 30 g per bottle of 500 ml), but also of sodium (300 mg), whose intake also needs to be decreased so as to reduce cardiovascular disease morbidity and mortality.

It should be highlighted that children with obesity have an increased risk of suffering comorbidities such as type II diabetes, fatty liver, endocrine disorders and orthopedic problems. At the same time, they have higher odds of keeping their obesity in adulthood, which increases the risk of metabolic and cardiovascular diseases.³

PROTECTION OF THE RIGHT TO HEALTH AT STAKE

Argentina is among the four larger consumers of sugar-sweetened drinks worldwide, with an average of 133 liters per capita on a yearly basis.³³

Sports sponsorship, either school, professional or high-performance, proves problematical since it amounts to an advertising strategy that is strongly targeted at children and adolescents.

Promoting drinks high in sugars (and, in some cases, in sodium) may weaken the health benefits contributed by sports activities; moreover, it sets unhealthy hydration practices which may endure throughout a person's lifetime.^{20,34,35}

Hence, sponsorship contributes towards the creation in children and adolescents brand recognition, a habitual taste and emotional bonds with the products.

Moreover, sports sponsorship creates in adults a positive image of brands and companies, trying to keep their credibility.¹⁵ A central strategy in handling the public image of companies producing sugar-sweetened drinks is precisely showing themselves as entities that are engaged with the promotion of “an active and healthy lifestyle”. This constructed image works like a “smokescreen”¹⁵ seeking to hide adverse health effects caused by their products while promoting them at the same time.

Furthermore, this strategy aims to present sponsorship as an action of corporate or philanthropic responsibility, when in fact it

constitutes an advertising strategy²⁰ and a tool to resist regulatory initiatives.¹⁵

Amid this context, it is necessary to dismantle that shield of arguments and prioritize the legal principle concerning the “best interests of the child”, established in the International Convention on the Rights of the Child, which has constitutional status in Argentina since 1994.

Argentina's Federal Act No. 26061 dealing with the Comprehensive Protection of the Rights of the Children and Adolescents,³⁶ and Act No. 144³⁷ prevailing in the City of Buenos Aires, define the best interests of children and adolescents as “the integral system composed by each and every of their rights already protected and the ones that may be protected in the future”. Among the protected rights, it is worth mentioning the right to protection of health.

There is an important documentary corpus elaborated by international organizations (World Health Organization,³⁸ Pan American Health Organization,³⁹ United Nations High Commissioner for Human Rights),⁴⁰ which establishes regulations for advertising addressed to children and adolescents as a necessary course of action to achieve a comprehensive protection of their health.

In particular, it is argued that all environments where children and adolescents develop their everyday activities (schools, settings dedicated to physical and/or recreational activity, among others) should ban the use of advertisements “of foods high in saturated fats, *trans* fatty acids, free sugars or salt (Recommendation 5).³⁸

Consequently, it is necessary to visualize sports sponsorship by companies of sugar-sweetened drinks as a marketing strategy that exposes children and adolescents to advertising of unhealthy drinks, a situation which is particularly worrisome in those events where young people are the protagonists.

It is worthy to mention that, in Argentina, there are Acts^{41,42} referred to food publicity that forbid misleading advertising or that induces behaviors harmful to health, but they aren't explicitly appointed to reduce the exposure of children and adolescent to unhealthy food and beverages advertisements.¹¹

This violates their right to health and reveals that the State fails to comply with its obligation to protect such right.⁴³ It is of utmost importance that this violation and non-fulfillment be included in the public agenda. In this sense, civil society organizations (academic and professional

organizations, organizations in charge of defending the rights of children and adolescents, and of consumers, among others) have a lot to contribute.^{44,45}

Quoting Anand Grover, the United Nations Special Rapporteur on the Right to Health, we believe that “the responsibility to protect the enjoyment of the right to health warrants State intervention in situations when third parties, such as food companies, use their position to influence dietary habits by directly or indirectly encouraging unhealthy diets, which negatively affect people’s health. (...) States are especially required to protect vulnerable groups such as children from violations of their right to health”.⁴⁰ ■

REFERENCES

- World Health Statistics 2017: monitoring health for the SDGs, Sustainable Development Goals. Geneva: World Health Organization; 2017. [Consulta: 24 de enero de 2018]. Disponible en: <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/255336/1/9789241565486-eng.pdf?ua=1>.
- Ministerio de Salud de la Nación. Boletín de Vigilancia de Enfermedades no Transmisibles y Factores de Riesgo. Obesidad. Buenos Aires: MSAL; 2016(8). [Consulta: 1 de diciembre de 2017]. Disponible en: http://www.msal.gov.ar/ent/images/stories/vigilancia/pdf/2016-2_boletin-de-vigilancia-8.pdf.
- Lobstein T, Dobb S. Evidence of a possible link between obesogenic food advertising and child overweight. *Obes Rev*. 2005; 6(3):203-8.
- Cairns G, Angus K, Hastings G, Caraher M. Systematic reviews of the evidence on the nature, extent and effects of food marketing to children. A retrospective summary. *Appetite*. 2013; 62:209-15.
- Boyland E, Nolan S, Kelly B, et al. Advertising as a cue to consume: a systematic review and meta-analysis of the effects of acute exposure to unhealthy food and nonalcoholic beverage advertising on intake in children and adults. *Am J Clin Nutr*. 2016; 103(2):519-33.
- Mallarino C, Gómez L, González-Zapata L, et al. Advertising of ultra-processed foods and beverages: children as a vulnerable population. *Rev Saude Publica*. 2013; 47(5):1006-10.
- Kelly B, Halford J, Boyland E, et al. Television Food Advertising to Children: A Global Perspective. *Am J Public Health*. 2010; 100(9):1730-6.
- Elliot C. Marketing Fun Food: a profile and analysis of supermarket food messages targeted at children. *Can Public Policy*. 2008; 34(2):259-74.
- World Health Organization. Tackling food marketing to children in a digital world: trans-disciplinary perspectives. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe; 2016. [Consulta: 26 de enero de 2018]. Disponible en: http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0017/322226/Tackling-food-marketing-children-digital-world-trans-disciplinary-perspectives-en.pdf.
- Rovirosa A, Zapata ME, Gómez P, et al. Alimentos y bebidas publicitados en canales infantiles de Argentina: frecuencia, duración y calidad nutricional. *Arch Argent Pediatr*. 2017; 115(1):28-34.
- Allemandi L, Castronuovo L, Tiscornia MV, et al. Food advertising on Argentinean television: are ultra-processed foods in the lead? *Public Health Nutr*. 2017; 21(1):238-46.
- Piaggio L, Solans A. Diversión ultra-procesada: productos alimenticios dirigidos a niños y niñas en supermercados de Argentina. Aproximación a las estrategias publicitarias y la composición nutricional. *Dieta*. 2017; 35(159):9-16.
- Fundación InterAmericana del Corazón Argentina. Informe de investigación: Rotulado facultativo y técnicas de marketing dirigidas a niños y niñas en envases de alimentos procesados de Argentina. Buenos Aires, mayo de 2017. [Consulta: 26 de mayo de 2018]. Disponible en: http://www.ficargentina.org/wp-content/uploads/2017/11/1708_informe_envases_completo.pdf.
- Carter M, Edwards R, Signal L, Hoek J. Availability and marketing of food and beverages to children through sports settings: a systematic review. *Public Health Nutr*. 2011; 15(8):1373-9.
- Gómez L, Jacoby E, Ibarra L, et al. Sponsorship of physical activity programs by the sweetened beverages industry: public health or public relations? *Rev Saude Publica*. 2011; 45(2):423-7.
- Maher A, Wilson N, Signal L, Thomson G. Patterns of sports sponsorship by gambling, alcohol and food companies: an Internet survey. *BMC Public Health*. 2006; 6:95.
- Fundación InterAmericana del Corazón Argentina. Informe de investigación: Análisis de los niveles de azúcares agregados en las bebidas azucaradas no alcohólicas en Argentina. Buenos Aires, noviembre de 2014. [Consulta: 27 de junio de 2018]. Disponible en: http://www.ficargentina.org/wp-content/uploads/2017/11/informe_azucar_19_11_2014.pdf.
- Kelly B, Baur L, Bauman A, et al. “Food company sponsors are kind, generous and cool”: (mis)conceptions of junior sports players. *Int J Behav Nutr Phys Act*. 2011; 8:95.
- Kelly B, Chapman K, King L, et al. Double standards for community sports: promoting active lifestyles but unhealthy diets. *Health Promot J Austr*. 2008; 19(3):226-8.
- Kelly B. Food and Beverage Company Sponsorship of Children’s Sport: Publicity or Philanthropy? [Thesis]. Sydney: The University of Sydney; 2012. 468 p. [Consulta: 27 de junio de 2018]. Disponible en: https://ses.library.usyd.edu.au/bitstream/2123/8594/3/Kelly_Thesis_2012.pdf.
- Phillipson L, Jones S. I eat Milo to make me run faster: how the use of sport in food marketing may influence the food beliefs of young Australians. In: D. Spanjaard S, Denize S, Sharma N. (eds). *Proceedings of the Australian and New Zealand Marketing Academy Conference*. Sydney, Australia: Australian and New Zealand Marketing Academy; 2008. P.1-7.
- Smith M, Signal L, Edwards R, Hoek J. Children’s and parents’ opinions on the sport-related food environment: a systematic review. *Obes Rev*. 2017; 18(9):1018-39.
- Bragg M, Miller A, Roberto C, et al. Sports sponsorships of food and nonalcoholic beverages. *Pediatrics*. 2018; 141(4):e20172822.
- Carter M, Signal L, Edwards R, et al. Food, fizzy, and football: promoting unhealthy food and beverages through sport. New Zealand case study. *BMC Public Health*. 2013; 13:126.
- Clark M, Brownell R. The obesity games. Children’s Food Campaign. Sustain: the alliance for better food and farming. London, 2012. [Consulta: 24 de enero de 2018]. Disponible en: https://www.sustainweb.org/publications/the_obesity_games/.
- IOC and Coca-Cola extend partnership to 2020. [Consulta: 26 de mayo de 2018]. Disponible en: <https://www.olympic.org/news/ioc-and-coca-cola-extend-partnership-to-2020>.
- Vartanian L, Schwartz M, Brownell K. Effects of soft drink consumption on nutrition and health: a systematic review and meta-analysis. *Am J Public Health*. 2007; 97(4):667-75.

28. Malik VS, Pan A, Willett W, Hu FB. Sugar-sweetened beverages and weight gain in children and adults: a systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr.* 2013; 98(4):1084-102.
29. Cantoral A, Téllez-Rojo M, Ettinger A, et al. Early introduction and cumulative consumption of sugar-sweetened beverages during the pre-school period and risk of obesity at 8-14 years of age. *Pediatr Obes.* 2016; 11(1):68-74.
30. Mangialavori G, Abeyá Gilardon E, Biglieri Guidet A, et al. La alimentación de los niños menores de 2 años. Resultados de la Encuesta Nacional de Nutrición y Salud (ENNyS). Buenos Aires: Ministerio de Salud de la Nación, 2010. [Consulta: 26 de mayo de 2018]. Disponible en: <http://www.msal.gob.ar/images/stories/bes/graficos/0000000258cnt-a09-alimentacion-de-ninos-menores-de-2-anos.pdf>.
31. Gotthelf S, Tempestti C, Alfaro S, Cappelen L. Consumo de bebidas azucaradas en adolescentes escolarizados de la provincia de Salta. Centro Nacional de Investigaciones Nutricionales, 2014. *Actual Nutr.* 2015; 16(1):23-30.
32. Field A, Sonnevile K, Falbe J, et al. Association of sports drinks with weight gain among adolescents and young adults. *Obesity (Silver Spring).* 2014; 22(10):2238-43.
33. Centro de Estudios de Estado y Sociedad. Proyecto BASTA: Bebidas azucaradas, salud y tarifas en Argentina. Buenos Aires: CEDES; 2017. [Consulta: 26 de enero de 2018]. Disponible en: <http://www.cedes.org/basta/>.
34. Hawkes C. Marketing food to children: the global regulatory environment. Geneva: World Health Organization; 2004. [Consulta: 26 de mayo de 2018]. Disponible en: <https://nepc.colorado.edu/publication/marketing-food-children-the-global-regulatory-environment>.
35. Taylor A, Jacobson M. Carbonating the world. The marketing and health impact of sugar drinks in low- and middle-income countries. Washington: Center for Science in the Public Interest. Washington; 2012. Consulta: 26 de mayo de 2018]. Disponible en: <https://cspinet.org/sites/default/files/attachment/carbonatingreport.pdf>.
36. Ley N.º 26061. Ley de protección integral de los derechos de las niñas, niños y adolescentes. InfoLEG. Buenos Aires, Argentina; 21 de octubre de 2005. [Consulta: 26 de enero de 2018]. Disponible en: <http://servicios.infoleg.gob.ar/infolegInternet/anexos/110000-114999/110778/norma.htm>.
37. Ley N.º 114/98. Ley de protección integral de los derechos de las niñas, niños y adolescentes. Legislatura de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina; 3 de diciembre de 1998. [Consulta: 26 de enero de 2018]. Disponible en: <https://tinyurl.com/ley114CABA>.
38. Organización Mundial de la Salud. Conjunto de recomendaciones sobre la promoción de alimentos y bebidas no alcohólicas dirigida a los niños. Ginebra: OMS; 2010. [Consulta: 26 de enero de 2018]. Disponible en: http://apps.who.int/iris/itstream/10665/44422/1/9789243500218_spa.pdf.
39. Organización Panamericana de la Salud. Recomendaciones de la Consulta de Expertos de la Organización Panamericana de la Salud sobre la promoción y publicidad de alimentos y bebidas no alcohólicas dirigida a los niños en la Región de las Américas. Washington: OPS; 2011. [Consulta: 26 de enero de 2018]. Disponible en: http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_docman&task=doc_view&gid=18285&Itemid=270.
40. Grover A. Informe del Relator Especial sobre el derecho de toda persona al disfrute del más alto nivel posible de salud física y mental. (AHRC/26/31). Naciones Unidas, Consejo de Derechos Humanos. 2014. [Consulta: 26 de enero de 2018]. Disponible en: <http://undocs.org/es/A/HRC/26/31>.
41. Ley N.º 24240. Defensa del Consumidor. InfoLEG. Buenos Aires Argentina; 13 de octubre de 1993. [Consulta: 26 de mayo de 2018]. Disponible en: <http://servicios.infoleg.gob.ar/infolegInternet/anexos/0-4999/638/texac.htm>.
42. Ley N.º 26522. Servicios de Comunicación Audiovisual. InfoLEG. Buenos Aires, Argentina; 10 de octubre de 2009. [Consulta: 26 de mayo de 2018]. Disponible en: <http://servicios.infoleg.gob.ar/infolegInternet/anexos/155000-159999/158649/norma.htm>.
43. Granheim S, Vandevijvere S, Torheim L. The potential of a human rights approach for accelerating the implementation of comprehensive restrictions on the marketing of unhealthy foods and non-alcoholic beverages to children. *Health Promot Int.* 2018 [Epub ahead of print].
44. Kraak V, Vandevijvere S, Sacks G, et al. Progress achieved in restricting the marketing of high-fat, sugary and salty food and beverage products to children. *Bull World Health Organ.* 2016;94(7):540-8.
45. Alianza por la salud alimentaria. Demandan a FMF y FIFA no utilizar a niñas y niños como objetos publicitarios y menos de productos que dañan su salud. México, 2017. [Consulta: 26 de mayo de 2018]. Disponible en: <http://elpoderdelconsumidor.org/wp-content/uploads/2017/06/b-demandan-a-fmf-y-fifa-no-utilizar-ninos-publicitando.pdf>.

Recomendaciones para el manejo del *shock* séptico en niños durante la primera hora (primera parte)

Recommendations for the management of pediatric septic shock in the first hour (part one)

Dr. Guillermo Kohn Loncarica^a, Dra. Ana Fustiñana^a y Dr. Roberto Jabornisky^b

RESUMEN

En los últimos dos años, diferentes entidades han actualizado las guías de práctica clínica para el soporte hemodinámico en el *shock* séptico pediátrico. Estudios en adultos han cuestionado el manejo inicial de la sepsis siguiendo protocolos basados en lograr diversas metas. Sin embargo, en niños, la utilidad de estos protocolos ha sido demostrada. Las posibilidades de cumplir las guías pueden diferir entre pacientes e instituciones, por lo que es necesario actualizar los aspectos generales de atención inicial del niño con sepsis. Se propone analizar el cambio de paradigma de “guía de práctica individual”, universal para todos, hacia uno de “práctica institucional” y evaluar los factores por mejorar en cada institución. Se divide el manuscrito en dos secciones. La primera analiza los paquetes para la detección temprana de la entidad. La segunda aborda el tratamiento, la estabilización, la referencia y el análisis de procesos.

Palabras clave: paquetes de atención al paciente, *shock* séptico, pediatría, sepsis.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2019.e14>

Texto completo en inglés:

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2019.eng.e14>

- a. Unidad de Emergencias, Hospital “Prof. Dr. J. P. Garrahan”, Buenos Aires, Argentina.
- b. Facultad de Medicina, Universidad Nacional del Nordeste, Corrientes, Argentina.

Cómo citar: Kohn Loncarica G, Fustiñana A, Jabornisky R. Recomendaciones para el manejo del *shock* séptico en niños durante la primera hora (primera parte). Arch Argent Pediatr 2019;117(1):e14-e23.

GLOSARIO

GPC: guías de práctica clínica.

GPI: guía de práctica institucional.

UCI: unidades de cuidados intensivos.

INTRODUCCIÓN

La sepsis es una de las principales causas de mortalidad en los niños de todo el mundo y, por lo tanto, de alta prioridad para la salud pública.¹⁻⁴ Es provocada por una respuesta inmune inadecuada a una infección y se caracteriza por una falla de distintos sistemas, lo cual representa una importante amenaza a la vida.⁵

La Asamblea Mundial de la Salud de la Organización Mundial de la Salud (OMS) de 2017 aprobó la Resolución 70.7, que instaba a los Gobiernos del mundo a fortalecer las políticas y procesos relacionados con la sepsis, y les recomendaba reforzar la capacitación de los trabajadores de la salud para reconocerla y tratarla eficazmente.⁶

En este sentido, instituciones y sociedades científicas nacionales e internacionales han elaborado numerosas guías de práctica clínica (GPC) para el manejo de la sepsis en pediatría.⁷⁻¹⁷ Estas se han basado en el uso de protocolos guiados por metas clínicas y tratamientos tempranos sensibles al tiempo de aplicación. A pesar de las críticas a esta estrategia en trabajos en adultos, los estudios pediátricos demostraron la importancia de su aplicación a la hora de abordar esta entidad.¹⁸⁻²³

Sin embargo, el uso “estricto y similar” de las GPC en todos los pacientes y en todas las instituciones no siempre logró alcanzar los mismos resultados. Probablemente, debido al incumplimiento de conceptos actuales sobre la gestión de procesos sin involucrar a quienes tomaban las decisiones al lado del paciente.²⁴⁻²⁷ Así, surge la necesidad de cambio del paradigma de GPC universalmente aplicable, sin importar el contexto y dirigida a decisiones individuales. La nueva propuesta es un abordaje basado en los procesos institucionales de cada centro con la participación de todos los intervinientes en la atención.¹⁷

El objetivo del presente trabajo es revisar los conceptos en el manejo

Correspondencia:

Dr. Guillermo Kohn Loncarica:
gkohnloncarica@gmail.com.

Financiamiento:
Ninguno.

Conflicto de intereses:
Ninguno que declarar.

Recibido: 18-11-2017
Aceptado: 4-6-2018

del *shock* séptico en pediatría acorde a las GPC publicadas en los últimos dos años¹⁴⁻¹⁷ e intentar, principalmente, sensibilizar a los equipos de salud para elaborar guías institucionales con paquetes de medidas tendientes a mejorar la calidad de atención de los niños con sepsis.

Debido a la extensión e importancia del tema, se ha preferido dividirlo en dos publicaciones. La primera propone el diseño de “paquetes de medidas para cuidados de los pacientes” y analiza el paquete de detección precoz de la entidad. La segunda parte aborda el tratamiento, la estabilización, la referencia óptima y la evaluación de los procesos de atención del *shock* séptico pediátrico.

LA IMPORTANCIA DE DISPONER Y UTILIZAR LAS GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA PARA NIÑOS CON SEPSIS

Los procesos de atención de los pacientes implican interacciones entre personas, por lo tanto, la implementación de mejoras debe necesariamente involucrarlas.

La Campaña Sobrevivir a la Sepsis (*Surviving Sepsis Campaign –SSC–: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock*) recomienda la implementación de cambios en los procesos y el cumplimiento de paquetes de medidas.¹⁵ El Colegio Americano de Medicina de Cuidados Críticos (*American College of Critical Care Medicine, ACCM*), además, señala la necesidad de cambiar desde un paradigma de atención del *shock* séptico pediátrico basado en una GPC individual, centrada en el médico tratante y de igual uso en todos los contextos hacia uno de guía de práctica institucional (GPI) acorde a las capacidades de cada centro.¹⁷

En su confección, es pertinente la participación del equipo de salud en su totalidad (emergencias, internación, cuidados críticos, farmacia, laboratorio, hemoterapia, profesionales del nivel prehospitalario y de atención primaria de la salud, etc.) para coordinar un diagnóstico y tratamiento sensible al tiempo. La GPI debería establecer los puntos de detección temprana y diseñar los mecanismos institucionales disparadores de un tratamiento precoz y eficiente, la estabilización, la eventual transferencia a otra institución y la evaluación del cumplimiento de los procesos.^{17,25-28}

Un ejemplo de la necesidad de este cambio es el uso de fluidos. En establecimientos de alta complejidad, el insuficiente aporte de fluidos puede resultar en una mayor mortalidad y un

mayor tiempo de estadía hospitalaria de niños con sepsis.^{21,24-27} Sin embargo, en aquellos con baja complejidad (sin asistencia respiratoria, bombas de infusión o posibilidad de monitoreo hemodinámico), los resultados pueden ser diferentes. El uso de fluidos en niños con dengue en la primera hora demostró 100 % de supervivencia; sin embargo, en niños con malaria o anemia grave, esto podría ser deletéreo.^{29,30}

Un obstáculo a la aplicación de GPC es el escaso grado de adherencia en la mayoría de los entornos hospitalarios. Alcanzar el cumplimiento del 100 % de estas intervenciones requiere un número de interacciones humanas cuyas falencias deben ser detectadas y corregidas. Así, una vez establecidas las GPI, es deseable la conformación de medidas diagnóstico-terapéuticas llamadas “paquetes de medidas de cuidados del paciente” (*patient care bundles*) para un mejor abordaje y control de los procesos establecidos.^{17,25-28}

El concepto fue introducido en 2001 por el Instituto para el Mejoramiento de la Salud (*Institute of Health Care Improvements, IHI*) para mejorar la calidad y reducir las variaciones en la atención de pacientes críticos. Estos contienen entre tres y cinco prácticas basadas en la evidencia y relacionadas con un proceso asistencial que deben ser realizadas de forma colectiva para lograr un resultado sinérgico que mejore la atención.³¹ En otras entidades nosológicas, su implementación ha sido efectiva como estrategia para mejorar los resultados cuando se compararon con la atención habitual.³²⁻³⁴ En pediatría, Han y cols. observaron que la implementación de los paquetes de medidas en el manejo del *shock* séptico se asociaba con mejores resultados.³⁵

El grupo de expertos del ACCM propone establecer cuatro “paquetes de medidas” (detección temprana, reanimación inmediata y sensible en el tiempo, estabilización con adecuado monitoreo y una continua medición de los procesos y correcciones de lo realizado) (Figura 1).¹⁷

El Instituto Nacional para la Salud y la Excelencia Clínica del Reino Unido (*National Institute for Health and Care Excellence, NICE*) no sugiere paquetes de medidas, pero enfatiza que, en determinado momento de la atención del *shock* séptico, deben intervenir profesionales entrenados (emergentólogos, intensivistas o internistas pediátricos con experiencia), sobre todo, si el paciente no responde al tratamiento en la primera hora.¹⁴ Uno de los principales motivos de fracaso en la atención del *shock* séptico es la derivación tardía a sitios de mayor complejidad

y/o la consulta con especialistas en el tema. Por eso, se sugiere agregar el paquete de referencia o derivación oportuna (*Figura 1*). Este, llamado “código sepsis”, se basa en la metodología de los equipos de respuesta rápida con entrenamiento en la atención de pacientes críticos, que facilita el rápido abordaje y la referencia oportuna a sitios de mayor complejidad.³⁶⁻³⁸

Es decir, basándose en las GPI desarrolladas entre los distintos actores del proceso de atención, se sugiere diseñar paquetes de medidas que garanticen la pesquisa de la entidad, optimicen un adecuado tratamiento de los niños con sospecha o confirmación de *shock* séptico y la referencia a otro servicio en caso de necesidad, lo que permite la evaluación de los procesos para una mejora continua.^{15,17} En la *Tabla 1*, se sintetizan, en forma comparativa, los principales aspectos incluidos en los paquetes de medidas.^{14,15,17}

PAQUETE DE RECONOCIMIENTO

La detección precoz del *shock* séptico es fundamental para desencadenar un tratamiento

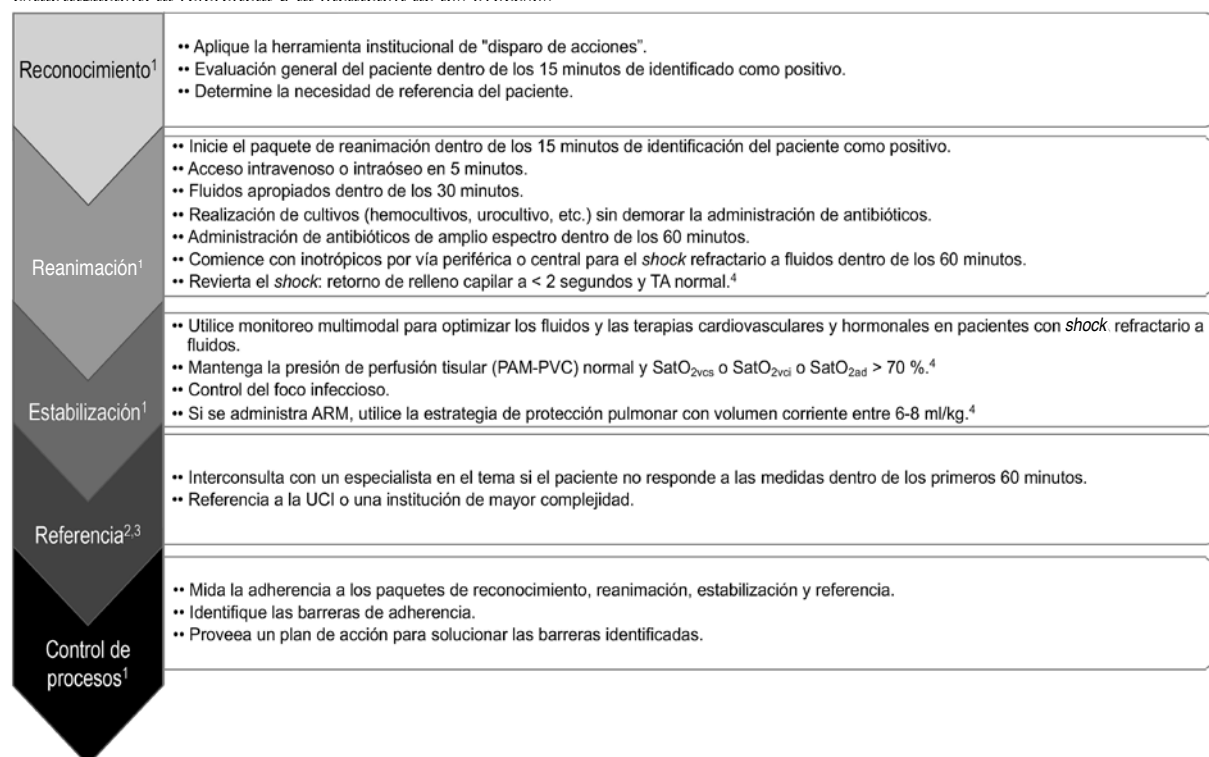
óptimo sensible al tiempo. Para ello, se necesitan criterios clínicos acordes a las definiciones actuales.

La terminología del *shock* séptico fue modificada y complejizada a lo largo de los años. En 1991, se establecieron las primeras definiciones basadas en paradigmas de esa época.³⁹ Aceptando sus limitaciones, en 2001, se realizó una nueva conferencia de consenso que aumentó los criterios diagnósticos.⁴⁰ Siguiendo esta línea, en 2005, se publicaron las conclusiones de la conferencia de consenso internacional sobre las definiciones de sepsis en pediatría.⁴¹

Sin embargo, diferentes trabajos señalaron que los pacientes fuera de las unidades de cuidados intensivos (UCI) experimentaban retrasos en la detección temprana y, por lo tanto, en su tratamiento y transferencia hacia ellas.⁴²⁻⁴⁵ Weiss y cols., observaron una adhesión moderada al uso de las definiciones del consenso en un estudio que abarcó a pacientes de 26 países.⁴⁶

Así, surge la necesidad de simplificar los criterios de detección de la sepsis.^{47,48} Las nuevas

FIGURA 1. Paquetes de medidas del *shock* séptico en pediatría y sus elementos para el reconocimiento, la reanimación, la estabilización, la referencia y la medición de los procesos



TA: tensión arterial; $\text{SatO}_{2\text{vcs}}$: saturación de oxígeno en vena cava superior; $\text{SatO}_{2\text{vcl}}$: saturación de oxígeno en vena cava inferior; $\text{SatO}_{2\text{ad}}$: saturación de oxígeno en aurícula derecha; ARM: asistencia respiratoria mecánica; PAM: presión arterial media; PVC: presión venosa central; UCI: unidades de cuidados intensivos.

¹ Paquetes de medidas sugeridas por el ACCM;¹⁷ • ² Proceso sugerido por el NICE;¹⁴ • ³ Extraído del “código sepsis”;³⁶⁻³⁸

⁴ Paquetes de medidas sugeridos por Han y cols.³⁵

definiciones sugieren solamente el uso de los términos “sepsis” y “shock séptico”.⁵ A diferencia de lo ocurrido en adultos, en pediatría, todavía no se publicaron nuevos criterios, aunque algunos autores han sugerido definir la sepsis como

una infección más taquicardia y taquipnea, y el shock séptico como una sepsis más signos de hipoperfusión.^{49,50}

Angus y cols., señalan que la utilización de criterios clínicos con puntos de corte

TABLA 1. Comparación de las principales medidas sugeridas en los consensos analizados

		Consensos publicados recientemente		
Medidas		Guías NICE ^a	Guías Campaña Sobrevivir a la Sepsis ^b	Guías ACCM ^c
Aspectos generales	Población	✓ Neonatos, niños, adultos (incluye obstétricas).	✓ Adultos.	✓ Neonatos y niños.
	Paquetes de medidas	✓ Sin sugerencias.	✓ Sugiere programas de mejoras del rendimiento institucional. ✓ Menciona paquetes, pero no los detalla.	✓ Sugiere los siguientes paquetes: ○ Reconocimiento ○ Reanimación ○ Estabilización ○ Performance o rendimiento institucional
Reconocimiento	Herramientas de detección	✓ <i>Pediatric Sepsis Six</i> . ^d	✓ Criterios clínicos (frecuencia cardíaca, frecuencia respiratoria, presión arterial, etc.) y monitoreos no invasivos o invasivos.	✓ <i>Septic Shock trigger/identification tool</i> . ^e
	Puntajes	✓ PEWS-POPS (no recomienda uno).	✓ No menciona.	✓ No menciona.
	Criterios clínicos	✓ Los divide en lo siguiente: ○ Alto riesgo ○ De moderado a alto riesgo	✓ Acorde a signos y síntomas.	✓ Acorde a signos y síntomas propuestos por PALS.
Reanimación	Estrategia	✓ Terapia temprana dirigida por metas (no las sugiere ni descarta).	✓ Terapia temprana según el perfil hemodinámico.	✓ Terapia temprana dirigida por metas.
	Fluidos	✓ Un bolo de 20 ml/kg inicial y luego control de aparición de rales/descenso del hígado hasta 40-60 ml/kg si se necesita.	✓ Un bolo de 30 ml/kg inicial y luego control del estado hemodinámico. ⁷	✓ Un bolo de 20 ml/kg inicial y luego control de aparición de rales/descenso del hígado hasta 40-60 ml/kg si se necesita.
	Drogas vasoactivas	✓ No recomienda específicamente una droga.	✓ Prioriza la noradrenalina.	✓ Prioriza la noradrenalina (<i>shock caliente</i>) y la adrenalina sobre la dopamina (<i>shock frío</i>). Avala el uso de la vía periférica.
	Monitoreo	✓ Monitoreo fisiológico (frecuencia cardíaca, frecuencia respiratoria, presión arterial, etc.) y del estado mental (Glasgow o Escala AVDN –alerta, voz, dolor, no responde–).	✓ Monitoreo fisiológico (frecuencia cardíaca, frecuencia respiratoria, presión arterial, etc.) y monitoreos no invasivos o invasivos.	✓ Monitoreo de los signos clínicos al inicio y luego multimodal.
Estabilización		✓ No la menciona.	✓ No la menciona.	✓ Monitoreo multimodal y metas por alcanzar. ✓ Sugiere erradicar el foco infeccioso y optimizar el tratamiento con antibióticos acorde al germen.
Referencia		✓ Consulta con un especialista entrenado para tomar decisiones en pacientes con sospecha de sepsis y criterios de alto riesgo. ✓ Sugiere la presencia de un personal entrenado si el paciente no responde al tratamiento inicial.	✓ No la menciona.	✓ No la menciona.
Control de procesos		✓ No lo menciona.	✓ No lo menciona.	✓ Sugiere medir la adherencia a los paquetes de detección, reanimación y estabilización. ✓ Sugiere identificar las barreras a la adhesión y proveer un plan acorde para mejorar la atención.

^a NICE: National Institute for Health and Care Excellence;¹⁴ • ^b Guías de la Campaña Sobrevivir a la Sepsis (Internacional);¹⁵ •

^c ACCM: American College of Critical Care Medicine;¹⁷ PALS: Pediatric Advance Life Support - American Heart Association, EE. UU.–; PEWS: Paediatric Early Warning Score (puntaje pediátrico de alarma temprana); POPS: Paediatric Observation Priority Score (puntaje pediátrico de prioridad de observación); • ^d Seis pasos de la sepsis pediátrica;⁶⁶ • ^e Herramienta de gatillo/ identificación del shock séptico.¹⁷

precisos y estrictos podría ser ineficiente al abordar entidades evolutivas, dinámicas y con límites imprecisos, como el *shock* séptico.⁵¹ Se debe tener en cuenta la aparición de signos y síntomas no suficientemente claros en la primera observación para detectarlo de manera temprana. La simplificación de los criterios de diagnóstico permitió una pronta identificación y mejor supervivencia en pacientes con *shock* séptico.^{18-20,30,52}

La fiebre, la taquicardia y la vasodilatación son comunes en niños con infecciones benignas.¹⁷ Al ser los signos y síntomas de la sepsis inespecíficos, el NICE recomienda preguntarse si puede tratarse de sepsis en situaciones como las siguientes: el niño se “siente muy mal”; la familia o sus cuidadores expresan preocupación; ocurren cambios de la conducta habitual, irritabilidad y/o llanto inapropiado; en consultas realizadas por medios electrónicos; en pacientes de riesgo (sobre todo, menores de 1 año y aquellos inmunocomprometidos –tratados con quimioterapia, corticoides o inmunosupresores y diabéticos, esplenectomizados y con enfermedad de células falciformes–).¹⁴ Inicialmente, puede no existir un compromiso hemodinámico, pero sí taquipnea por compromiso pulmonar, oliguria por compromiso renal sin hipoperfusión, etc.¹⁷ Esto podría aumentar el número de pacientes evaluados, pero su costo económico y en mortalidad resultaría menor que el no detectar una sepsis tempranamente.¹⁴

Si a lo anterior se agregan signos de hipoperfusión tisular (pulsos periféricos disminuidos o muy amplios, relleno capilar enlentecido → 2-3 segundos– o muy rápido –*flash* capilar–, extremidades frías, moteadas o calientes y vasodilatadas, disminución del ritmo diurético < 1 ml/kg/h–, alteraciones del sensorio-somnolencia, confusión, letargo, etc.), se debe pensar en un *shock* séptico con un riesgo de mortalidad mayor que la sepsis.^{14-17,30,52}

La hipotensión no es necesaria para el diagnóstico clínico de *shock* séptico, aunque su presencia en un niño con sospecha clínica de infección es confirmatoria.⁸

En el niño, hay una primera etapa de taquicardia sin hipotensión arterial (*shock* compensado). Cuando los mecanismos de compensación no sostienen una presión arterial normal, hay taquicardia e hipotensión arterial (*shock* descompensado).⁵³

Carcillo y cols. reportaron que, en niños con *shock* compensado, la mortalidad era del 5-7 %

vs. 30 % en el *shock* descompensado. Además, observaron que la mortalidad de los pacientes con taquicardia era de 3 % y ascendía al 4,4 % si, además, asociaban hipotensión arterial, 7,5 % con relleno capilar > 3 segundos y 27 % con relleno capilar prolongado asociado a hipotensión. Si estos parámetros eran normalizados en la atención, existía una reducción del 40 % en la mortalidad.⁵⁴

En los niños, el *shock* séptico se asocia, generalmente, con hipovolemia profunda con buena respuesta a la administración de fluidos.⁸ Aquellos que no responden presentan patrones hemodinámicos variables que necesitan ser identificados clínicamente. El más frecuente es un patrón de bajo gasto cardíaco y resistencia periférica alta (*shock* frío). Se expresa clínicamente como piel fría y moteada, relleno capilar lento, pulsos débiles por una pequeña diferencia entre la presión arterial sistólica y la diastólica, y, a veces, caída de la presión arterial, que puede llevar a una disfunción multiorgánica.

En un porcentaje menor, se presenta con gasto cardíaco alto y resistencia periférica baja (*shock* caliente). Se caracteriza por vasodilatación, piel caliente y enrojecida, pulsos saltones por diferencia elevada entre la presión arterial sistólica y la diastólica, y acortamiento en el tiempo de llenado capilar.⁵⁵

En los adolescentes, puede presentarse como el perfil hemodinámico de los adultos (vasodilatación por parálisis vasomotora). Cuando la función miocárdica está comprometida, el gasto cardíaco es mantenido a través de la dilatación ventricular y la taquicardia. La imposibilidad de llevar adelante dicha dilatación o de presentar taquicardia se ha asociado con un peor pronóstico.⁵⁶

Los modelos de presentación clínica del *shock* séptico se asocian a distintas entidades. En los niños con *shock* séptico adquirido en la comunidad, predominaría el *shock* frío, mientras que, en aquellos con *shock* séptico adquirido en los hospitales, sobre todo, en aquellos con infecciones asociadas al catéter venoso central, prevalecería el *shock* caliente.^{57,58}

A pesar de esta conceptualización histórica (frío/caliente), dos tercios de los niños pueden presentarse con perfiles hemodinámicos diferentes a lo señalado por el examen clínico.⁵⁹ Más aun, los pacientes pueden alternar de una presentación a la otra durante el tratamiento.⁵⁵

La determinación de marcadores de laboratorio (ácido láctico y troponina) no tienen la misma evidencia en el *shock* séptico pediátrico

que en el adulto. Las GPC revisadas aún no recomiendan su utilización en los niños.^{14,16,17}

El NICE señala que ningún signo o síntoma por sí solo es suficiente para hacer un diagnóstico de sepsis o predecir el resultado del paciente.¹⁴ Utilizados en forma aislada, pueden sobre- o subevaluar su gravedad.¹⁷ Además, existe amplia variación entre los umbrales informados por diferentes estudios para cualquier signo o síntoma.¹⁴

El *Pre Hospital Trauma Life Support* (PHTLS) proporciona rangos separados de frecuencia respiratoria para recién nacidos de hasta seis semanas y para bebés de entre siete semanas y un año de edad, y no proporciona rangos para adolescentes mayores de 16 años. La OMS solo proporciona rangos para niños de entre dos meses y cinco años de edad (Tabla 2).

El *Pediatric Advance Life support* (PALS) y el *European Pediatric Life Support* (EPLS) proporcionan múltiples rangos y aquellos para niños despiertos están tabulados. Asimismo,

proporcionan intervalos separados para bebés de hasta tres meses y para los de entre tres meses y dos años de edad.

El PHTLS proporciona rangos separados de frecuencia cardíaca para bebés de hasta seis semanas y para aquellos de entre siete semanas y un año de vida, y no proporciona rangos para adolescentes mayores de 16 años (Tabla 3).

El ACCM sugiere signos vitales y rangos de acuerdo con el PALS y la herramienta de gatillo/detección del shock séptico de la Academia Americana de Pediatría. Considera “de riesgo” valores de frecuencia cardíaca > 205 para niños de entre 0 y 3 meses de vida. Divide grupos etarios de 10 a 13 años y > 13 años. Los signos de riesgo son frecuencia cardíaca > 100 latidos por minuto en ambos grupos y la frecuencia respiratoria > 30 por minuto entre 10 y 13 años, y 16 en > 13 años (Tabla 4).

El monitoreo de múltiples variables o monitoreo multimodal (clínico, laboratorio,

TABLA 2. Umbrales normales de frecuencia respiratoria (en respiraciones por minuto) acordes a distintos programas

	<i>APLS/PHPLS</i>	<i>PALS</i>	<i>EPLS</i>	<i>PHTLS</i>	<i>ATLS</i>	<i>OMS</i>
Neonatos (< 1 mes)	30-40	30-60	30-40	30-50	< 60	---
0-1 años	30-40	30-60	30-40	20-30	< 60	< 50
1-2 años	25-35	24-40	26-34	20-30	< 40	< 40
2-3 años	25-30	24-40	24-30	20-30	< 40	< 40
3-4 años	25-30	24-40	24-30	20-30	< 35	< 40
4-5 años	25-30	22-34	24-30	20-30	< 35	< 40
5-6 años	20-25	22-34	20-24	20-30	< 35	---
6-12 años	20-25	18-30	20-24	(12-20)-30	< 30	---
12-13 años	15-20	18-30	12-20	(12-20)-30	< 30	---
13-18 años	15-20	12-16	12-20	12-20	< 30	---

APLS: *Advance Pediatric Life Support*; PHPLS: *Pre Hospital Pediatric Life Support*; PALS: *Pediatric Advance Life Support*; EPLS: *European Pediatric Life Support*; PHTLS: *Pre Hospital Trauma Life Support*; ATLS: *Advance Trauma Life Support*; OMS: Organización Mundial de la Salud.

TABLA 3. Umbrales normales de frecuencia cardíaca (en latidos por minuto) acordes a distintos programas

	<i>APLS/PHPLS</i>	<i>PALS</i>	<i>EPLS</i>	<i>PHTLS</i>	<i>OMS</i>
Neonatos (< 1 mes)	110-160	85-205	85-205	120-160	< 160
0-1 años	110-160	100-190	100-190	80-140	< 160
1-2 años	110-150	100-190	100-190	80-130	< 150
2-3 años	95-140	60-140	60-140	80-120	< 150
3-5 años	95-140	60-140	60-140	80-120	< 140
5-6 años	80-120	60-140	60-140	80-120	< 140
6-10 años	80-120	60-140	60-140	(60-80)-100	< 120
10-12 años	80-120	60-100	60-100	(60-80)-100	< 120
12-13 años	60-100	60-100	60-100	(60-80)-100	< 100
13-18 años	60-100	60-100	60-100	60-100	< 100

APLS: *Advance Pediatric Life Support*; PHPLS: *Pre Hospital Pediatric Life Support*; PALS: *Pediatric Advance Life Support*; EPLS: *European Pediatric Life Support*; PHTLS: *Pre Hospital Trauma Life Support*; OMS: Organización Mundial de la Salud.

invasivo, no invasivo, etc.) optimiza la determinación del estado hemodinámico subyacente.^{14-17,59}

EN RESUMEN

Todos los integrantes del equipo de salud en contacto con pacientes pediátricos deberían estar entrenados en los puntos básicos para la detección de la sepsis (Tabla 5).

En los servicios de emergencias o salas de internación, fuera de las UCI, donde se realiza, generalmente, el proceso de categorización rápida (triaje), se deberían utilizar herramientas que, al reconocer como “positivo” al paciente, dispararan acciones tendientes a su tratamiento (por ejemplo: *Paediatric Sepsis Six* –PSS– o seis pasos de la sepsis pediátrica, *Paediatric Early Warning Score* –PEWS–, *Paediatric Observation Priority Score* –POPS–, etc.).^{14,17,60-63}

Dos recientes trabajos adaptaron el puntaje de rápida evaluación secuencial de fallas de órganos (*quick Sequential Organ Failure Assessment*; qSOFA, por su siglas en inglés) sugerido por la *Sepsis-3* a valores pediátricos y lo compararon con otros

puntajes utilizados en UCI pediátricas. Aunque, en la evaluación secuencial de fallas de órganos pediátricos (*Pediatric Sequential Organ Failure Assessment*; pSOFA, por su siglas en inglés), mostró una excelente capacidad de discriminación para la mortalidad intrahospitalaria, los consensos aún no lo han recomendado^{5,64,65} y, posiblemente, no sea simple implementarlo en los servicios de urgencias.

En las UCI pediátricas, además de los criterios básicos, los hallazgos del monitoreo multimodal pueden contribuir a una mejor detección del estado hemodinámico.⁵⁹

El paquete inicial de reconocimiento debería contener lo siguiente:

- 1) Una herramienta de activación con criterios clínicos (lista de chequeo, PSS, etc.) e identificación de poblaciones de riesgo (inmunocomprometidos, trasplantados, etc.).
- 2) Una evaluación clínica dentro de los 15 minutos para cualquier paciente identificado como positivo por la herramienta de activación.
- 3) Una activación del tratamiento en los primeros 15 minutos.

TABLA 4. Signos de riesgo acordes a diferentes consensos

Guías NICE 2016 ¹⁴				Guías ACCM 2017 ¹⁷	
Frecuencia respiratoria (respiraciones por minuto)		Frecuencia cardíaca (latidos por minuto)		Frecuencia respiratoria (respiraciones por minuto)	Frecuencia cardíaca (latidos por minuto)
Alto riesgo	De moderado a alto riesgo	Alto riesgo	De moderado a alto riesgo		
< 1 año	> 60	50-59	> 160 o < 60	150-159	> 60
1-2 años	> 50	40-49	> 150 o < 60	140-149	> 40
3-4 años	> 40	30-39	> 140 o < 60	130-139	> 40
5 años	> 29	24-28	> 130 o < 60	120-129	> 40
6-7 años	> 27	24-27	> 120 o < 60	110-119	> 30
8-11 años	> 25	22-24	> 115 o < 60	105-114	> 30
≥ 12 años	> 25	21-24	> 130	91-130	> 16
					Véase la referencia
					> 190
					> 140
					> 140
					> 140
					> 140
					> 100

NICE: National Institute for Health and Care Excellence; ACCM: American College of Critical Care Medicine.

TABLA 5. Reconocimiento clínico del paciente con sepsis y shock séptico

Término	Variables
1. Sepsis	Infección + taquipnea + taquicardia (SIN signos de hipoperfusión) + cambios de la conducta o sensación de mal estado general.
2. Shock séptico	Infección + taquipnea + taquicardia (CON signos de hipoperfusión). ^a
3. Shock séptico compensado	Las variables del punto 2 + tensión arterial normal.
4. Shock séptico descompensado	Las variables del punto 2 + hipotensión arterial.

^a Signos de hipoperfusión: alteraciones de conciencia; pulsos periféricos disminuidos o muy amplios –“saltones”–; relleno capilar enlentecido –mayor de 2-3 segundos– o muy rápido –*flash*–; extremidades frías o moteadas; disminución del ritmo diurético: < 1 ml/kg/h.

En la *Figura 2*, se ejemplifican estas medidas según los “seis pasos de la sepsis pediátrica”.⁶⁶ Medir la adhesión servirá para evaluar el desempeño de los equipos institucionales.

CONCLUSIÓN

La sepsis y el *shock* séptico representan uno de los principales problemas para la salud pública

mundial. El trabajo en equipo y la utilización de paquetes de medidas diagnósticas y terapéuticas mejoran la gestión de la sepsis y miden el desempeño. Cada institución debería disponer de un paquete de medidas de “reconocimiento” con herramientas propias destinadas a identificar precozmente a niños en *shock*. ■

FIGURA 2. Seis pasos de la sepsis pediátrica (adaptado y traducido del UK Sepsis Trust Paediatric Group)

Reconocimiento de un niño/a de riesgo	
Si un niño/a tiene una infección sospechada o comprobada y tiene, al menos, 2 de los siguientes signos: • Temperatura corporal < 36 o $> 38,5$ °C • Taquicardia o taquipnea inadecuada para la edad (consulte criterios para la edad o guías PALS) • Alteración del estado mental (incluye somnolencia/irritabilidad/letargo/flacidez) • Perfusión periférica reducida/relleno capilar prolongado	
Utilice alto índice de sospecha para niños menores de 3 meses, con enfermedad crónica, reciente cirugía o inmunocomprometidos.	
PIENSE LO SIGUIENTE: ¿Podría este niño tener un SHOCK SÉPTICO? Solicite una interconsulta con un pediatra o emergentólogo pediátrico o intensivista pediátrico con experiencia.	
Si tiene alta certeza de sepsis, responda con los 6 pasos de la sepsis pediátrica: Alta certeza de NO tener sepsis o inseguridad	
Complete todos los pasos DENTRO de 1 h. Alta certeza de NO tener sepsis o inseguridad	
1. Dé oxígeno a alto flujo.	Hora Firma
2. Obtenga un acceso endovenoso/intraóseo y análisis de sangre.	Hora Firma
a. Cultivo de sangre. b. Glucemia (trate la hipoglucemia). c. Gases en sangre (+ recuento de GB y, si es posible, lactato y PCR).	
3. Dé antibióticos endovenosos/intraóseos.	Hora Firma
a. De antibióticos de amplio espectro acordes a las normativas locales.	
4. Considere la administración de fluidos.	Hora Firma
Objetivo: restaurar el volumen circulatorio y los parámetros fisiológicos normales. a. Aporte 20 ml/kg de solución fisiológica isotónica en 5-10 min y repita SI es necesario. b. Tenga precaución con la sobrecarga de fluidos: examine en busca de rales crepitaciones y hepatomegalia.	
5. Interconsulta con el pediatra o especialista pediátrico.	Hora Firma
6. Considere la administración de inotrópicos.	Hora Firma
Si los parámetros normales no fueron restaurados luego de haber administrado ≥ 40 ml/kg de fluidos, considere lo siguiente: a. Adrenalina o dopamina (<i>shock</i> frío), que puede ser administrada por vía endovenosa periférica o intraósea. b. Noradrenalina o dopamina (<i>shock</i> caliente), que puede ser administrada por vía endovenosa periférica o intraósea.	
Utilice el juicio clínico cuando evalúa a un niño. No todos los niños con sospecha de infección o infección probada tienen sepsis; sin embargo, la rápida identificación, iniciación de medidas sencillas y tratamientos oportunos que sigan el reconocimiento de la sepsis es la llave para mejorar los resultados.	

REFERENCIAS

- Watson RS, Carcillo JA, Linde-Zwirble W, et al. The epidemiology of severe sepsis in children in the United States. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003; 167(5):695-701.
- Hartman ME, Linde-Zwirble WT, Angus DC, Watson RS. Trends in the epidemiology of pediatric severe sepsis. *Pediatr Crit Care Med*. 2013; 14(7):686-93.
- Dombrovskiy VY, Martin AA, Sunderram J, Paz HL. Rapid increase in hospitalization and mortality rates for severe sepsis in the United States: A trend analysis from 1993 to 2003. *Crit Care Med*. 2007; 35(5):1244-50.
- Kissoon N, Uyeki TM. Sepsis and the Global Burden of Disease in Children. *JAMA Pediatr*. 2016; 170(2):107-8.
- Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016; 315(8):801-10.
- Seventieth World Health Assembly. Improving the prevention, diagnosis and clinical management of sepsis. 2017;70.7. [Consulta: 30 de noviembre de 2017]. Disponible en: http://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA70/A70_R7-en.pdf.
- Institute of Medicine. Clinical Practice Guidelines We Can Trust. Washington (DC): National Academy Press. 2011. [Consulta: 30 de noviembre de 2017]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK209538/?report=reader>.
- Carcillo JA, Fields AI, American College of Critical Care Medicine Task Force Committee Members. Clinical practice parameters for hemodynamic support of pediatric and neonatal patients in septic shock. *Crit Care Med*. 2002; 30(6):1365-78.
- Group of Emergency Medicine, Chinese Pediatric Society, Chinese Medical Association; Group of Pediatrics, Chinese Society of Emergency Medicine, Chinese Medical Association; Editorial Board of Chinese Journal of Pediatrics. Recommended protocol for diagnosis and treatment of septic shock in children. *Zhonghua Er Ke Za Zhi*. 2006; 44(08):596-8.
- Brierley J, Carcillo JA, Choong K, et al. Clinical practice parameters for hemodynamic support of pediatric and neonatal septic shock: 2007 update from the American College of Critical Care Medicine. *Crit Care Med*. 2009; 37(2):666-88.
- Khilnani P, Singhi S, Lodha R, et al. Pediatric Sepsis Guidelines: Summary for resource-limited countries. *Indian J Crit Care Med*. 2010; 14(1):41-52.
- Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock, 2012. *Intensive Care Med*. 2013; 39(2):165-228.
- Subspecialty Group of Emergency Medicine, the Society of Pediatrics, Chinese Medical Association; Subspecialty Group of Pediatrics, the Society of Emergency Medicine, Chinese Medical Association; Pediatric Emergency Medicine Physicians, Chinese Medical Doctor Association. Expert consensus for the diagnosis and management of septic shock (infectious shock) in children (2015). *Zhonghua Er Ke Za Zhi*. 2015; 53(8):576-80.
- National Institute for Health and Care Excellence. Sepsis: Recognition, Diagnosis and Early Management. Londres, 2016;51. [Consulta: 30 de noviembre de 2017]. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng51/resources/sepsis-recognition-diagnosis-and-early-management-pdf-1837508256709>.
- Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Intensive Care Med*. 2017; 43(3):304-77.
- De Carlos Vicente JC. ¿Debemos adoptar nuevas recomendaciones en el manejo actual de la sepsis? *Rev Esp Pediatr*. 2017; 73(Supl 1):23-7.
- Davis AL, Carcillo JA, Aneja RK, y et al. American College of Critical Care Medicine Clinical Practice Parameters for Hemodynamic Support of Pediatric and Neonatal Septic Shock. *Crit Care Med*. 2017; 45(6):1061-93.
- ARISE Investigators; ANZICS Clinical Group, Peake SL, et al. Goal-directed resuscitation for patients with early septic shock. *N Engl J Med*. 2014; 371(16):1496-506.
- ProCESS Investigators, Yealy DM, Kellum JA, et al. A randomized trial of protocol-based care for early septic shock. *N Engl J Med*. 2014; 370(18):1683-93.
- Mouncey PR, Osborn TM, Power GS, et al. Trial of early, goal directed resuscitation for septic shock. *N Engl J Med*. 2015; 372(14):1301-11.
- Han YY, Carcillo JA, Dragotta MA, et al. Early reversal of pediatric-neonatal septic shock by community physicians is associated with improved outcome. *Pediatrics*. 2003; 112(4):793-9.
- Ventura AM, Shieh HH, Bouso A, et al. Double-blind prospective randomized controlled trial of dopamine versus epinephrine as first-line vasoactive drugs in pediatric septic shock. *Crit Care Med*. 2015; 43(11):2292-302.
- De Oliveira CF, De Oliveira DS, Gottschald AF, et al. ACCM/PALS haemodynamic support guidelines for paediatric septic shock: An outcomes comparison with and without monitoring central venous oxygen saturation. *Intensive Care Med*. 2008; 34(6):1065-75.
- Balamuth F, Weiss SL, Fitzgerald JC, et al. Protocolized Treatment Is Associated With Decreased Organ Dysfunction in Pediatric Severe Sepsis. *Pediatr Crit Care Med*. 2016; 17(9):817-22.
- Cruz AT, Perry AM, Williams EA, et al. Implementation of goal-directed therapy for children with suspected sepsis in the emergency department. *Pediatrics*. 2011; 127(3):e758-66.
- Larsen GY, Mecham N, Greenberg R. An emergency department septic shock protocol and care guideline for children initiated at triage. *Pediatrics*. 2011; 127(6):e1585-92.
- Paul R, Neuman MI, Monuteaux MC, Melendez E. Adherence to PALS Sepsis Guidelines and Hospital Length of Stay. *Pediatrics*. 2012; 130(2):e273-80.
- Paul R, Melendez E, Stack A, et al. Improving adherence to PALS septic shock guidelines. *Pediatrics*. 2014; 133(5):e1358-66.
- Wills BA, Nguyen MD, Ha TL, et al. Comparison of three fluid solutions for resuscitation in dengue shock syndrome. *N Engl J Med*. 2005; 353(9):877-89.
- Maitland K, Kiguli S, Opoka RO, et al. FEAST Trial Group: Mortality after fluid bolus in African children with severe infection. *N Engl J Med*. 2011; 364(26):2483-95.
- Wip C, Napolitano L. Bundles to prevent ventilator-associated pneumonia: how valuable are they? *Curr Opin Infect Dis*. 2009; 22(2):159-66.
- Resar R, Pronovost P, Haraden C, et al. Using a bundle approach to improve ventilator care processes and reduce ventilator-associated pneumonia. *Jt Comm J Qual Patient Saf*. 2005; 31(5):243-8.
- Zilberberg MD, Shorr AF, Kollef MH. Implementing quality improvements in the intensive care unit: ventilator bundle as an example. *Crit Care Med*. 2009; 37(1):305-9.
- Tanner J, Padley W, Assadian O, et al. Do surgical care bundles reduce the risk of surgical site infections in patients undergoing colorectal surgery? A systematic review and cohort meta-analysis of 8,515 patients. *Surgery*. 2015; 158(1):66-77.
- Han YY, Carcillo JA, Espinosa V, Kissoon N. Quality

- improvement analysis of the global pediatric sepsis initiative registry simplified clinical bundle recommendations for industrialized developing and developed nations. *Pediatr Crit Care Med.* 2014; 15(Suppl 4):15-6.
36. Syzek T. Code Sepsis: recognize, resuscitate, and refer. The Sullivan Group. [Consulta: 30 de noviembre de 2017] Disponible en: <http://blog.thesullivangroup.com/code-sepsis-recognize-resuscitate-and-refer>
 37. Jones C, Currie Cuyoy M, Jackson T. Code Sepsis: Rapid Identification and Treatment of Severe Sepsis in Floor Patients. *J Hosp Med.* 2013; 8 (Suppl 2). [Consulta: 30 de noviembre de 2017]. Disponible en: <http://www.shmabstracts.com/abstract/code-sepsis-rapid-identification-and-treatment-of-severe-sepsis-in-floor-patients/>.
 38. García-López L, Grau-Cerrato S, de Frutos-Soto A, et al. Impacto de la implantación de un Código Sepsis intrahospitalario en la prescripción de antibióticos y los resultados clínicos en una unidad de cuidados intensivos. *Med Intensiva (Madr Internet).* 2017; 41(1):12-20.
 39. Bone RC, Balk RA, Cerra FB, et al. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference: definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Crit Care Med.* 1992; 20(6):864-74.
 40. Levy MM, Fink MP, Marshall JC, et al. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Intensive Care Med.* 2003; 29(4):530-8.
 41. Goldstein B, Giroir B, Randolph A; International Consensus Conference on Pediatric Sepsis. International pediatric sepsis consensus conference: definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics. *Pediatr Crit Care Med.* 2005; 6(1):2-8.
 42. Umscheid CA, Betesh J, VanZandbergen C, et al. Development, Implementation and Impact of an Automated Early Warning and Response System for Sepsis. *J Hosp Med.* 2015; 10(1):26-31.
 43. Whittaker SA, Mikkelsen ME, Gaieski DF, et al. Severe sepsis cohorts derived from claims-based strategies appear to be biased toward a more severely ill patient population. *Crit Care Med.* 2013; 41(4):945-53.
 44. Lundberg JS, Perl TM, Wiblin T, et al. Septic shock: An analysis of outcomes for patients with onset on hospital wards versus intensive care units. *Crit Care Med.* 1998; 26(6):1020-4.
 45. Sawyer AM, Deal EN, Labelle AJ, et al. Implementation of a real-time computerized sepsis alert in nonintensive care unit patients. *Crit Care Med.* 2011; 39(3):469-73.
 46. Weiss SL, Fitzgerald JC, Maffei FA, et al. Discordant identification of pediatric severe sepsis by research and clinical definitions in the SPROUT international point prevalence study. *Crit Care.* 2015; 19:325.
 47. Vincent JL, Opal SM, Marshall JC, Tracey KJ. Sepsis definitions: time for change. *Lancet.* 2013; 381(9868):774-5.
 48. Seymour CW, Liu VX, Iwashyna TJ, et al. Assessment of Clinical Criteria for Sepsis: For the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA.* 2016; 315(8):762-74.
 49. Carcillo J. Manejo del Shock Séptico. Jornadas Nacionales del Centenario de la Sociedad Argentina de Pediatría. Emergencias y Cuidados Críticos en Pediatría. 28-30 de abril de 2011. Buenos Aires, 2011. [Consulta: 30 de noviembre de 2017]. Disponible en: http://www.sap.org.ar/docs/congresos/2011/eccri/3_1/audio.html.
 50. Weiss SL, Deutschman CS. Are septic children really just "septic little adults"? *Intensive Care Med.* 2018; 44(3):392-4.
 51. Angus D, Seymour C, Coopersmith CM, et al. Framework for the Development and Interpretation of Different Sepsis Definitions and Clinical Criteria. *Crit Care Med.* 2016; 44(3):e113-21.
 52. Bang AT, Reddy HM, Deshmukh MD, et al. Neonatal and infant mortality in the ten years (1993 to 2003) of the Gadchiroli field trial: effect of home-based neonatal care. *J Perinatol.* 2005; 25(Suppl 1):S92-107.
 53. Kua J, Ong G, Ng KC. Physiologically-guided Balanced Resuscitation: An Evidence-based Approach for Acute Fluid Management in Paediatric Major Trauma. *Ann Acad Med Singapore.* 2014; 43(12):595-604.
 54. Carcillo J, Kuch B, Han YY, et al. Mortality and functional morbidity after use of PALS/APLS by community physicians. *Pediatrics.* 2009; 124(2):500-8.
 55. Ceneviva G, Paschall J, Maffei F, Carcillo JA. Hemodynamic support in fluid-refractory pediatric septic shock. *Pediatrics.* 1998; 102(2):e19.
 56. Parker MM, Shelhamer JH, Natanson C, et al. Serial cardiovascular variables in survivors and nonsurvivors of human septic shock: Heart rate as an early predictor of prognosis. *Crit Care Med.* 1987; 15(10):923-9.
 57. Brierley J, Peters MJ. Distinct Hemodynamic Patterns of Septic Shock at Presentation to Pediatric Intensive Care. *Pediatrics.* 2008; 122(4):752-9.
 58. Deep A, Goonasekera CD, Wang Y, Brierley J. Evolution of haemodynamics and outcome of fluid-refractory septic shock in children. *Intensive Care Med.* 2013; 39(9):1602-9.
 59. Ranjit S, Aram G, Kissoon N, et al. Multimodal monitoring for hemodynamic categorization and management of pediatric septic shock: A pilot observational study. *Pediatr Crit Care Med.* 2014; 15(15):e17-26.
 60. Beitler JR, Link N, Bails DB, et al. Reduction in hospital-wide mortality after implementation of a rapid response team: a long-term cohort study. *Crit Care.* 2011; 15(6):R269.
 61. Akre AM, Finkelstein M, Erickson M, et al. Sensitivity of the Pediatric Early Warning Score to Identify Patient Deterioration. *Pediatrics.* 2010; 125(4):e763-9.
 62. Sebat F, Musthafa A, Johnson D, et al. Effect of a rapid response system for patients in shock on time to treatment and mortality during 5 years. *Crit Care Med.* 2007; 35(11):2568-75.
 63. Oglesby KJ, Durham L, Welch J, Subbe CP. "Score to Door Time", a benchmarking tool for rapid response systems: a pilot multi-centre service evaluation. *Crit Care.* 2011; 15(4):R180.
 64. Matics T, Sanchez-Pinto LN. Adaptation and Validation of a Pediatric Sequential Organ Failure Assessment Score and Evaluation of the Sepsis-3. Definitions in Critically Ill Children. *JAMA Pediatrics.* 2017; 171(10):e172352.
 65. Schlapbach LJ, Straney L, Bellomo R, et al. Prognostic accuracy of age-adapted SOFA, SIRS, PELOD-2, and qSOFA for in-hospital mortality among children with suspected infection admitted to the intensive care unit. *Intensive Care Med.* 2018; 44(2):179-88.
 66. Tong J, Plunkett A, Daniels R. G218(P) The Paediatric sepsis 6 initiative. *Arch Dis Child.* 2014; 99(Suppl 1):A93.

Recommendations for the management of pediatric septic shock in the first hour (part I)

Guillermo Kohn Loncarica, M.D.^a, Ana Fustiñana, M.D.^a and Roberto Jabornisky, M.D.^b

ABSTRACT

In the past two years, different organizations have updated their clinical practice guidelines for hemodynamic support in pediatric septic shock. The studies conducted in adults have questioned the initial management of sepsis in accordance to protocols based on achieving various goals. However, the usefulness of these protocols in children has been demonstrated. The possibility of adhering to guidelines may vary depending on patients and facilities, so it is necessary to update the general aspects of initial care for children with sepsis. The proposal is to shift the paradigm from an "individual practice guideline," which is universal for all, to an "institutional practice guideline" and to assess the factors that should be improved at each facility. This manuscript is divided into two parts. The first part analyzes the bundles for the early detection of septic shock. Part two addresses treatment, stabilization, referral, and process analysis.

Key words: patient care bundles, septic shock, pediatrics, sepsis.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2019.eng.e14>

To cite: Kohn Loncarica G, Fustiñana A, Jabornisky R. Recommendations for the management of pediatric septic shock in the first hour (part I). *Arch Argent Pediatr* 2019;117(1):e14-e23.

- a. Emergency Department, Hospital "Prof. Dr. Juan P. Garrahan," Autonomous City of Buenos Aires.
- b. School of Medicine, Universidad Nacional del Nordeste, Corrientes, Argentina.

E-mail address:
Guillermo Kohn
Loncarica, M.D.:
gkohnloncarica@gmail.com

Funding:
None.

Conflict of interest:
None

Received: 11-18-2017
Accepted: 6-4-2018

GLOSSARY

CPG: clinical practice guideline.
ICU: intensive care unit.
IPG: institutional practice guideline.
SS: septic shock.

INTRODUCTION

Sepsis is one of the main causes of mortality in children worldwide; therefore, it is a top priority for the public health system.¹⁻⁴ It is caused by an inadequate immune response to an infection and is characterized by organ system failure, which is highly life-threatening.⁵

The 2017 World Health Assembly of the World Health Organization (WHO) approved Resolution 70.7,

which urged Governments worldwide to strengthen sepsis-related policies and processes and recommended to reinforce health workers training aimed at recognizing and effectively treating it.⁶

In this regard, national and international scientific societies and institutions have developed several clinical practice guidelines (CPGs) for the management of pediatric sepsis.⁷⁻¹⁷ These CPGs were based on the use of clinical goal-directed protocols and the early administration of time-sensitive treatment. In spite of the criticism of this strategy in adult studies, pediatric studies have demonstrated the importance of its implementation when dealing with this condition.¹⁸⁻²³

However, a "strict and similar" implementation of CPGs in all patients and at all facilities does not always yield the same results. Most likely, due to non-adherence to current concepts on process management without consulting those who make decisions together with the patient.²⁴⁻²⁷ Thus emerges the need to shift the paradigm of a universally applicable CPG, regardless of the context and aimed at making individual decisions. The new proposal is an approach based on the institutional processes of each facility that involves all health care actors.¹⁷

The objective of this study is to review the concepts of pediatric septic shock (SS) management as per the CPGs published in the past two years¹⁴⁻¹⁷ and to try and raise awareness among health care teams so as to develop institutional guidelines that include bundles aimed at improving the quality of care provided to children with sepsis.

Due to the extension and importance of this topic, we have opted to divide the study in two publications. Part one proposes to design “patient care bundles” and analyzes the septic shock early detection bundle. Part two addresses treatment, stabilization, optimal referral, and the assessment of pediatric SS care processes.

IMPORTANCE OF HAVING AND USING CLINICAL PRACTICE GUIDELINES FOR CHILDREN WITH SEPSIS

Patient care processes imply interaction among people; therefore, the implementation of improvements necessarily involves them.

The Surviving Sepsis Campaign [SSC]: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock recommends the implementation of changes in processes and bundle adherence.¹⁵ In addition, the American College of Critical Care Medicine (ACCM) points out the need to change from a pediatric SS care paradigm based on an individual CPG, focused on the treating physician, and for use in all settings to an institutional practice guideline (IPG) according to the facility’s capability.¹⁷

For the development of an IPG, the entire health care team should be involved (from the emergency department, hospitalization ward, critical care unit, pharmacy, laboratory, hemotherapy, as well as pre-hospital practitioners and primary health care providers, etc.) to coordinate on a diagnosis and time-sensitive treatment. An IPG should establish early detection points and design institutional mechanisms that may trigger an early and effective treatment, stabilization, eventual transfer to a different facility, and assessment of process compliance.^{17,25-28}

An example of such need for change is fluid administration. At tertiary care facilities, an insufficient fluid administration may result in a greater mortality and an extended length of stay for children with sepsis.^{21,24-27} However, primary and secondary care facilities (where there is no respiratory support, infusion pumps or hemodynamic monitoring), results may be different. Fluid administration in children with dengue in the first hour demonstrated a 100 % survival; however, in children with malaria or severe anemia, it may be harmful.^{29,30}

An obstacle in the implementation of CPGs is the scarce level of adherence in most hospital settings. Reaching 100 % adherence to

these interventions requires different human interactions, whose failure should be detected and corrected. Thus, once IPGs are established, diagnostic and therapeutic measures known as “patient care bundles” should be developed for a better approach and control of established processes.^{17,25-28}

The concept was introduced in 2001 by the Institute for Healthcare Improvement (IHI) to improve quality and minimize variations in critically-ill patient care. Patient care bundles include three to five evidence-based practices related to a health care process that should be performed collectively to achieve a synergistic result that improves care.³¹ With other nosological entities, their implementation has been effective as a strategy to improve results compared to regular care.³²⁻³⁴ In pediatrics, Han et al. observed that the implementation of bundles for the management of SS was associated with better outcomes.³⁵

The ACCM expert group proposes to establish four “bundles” (early detection; immediate, time-sensitive resuscitation; stabilization with adequate monitoring; and a continuous measurement of processes and corrections of what was done) (*Figure 1*).¹⁷

The National Institute for Health and Care Excellence (NICE) does not suggest bundles but underlines that, at a specific time of SS care, trained health care providers should intervene (emergency physicians, intensivists or pediatric hospitalists), especially if the patient is not responding to treatment in the first hour.¹⁴ One of the main reasons for SS care failure is the late referral to a facility with a higher level of care and/or for consultation with a specialist. For this reason, the suggestion is to include the timely referral or transfer bundle (*Figure 1*). This is called the “sepsis code” and is based on the rapid response team methodology, with teams trained in critically-ill patient care, which facilitates a fast approach and timely referral to facilities with a higher level of care.³⁶⁻³⁸

This means that, based on the IPGs developed among the different health care actors, bundles should be designed that would warrant SS screening, optimize an adequate treatment for children with suspected or confirmed SS, and decide on referral to a different facility, if necessary, and this would allow to assess processes for continuous improvement.^{15,17} *Table 1* shows a comparison of the main aspects included in each bundle.^{14,15,17}

RECOGNITION BUNDLE

Early detection of SS is critical to establish an optimal, time-sensitive treatment. To this end, it is necessary to have clinical criteria adequate to current definitions.

The terminology of SS has been modified and made more complex over the years. In 1991, the first definitions were made based on the paradigms of that time.³⁹ Recognizing its limitations, in 2001, a new consensus conference was held, which expanded diagnostic criteria.⁴⁰ In this line, in 2005, the conclusions of the International Consensus Conference on Pediatric Sepsis were published.⁴¹

However, different studies have pointed out that patients outside the intensive care unit (ICU) experienced delays in early detection and, therefore, in their treatment and referral to the ICU.⁴²⁻⁴⁵ Weiss et al. observed a moderate adherence to the consensus definitions in a study carried out in 26 countries.⁴⁶

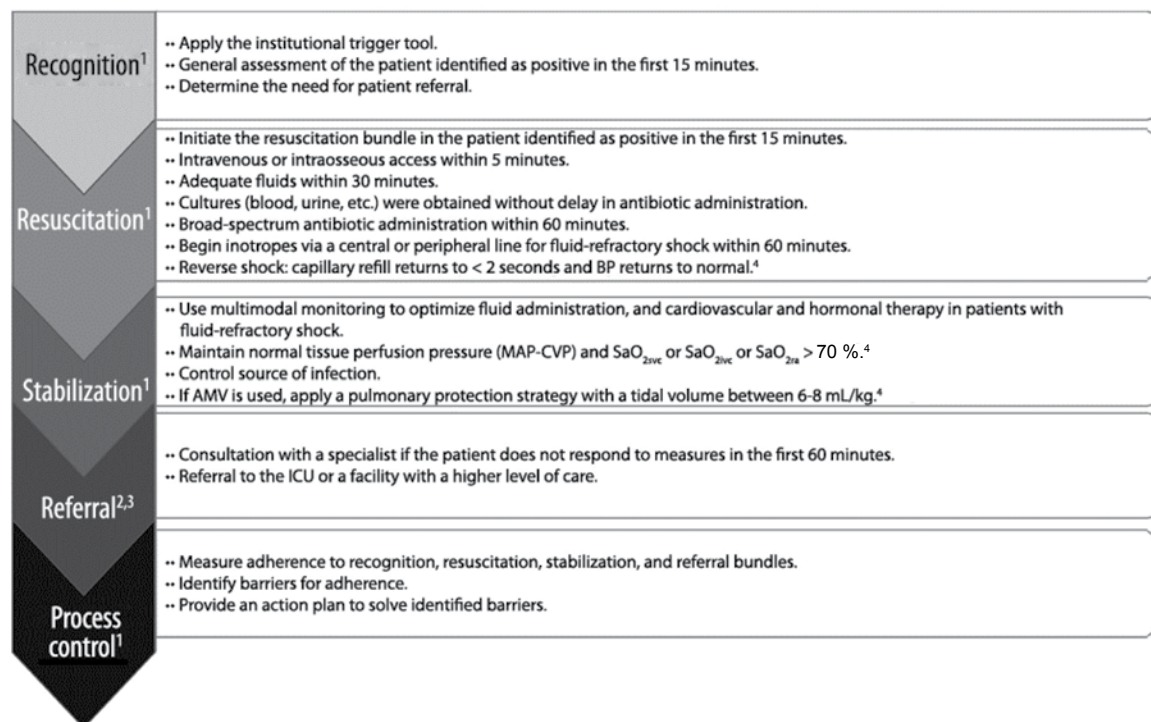
Therefore, there is a need to simplify sepsis detection criteria.^{47,48} The new definitions only suggest the use of the terms “sepsis” and “septic

shock.”⁵ Unlike what has been observed in adults, new criteria for children have not been published yet, although some authors have suggested to define sepsis as an infection plus tachycardia and tachypnea, and SS as sepsis accompanied by hypoperfusion.^{49,50}

Angus et al. pointed out that the use of clinical criteria with accurate and strict cutoff points may not be effective when dealing with evolving, dynamic entities with inaccurate limits, such as SS.⁵¹ The development of signs and symptoms that are not sufficiently clear should be considered in the first examination for an early detection. The simplification of diagnostic criteria allowed a prompt identification and a better survival of patients with SS.^{18-20,30,52}

Fever, tachycardia, and vasodilation are common in children with benign infections.¹⁷ Since these are non-specific signs and symptoms of sepsis, the NICE recommends to ask whether it may be sepsis in situations such as the following: a child who “feels very sick;” concern among family members or caregivers; a child shows changes in his/her regular behavior, is

FIGURE 1. Pediatric septic shock bundles and elements for recognition, resuscitation, stabilization, referral, and process control



BP: blood pressure; $\text{SaO}_{2\text{svc}}$: oxygen saturation in the superior vena cava; $\text{SaO}_{2\text{ivc}}$: oxygen saturation in the inferior vena cava; $\text{SaO}_{2\text{ra}}$: oxygen saturation in the right atrium; AMV: assisted mechanical ventilation; MAP: mean arterial pressure; CVP: central venous pressure; ICU: intensive care unit.

¹ Bundles suggested by the ACCM;¹⁷ • ² Process suggested by the NICE;¹⁴ • ³ Obtained from the “sepsis code”;³⁶⁻³⁸

⁴ Bundles suggested by Han et al.³⁵

irritable and/or cries inconsolably; consultations made by electronic means; and patients at risk (especially, infants and immunocompromised patients —receiving chemotherapy, corticosteroids or immunosuppressors, with diabetes, splenectomized, and with sickle-cell disease—).¹⁴ Initially, hemodynamic involvement

may not be observed but tachypnea due to pulmonary involvement, oliguria due to renal involvement without hypoperfusion, etc. may be observed.¹⁷ This may increase the number of assessed patients, but the associated expenses and mortality would be lower than not detecting sepsis in an early manner.¹⁴

TABLE 1. Comparison of the main measures suggested by analyzed consensuses

		Recently published consensuses		
Measures		NICE guidelines ^a	Surviving Sepsis Campaign guidelines ^b	ACCM guidelines ^c
General aspects	Population	✓ Neonates, children, adults (including obstetric patients).	✓ Adults.	✓ Neonates and children.
	Bundles	✓ No suggestions.	✓ Suggest institutional performance improvement programs. ✓ Mention bundles but do not provide details.	✓ Suggest the following bundles: ○ Recognition ○ Resuscitation ○ Stabilization ○ Institutional performance
Recognition	Detection tools	✓ Paediatric Sepsis Six. ^d	✓ Clinical criteria (heart rate, respiratory rate, blood pressure, etc.) and invasive or non-invasive monitoring.	✓ Septic shock trigger/identification tool. ^e
	Scores	✓ PEWS-POPS (do not recommend one).	✓ Not mentioned.	✓ Not mentioned.
	Clinical criteria	✓ They are divided into: ○ High risk ○ Moderate to high risk	✓ Based on signs and symptoms.	✓ Based on signs and symptoms proposed by the PALS.
Resuscitation	Strategy	✓ Goal-directed early therapy (not suggested or ruled out).	✓ Early therapy based on the hemodynamic profile.	✓ Goal-directed early therapy.
	Fluids	✓ An initial 20 mL/kg bolus followed by control for rales/liver ptosis up to 40-60 mL/kg, if necessary.	✓ An initial 30 mL/kg bolus followed by control for hemodynamic status.	✓ An initial 20 mL/kg bolus followed by control for rales/liver ptosis up to 40-60 mL/kg, if necessary.
	Vasoactive drugs	✓ Do not specifically recommend a drug.	✓ Prioritize noradrenaline.	✓ Prioritize noradrenaline (warm shock) and adrenaline over dopamine (cold shock). Support the use of a peripheral line.
	Monitoring	✓ Vital sign (heart rate, respiratory rate, blood pressure, etc.) and mental status (Glasgow or AVPU scale [alert, voice, pain, unresponsive]) monitoring.	✓ Vital sign monitoring (heart rate, respiratory rate, blood pressure, etc.) and invasive or non-invasive monitoring.	✓ Baseline clinical sign monitoring followed by multimodal monitoring.
Stabilization		✓ Not mentioned.	✓ Not mentioned.	✓ Multimodal monitoring and goals. ✓ Suggest the eradication of the source of infection and optimization of antibiotic therapy depending on the microorganism.
Referral		✓ Consultation with a specialist trained on making decisions in patients suspected of sepsis and with high risk criteria. ✓ Suggest the presence of trained staff if the patient does not respond to the initial treatment.	✓ Not mentioned.	✓ Not mentioned.
Process control		✓ Not mentioned.	✓ Not mentioned.	✓ Suggest to measure adherence to detection, resuscitation, and stabilization bundles. ✓ Suggest to identify barriers for adherence and provide an adequate plan to improve care.

^a NICE: National Institute for Health and Care Excellence;¹⁴ • ^b Surviving Sepsis Campaign guidelines (International);¹⁵ •

^c ACCM: American College of Critical Care Medicine;¹⁷ PALS: Pediatric Advanced Life Support—American Heart Association, USA—; PEWS: Paediatric Early Warning Score; POPS: Paediatric Observation Priority Score; • ^d Paediatric Sepsis Six;⁶⁶ •

^e Septic shock trigger/identification tool.¹⁷

If the foregoing is accompanied by tissue hypoperfusion (diminished or very far apart peripheral pulses, slowed down capillary refill → 2-3 seconds– or flash capillary refill, cold, mottled or warm and vasodilated limbs, reduced urine output < 1 mL/kg/h–, altered sensorium/somnolence, confusion, lethargy, etc.), SS should be considered with a greater mortality risk than sepsis.^{14-17,30,52}

Hypotension is not necessary for the clinical diagnosis of SS, although its presence in a child with suspected infection is confirmatory.⁸

Children experience an initial stage of tachycardia without arterial hypotension (compensated shock). When compensation mechanisms are not enough to maintain a normal blood pressure, tachycardia and arterial hypotension occur (decompensated shock).⁵³

Carcillo et al. reported that mortality was 5-7 % among children with compensated shock versus 30 % among those with decompensated shock. In addition, mortality in patients with tachycardia was 3 % and increased to 4.4 % if it was also associated with arterial hypotension, to 7.5 % if associated with capillary refill > 3 seconds, and to 27 % if associated with hypotension-related prolonged capillary refill. If these parameters were stabilized during the consultation, mortality reduced by 40 %.⁵⁴

In children, SS is generally associated with profound hypovolemia and a good response to fluid administration.⁸ Non-responsive children have variable hemodynamic patterns that need to be clinically identified. The most common pattern includes a low cardiac output and high peripheral resistance (cold shock). Its clinical manifestations include cold, mottled skin, slow capillary refill, weak pulses due to a small difference between systolic and diastolic blood pressure and, sometimes, a drop in blood pressure, which may lead to multiple organ dysfunction.

A smaller percentage of patients have high cardiac output and low peripheral resistance (warm shock). It is characterized by vasodilation, warm, red skin, bounding pulses due to a high difference between systolic and diastolic blood pressure, and shortened capillary refill time.⁵⁵

In adolescents, it may present with a similar hemodynamic pattern as in adults (vasodilation due to vasomotor paralysis). If myocardial function is compromised, cardiac output is maintained through ventricular dilatation and tachycardia. The impossibility of maintaining ventricular dilatation or the presence of

tachycardia have been associated with a worse outcome.⁵⁶

SS clinical presentation models are associated with different entities. In children with community-acquired SS, cold shock would predominate, whereas in those with hospital-acquired SS, especially patients with central venous catheter-associated infections, warm shock would prevail.^{57,58}

In spite of such historical representation (cold/warm), two-thirds of children may have hemodynamic profiles that differ from clinical examination signs.⁵⁹ Moreover, patients may shift from one clinical presentation to the other during treatment.⁵⁵

Laboratory markers (lactic acid and troponin) do not provide the same evidence in pediatric SS compared to adult SS. The reviewed CPGs do not yet recommend their use in children.^{14,16,17}

The NICE has pointed out that no sign or symptom itself is enough to diagnose sepsis or predict the patient's outcome.¹⁴ On their own, they may over- or undervalue severity.¹⁷ In addition, there is a wide variation between the thresholds reported in different studies for any sign or symptom.¹⁴

The Pre-Hospital Trauma Life Support (PHTLS) provides separate respiratory rates ranges for neonates up to 6 weeks, and for infants between 7 weeks and 1 year of age, but it does not establish ranges for adolescents over 16 years old. The WHO only provides respiratory rate ranges for children between 2 months to 5 years old (*Table 2*).

The Pediatric Advanced Life support (PALS) and the European Pediatric Life Support (EPLS) provide multiple ranges —ranges for awake children are tabulated. Likewise, they provide separate ranges for infants up to 3 months, and for those between 3 months and 2 years of age.

The PHTLS provides separate heart rate ranges for neonates up to 6 weeks, and for infants between 7 weeks and 1 year of age, but it does not establish ranges for adolescents over 16 years old (*Table 3*).

The ACCM suggests vital signs and ranges according to the PALS and the American Academy of Pediatrics' SS trigger/identification tool. It considers a heart rate > 205 to be "at risk" for neonates between 0 and 3 months old. It divides age groups into 10-13 years old and older than 13 years old. The signs of risk are heart rate > 100 beats per minute in both groups and respiratory rate > 30 per minute for children between 10 and 13 years old and 16 for

children older than 13 years (*Table 4*).

Multiple variable monitoring or multimodal monitoring (clinical, laboratory, invasive, non-invasive, etc.) enhances the determination of the underlying hemodynamic status.^{14-17,59}

IN SUMMARY

All members of the health care team in contact with pediatric patients should be trained on the basic points for the detection of sepsis (*Table 5*).

At the emergency department or the

TABLE 2. Normal respiratory rate (breaths per minute) thresholds by program

	APLS/PHPLS	PALS	EPLS	PHTLS	ATLS	WHO
Neonates (< 1 month old)	30-40	30-60	30-40	30-50	< 60	---
0-1 year old	30-40	30-60	30-40	20-30	< 60	< 50
1-2 years old	25-35	24-40	26-34	20-30	< 40	< 40
2-3 years old	25-30	24-40	24-30	20-30	< 40	< 40
3-4 years old	25-30	24-40	24-30	20-30	< 35	< 40
4-5 years old	25-30	22-34	24-30	20-30	< 35	< 40
5-6 years old	20-25	22-34	20-24	20-30	< 35	---
6-12 years old	20-25	18-30	20-24	(12-20)-30	< 30	---
12-13 years old	15-20	18-30	12-20	(12-20)-30	< 30	---
13-18 years old	15-20	12-16	12-20	12-20	< 30	---

APLS: Advanced Pediatric Life Support; PHPLS: Pre-Hospital Pediatric Life Support; PALS: Pediatric Advanced Life Support; EPLS: European Pediatric Life Support; PHTLS: Pre-Hospital Trauma Life Support; ATLS: Advanced Trauma Life Support; WHO: World Health Organization.

TABLE 3. Normal heart rate (beats per minute) thresholds by program

	APLS/PHPLS	PALS	EPLS	PHTLS	WHO
Neonates (< 1 month old)	110-160	85-205	85-205	120-160	< 160
0-1 year old	110-160	100-190	100-190	80-140	< 160
1-2 years old	110-150	100-190	100-190	80-130	< 150
2-3 years old	95-140	60-140	60-140	80-120	< 150
3-5 years old	95-140	60-140	60-140	80-120	< 140
5-6 years old	80-120	60-140	60-140	80-120	< 140
6-10 years old	80-120	60-140	60-140	(60-80)-100	< 120
10-12 years old	80-120	60-100	60-100	(60-80)-100	< 120
12-13 years old	60-100	60-100	60-100	(60-80)-100	< 100
13-18 years old	60-100	60-100	60-100	60-100	< 100

APLS: Advanced Pediatric Life Support; PHPLS: Pre-Hospital Pediatric Life Support; PALS: Pediatric Advanced Life Support; EPLS: European Pediatric Life Support; PHTLS: Pre-Hospital Trauma Life Support; WHO: World Health Organization.

TABLE 4. Risk signs according to different consensuses

	2016 NICE guidelines ¹⁴				2017 ACCM guidelines ¹⁷	
	Respiratory rate (breaths per minute)		Heart rate (beats per minute)		Respiratory rate (breaths per minute)	Heart rate (beats per minute)
	High risk	Moderate to high risk	High risk	Moderate to high risk		
< 1 year old	> 60	50-59	> 160 or < 60	150-159	> 60	See reference
1-2 years old	> 50	40-49	> 150 or < 60	140-149	> 40	> 190
3-4 years old	> 40	30-39	> 140 or < 60	130-139	> 40	> 140
5 years old	> 29	24-28	> 130 or < 60	120-129	> 40	> 140
6-7 years old	> 27	24-27	> 120 or < 60	110-119	> 30	> 140
8-11 years old	> 25	22-24	> 115 or < 60	105-114	> 30	> 140
≥ 12 years old	> 25	21-24	> 130	91-130	> 16	> 100

NICE: National Institute for Health and Care Excellence; ACCM: American College of Critical Care Medicine.

TABLE 5. Clinical recognition of patients with sepsis and septic shock

Term	Outcome measures
1. Sepsis	Infection + tachypnea + tachycardia (WITHOUT signs of hypoperfusion) + behavioral changes or malaise.
2. Septic shock	Infection + tachypnea + tachycardia (WITH signs of hypoperfusion). ^a
3. Compensated septic shock	Term 2 + normal blood pressure.
4. Decompensated septic shock	Term 2 + arterial hypotension.

^a Signs of hypoperfusion: altered state of consciousness; diminished or very far apart –bounding– peripheral pulses; slowed down capillary refill → 2-3 seconds– or flash capillary refill; cold or mottled limbs; reduced urine output: < 1 mL/kg/h.

FIGURE 2. Paediatric Sepsis Six (adapted from the UK Sepsis Trust Paediatric Group)

Recognition of a child at risk
If a child has suspected or proven infection and at least 2 of the following signs:

- Core body temperature < 36 or > 38.5 °C
- Inappropriate tachycardia or tachypnea for age (see age criteria or PALS guidelines)
- Altered mental status (including somnolence/irritability/lethargy/floppiness)
- Reduced peripheral perfusion/prolonged capillary refill

Apply a high suspicion index for infants younger than 3 months, children with chronic disease, recent surgery or immunocompromised.

THINK:
 Could this child have SEPTIC SHOCK?
 Request a consultation with an experienced pediatrician or pediatric emergency physician or pediatric intensivist

Signature _____

If you are highly certain that it is sepsis, respond with Paediatric Sepsis Six:

Time _____ Signature _____

Highly certain that it is NOT sepsis or unsure

Complete all steps WITHIN 1 hour

Time _____ Signature _____

1. Give high flow oxygen. Time _____ Signature _____

2. Obtain intravenous/intraosseous access and take blood tests. Time _____ Signature _____

a. Blood culture.
 b. Blood glucose (treat low blood glucose).
 c. Blood gas (+ WBC count and, if possible, lactate and CRP).

3. Give intravenous/intraosseous antibiotics. Time _____ Signature _____

a. Give broad-spectrum antibiotics as per local regulations.

4. Consider fluid administration. Time _____ Signature _____

Objective: restore normal circulating volume and physiological parameters.
 a. Provide 20 mL/kg isotonic saline over 5-10 min and repeat IF necessary.
 b. Be cautious with fluid overload: examine for rales, crepitations, and hepatomegaly.

5. Consultation with pediatrician or pediatric specialist. Time _____ Signature _____

6. Consider inotrope administration. Time _____ Signature _____

If normal parameters are not restored after the administration of ≥ 40 mL/kg of fluids, consider the following:
 a. Adrenaline or dopamine (cold shock) may be given via peripheral intravenous or intraosseous access.
 b. Noradrenaline or dopamine (warm shock) may be given via peripheral intravenous or intraosseous access.

Use your clinical judgment when assessing a child.
 Not all children with suspected or proven infection have sepsis; however, a rapid identification and the initiation of simple measures and timely treatments according to sepsis recognition are key to improve outcomes.

Review in the next hour.

NO sepsis. Time _____ Signature _____

Unsure. Time _____ Signature _____

Sepsis
 Start the Paediatric Sepsis Six.

Unsure. Time _____ Signature _____

Review in the next hour.

NO sepsis. Time _____ Signature _____

Sepsis
 Start the Paediatric Sepsis Six.

Unsure. Time _____ Signature _____

Review in the next hour.

NO sepsis. Time _____ Signature _____

Sepsis
 Start the Paediatric Sepsis Six.

Unsure. Time _____ Signature _____

PALS: Pediatric Advanced Life support; WBCs: white blood cells; CRP: C-reactive protein.

hospitalization unit, outside the ICU, where the triage usually takes place, tools that trigger treatment-related actions once a patient is recognized as “positive” should be implemented (e.g., Paediatric Sepsis Six [PSS], Paediatric Early Warning Score [PEWS], Paediatric Observation Priority Score [POPS], etc.).^{14,17,60-63}

Two recent studies adapted the quick Sequential Organ Failure Assessment (qSOFA) score, suggested by Sepsis-3, to pediatric values and compared it with other scores used at pediatric ICUs (PICUs). Although the Pediatric Sequential Organ Failure Assessment (pSOFA) showed an excellent intrahospital mortality discrimination capacity, consensus does not recommend it yet^{5,64,65} and, most likely, it may not be easily implemented at the emergency department.

At the PICU, in addition to basic criteria, multimodal monitoring findings may help for a better determination of hemodynamic status.⁵⁹

The initial recognition bundle should include the following:

- 1) A trigger tool to identify clinical criteria (checklist, PSS, etc.) and populations at risk (immunocompromised and transplant patients, etc.).
- 2) A clinical assessment within 15 minutes for any patient identified as positive by the trigger tool.
- 3) Treatment trigger in the first 15 minutes.

Figure 2 describes an example of these measures according to the Paediatric Sepsis Six.⁶⁶ Measuring adherence will help to assess the performance of institutional teams.

CONCLUSION

Sepsis and SS are one of the main public health problems worldwide. Teamwork and the use of diagnostic and therapeutic bundles improve the management of sepsis and help to measure performance. Each facility should have a “recognition” bundle with their own tools to identify children with septic shock in an early manner. ■

REFERENCES

1. Watson RS, Carcillo JA, Linde-Zwirble W, et al. The epidemiology of severe sepsis in children in the United States. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003; 167(5):695-701.
2. Hartman ME, Linde-Zwirble WT, Angus DC, Watson RS. Trends in the epidemiology of pediatric severe sepsis. *Pediatr Crit Care Med*. 2013; 14(7):686-93.
3. Dombrovskiy VY, Martin AA, Sunderram J, Paz HL. Rapid increase in hospitalization and mortality rates for severe sepsis in the United States: A trend analysis from 1993 to 2003. *Crit Care Med*. 2007; 35(5):1244-50.
4. Kissoon N, Uyeki TM. Sepsis and the Global Burden of Disease in Children. *JAMA Pediatr*. 2016; 170(2):107-8.
5. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016; 315(8):801-10.
6. Seventieth World Health Assembly. Improving the prevention, diagnosis and clinical management of sepsis. 2017; 70.7. [Accessed on: November 30th, 2017]. Available at: http://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA70/A70_R7-en.pdf.
7. Institute of Medicine. Clinical Practice Guidelines We Can Trust. Washington (DC): National Academy Press. 2011. [Accessed on: November 30th, 2017]. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK209538/?report=reader>.
8. Carcillo JA, Fields AI, American College of Critical Care Medicine Task Force Committee Members. Clinical practice parameters for hemodynamic support of pediatric and neonatal patients in septic shock. *Crit Care Med*. 2002; 30(6):1365-78.
9. Group of Emergency Medicine, Chinese Pediatric Society, Chinese Medical Association; Group of Pediatrics, Chinese Society of Emergency Medicine, Chinese Medical Association; Editorial Board of Chinese Journal of Pediatrics. Recommended protocol for diagnosis and treatment of septic shock in children. *Zhonghua Er Ke Za Zhi*. 2006; 44(08):596-8.
10. Brierley J, Carcillo JA, Choong K, et al. Clinical practice parameters for hemodynamic support of pediatric and neonatal septic shock: 2007 update from the American College of Critical Care Medicine. *Crit Care Med*. 2009; 37(2):666-88.
11. Khilnani P, Singhi S, Lodha R, et al. Pediatric Sepsis Guidelines: Summary for resource-limited countries. *Indian J Crit Care Med*. 2010; 14(1):41-52.
12. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock, 2012. *Intensive Care Med*. 2013; 39(2):165-228.
13. Subspecialty Group of Emergency Medicine, the Society of Pediatrics, Chinese Medical Association; Subspecialty Group of Pediatrics, the Society of Emergency Medicine, Chinese Medical Association; Pediatric Emergency Medicine Physicians, Chinese Medical Doctor Association. Expert consensus for the diagnosis and management of septic shock (infectious shock) in children (2015). *Zhonghua Er Ke Za Zhi*. 2015; 53(8):576-80.
14. National Institute for Health and Care Excellence. Sepsis: Recognition, Diagnosis and Early Management. London, 2016;51. [Accessed on: November 30th, 2017]. Available at: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng51/resources/sepsis-recognition-diagnosis-and-early-management-pdf-1837508256709>.
15. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Intensive Care Med*. 2017; 43(3):304-77.
16. De Carlos Vicente JC. ¿Debemos adoptar nuevas recomendaciones en el manejo actual de la sepsis? *Rev Esp Pediatr*. 2017; 73(Supl 1):23-7.
17. Davis AL, Carcillo JA, Aneja RK, y et al. American College of Critical Care Medicine Clinical Practice Parameters for Hemodynamic Support of Pediatric and Neonatal Septic Shock. *Crit Care Med*. 2017; 45(6):1061-93.
18. ARISE Investigators; ANZICS Clinical Group, Peake SL, et al. Goal-directed resuscitation for patients with early septic shock. *N Engl J Med*. 2014; 371(16):1496-506.
19. ProCESS Investigators, Yealy DM, Kellum JA, et al. A ran-

- domized trial of protocol-based care for early septic shock. *N Engl J Med*. 2014; 370(18):1683-93.
20. Mouncey PR, Osborn TM, Power GS, et al. Trial of early, goal directed resuscitation for septic shock. *N Engl J Med*. 2015; 372(14):1301-11.
 21. Han YY, Carcillo JA, Dragotta MA, et al. Early reversal of pediatric-neonatal septic shock by community physicians is associated with improved outcome. *Pediatrics*. 2003; 112(4):793-9.
 22. Ventura AM, Shieh HH, Bousso A, et al. Double-blind prospective randomized controlled trial of dopamine versus epinephrine as first-line vasoactive drugs in pediatric septic shock. *Crit Care Med*. 2015; 43(11):2292-302.
 23. DeOliveira CF, DeOliveira DS, Gottschald AF, et al. ACCM/ PALS haemodynamic support guidelines for paediatric septic shock: An outcomes comparison with and without monitoring central venous oxygen saturation. *Intensive Care Med*. 2008; 34(6):1065-75.
 24. Balamuth F, Weiss SL, Fitzgerald JC, et al. Protocolized Treatment Is Associated With Decreased Organ Dysfunction in Pediatric Severe Sepsis. *Pediatr Crit Care Med*. 2016; 17(9):817-22.
 25. Cruz AT, Perry AM, Williams EA, et al. Implementation of goal-directed therapy for children with suspected sepsis in the emergency department. *Pediatrics*. 2011; 127(3):e758-66.
 26. Larsen GY, Mecham N, Greenberg R. An emergency department septic shock protocol and care guideline for children initiated at triage. *Pediatrics*. 2011; 127(6):e1585-92.
 27. Paul R, Neuman MI, Monuteaux MC, Melendez E. Adherence to PALS Sepsis Guidelines and Hospital Length of Stay. *Pediatrics*. 2012; 130(2):e273-80.
 28. Paul R, Melendez E, Stack A, et al. Improving adherence to PALS septic shock guidelines. *Pediatrics*. 2014; 133(5):e1358-66.
 29. Wills BA, Nguyen MD, Ha TL, et al. Comparison of three fluid solutions for resuscitation in dengue shock syndrome. *N Engl J Med*. 2005; 353(9):877-89.
 30. Maitland K, Kiguli S, Opoka RO, et al. FEAST Trial Group: Mortality after fluid bolus in African children with severe infection. *N Engl J Med*. 2011; 364(26):2483-95.
 31. Wip C, Napolitano L. Bundles to prevent ventilator-associated pneumonia: how valuable are they? *Curr Opin Infect Dis*. 2009; 22(2):159-66.
 32. Resar R, Pronovost P, Haraden C, et al. Using a bundle approach to improve ventilator care processes and reduce ventilator-associated pneumonia. *Jt Comm J Qual Patient Saf*. 2005; 31(5):243-8.
 33. Zilberberg MD, Shorr AF, Kollef MH. Implementing quality improvements in the intensive care unit: ventilator bundle as an example. *Crit Care Med*. 2009; 37(1):305-9.
 34. Tanner J, Padley W, Assadian O, et al. Do surgical care bundles reduce the risk of surgical site infections in patients undergoing colorectal surgery? A systematic review and cohort meta-analysis of 8,515 patients. *Surgery*. 2015; 158(1):66-77.
 35. Han YY, Carcillo JA, Espinosa V, Kissoon N. Quality improvement analysis of the global pediatric sepsis initiative registry simplified clinical bundle recommendations for industrialized developing and developed nations. *Pediatr Crit Care Med*. 2014; 15(Suppl 4):15-6.
 36. Syzek T. Code Sepsis: recognize, resuscitate, and refer. The Sullivan Group. [Accessed on: November 30th, 2017] Available at: <http://blog.thesullivanangroup.com/code-sepsis-recognize-resuscitate-and-refer>
 37. Jones C, Currie Cuyoy M, Jackson T. Code Sepsis: Rapid Identification and Treatment of Severe Sepsis in Floor Patients. *J Hosp Med*. 2013; 8 (Suppl 2). [Accessed on: November 30th, 2017]. Available at: <http://www.shmabstracts.com/abstract/code-sepsis-rapid-identification-and-treatment-of-severe-sepsis-in-floor-patients/>.
 38. García-López L, Grau-Cerrato S, de Frutos-Soto A, et al. Impacto de la implantación de un Código Sepsis intrahospitalario en la prescripción de antibióticos y los resultados clínicos en una unidad de cuidados intensivos. *Med Intensiva (Madr Internet)*. 2017; 41(1):12-20.
 39. Bone RC, Balk RA, Cerra FB, et al. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference: definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Crit Care Med*. 1992; 20(6):864-74.
 40. Levy MM, Fink MP, Marshall JC, et al. 2001 SCCM/ES-ICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Intensive Care Med*. 2003; 29(4):530-8.
 41. Goldstein B, Giroir B, Randolph A; International Consensus Conference on Pediatric Sepsis. International pediatric sepsis consensus conference: definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics. *Pediatr Crit Care Med*. 2005; 6(1):2-8.
 42. Umscheid CA, Betesh J, VanZandbergen C, et al. Development, Implementation and Impact of an Automated Early Warning and Response System for Sepsis. *J Hosp Med*. 2015; 10(1):26-31.
 43. Whittaker SA, Mikkelsen ME, Gaieski DF, et al. Severe sepsis cohorts derived from claims-based strategies appear to be biased toward a more severely ill patient population. *Crit Care Med*. 2013; 41(4):945-53.
 44. Lundberg JS, Perl TM, Wiblin T, et al. Septic shock: An analysis of outcomes for patients with onset on hospital wards versus intensive care units. *Crit Care Med*. 1998; 26(6):1020-4.
 45. Sawyer AM, Deal EN, Labelle AJ, et al. Implementation of a real-time computerized sepsis alert in nonintensive care unit patients. *Crit Care Med*. 2011; 39(3):469-73.
 46. Weiss SL, Fitzgerald JC, Maffei FA, et al. Discordant identification of pediatric severe sepsis by research and clinical definitions in the SPROUT international point prevalence study. *Crit Care*. 2015; 19:325.
 47. Vincent JL, Opal SM, Marshall JC, Tracey KJ. Sepsis definitions: time for change. *Lancet*. 2013; 381(9868):774-5.
 48. Seymour CW, Liu VX, Iwashyna TJ, et al. Assessment of Clinical Criteria for Sepsis: For The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016; 315(8):762-74.
 49. Carcillo J. Manejo del Shock Séptico. Jornadas Nacionales del Centenario de la Sociedad Argentina de Pediatría. Emergencias y Cuidados Críticos en Pediatría. 28-30 de abril de 2011. Buenos Aires, 2011. [Accessed on: November 30th, 2017]. Available at: http://www.sap.org.ar/docs/congresos/2011/eccri/3_1/audio.html.
 50. Weiss SL, Deutschman CS. Are septic children really just "septic little adults"? *Intensive Care Med*. 2018; 44(3):392-4.
 51. Angus D, Seymour C, Coopersmith CM, et al. Framework for the Development and Interpretation of Different Sepsis Definitions and Clinical Criteria. *Crit Care Med*. 2016; 44(3):e113-21.
 52. Bang AT, Reddy HM, Deshmukh MD, et al. Neonatal and infant mortality in the ten years (1993 to 2003) of the Gadchiroli field trial: effect of home-based neonatal care. *J Perinatol*. 2005; 25(Suppl 1):S92-107.
 53. Kua J, Ong G, Ng KC. Physiologically-guided Balanced Resuscitation: An Evidence-based Approach for Acute Fluid Management in Paediatric Major Trauma. *Ann Acad Med Singapore*. 2014; 43(12):595-604.
 54. Carcillo J, Kuch B, Han YY, et al. Mortality and functional morbidity after use of PALS/ APLS by community physi-

- cians. *Pediatrics*. 2009; 124(2):500-8.
55. Ceneviva G, Paschall J, Maffei F, Carcillo JA. Hemodynamic support in fluid-refractory pediatric septic shock. *Pediatrics*. 1998; 102(2):e19.
56. Parker MM, Shelhamer JH, Natanson C, et al. Serial cardiovascular variables in survivors and nonsurvivors of human septic shock: Heart rate as an early predictor of prognosis. *Crit Care Med*. 1987; 15(10):923-9.
57. Brierley J, Peters MJ. Distinct Hemodynamic Patterns of Septic Shock at Presentation to Pediatric Intensive Care. *Pediatrics*. 2008; 122(4):752-9.
58. Deep A, Goonasekera CD, Wang Y, Brierley J. Evolution of haemodynamics and outcome of fluid-refractory septic shock in children. *Intensive Care Med*. 2013; 39(9):1602-9.
59. Ranjit S, Aram G, Kisson N, et al. Multimodal monitoring for hemodynamic categorization and management of pediatric septic shock: A pilot observational study. *Pediatr Crit Care Med*. 2014; 15(15):e17-26.
60. Beitler JR, Link N, Bails DB, et al. Reduction in hospital-wide mortality after implementation of a rapid response team: a long-term cohort study. *Crit Care*. 2011; 15(6):R269.
61. Akre AM, Finkelstein M, Erickson M, et al. Sensitivity of the Pediatric Early Warning Score to Identify Patient Deterioration. *Pediatrics*. 2010; 125(4):e763-9.
62. Sebat F, Musthafa A, Johnson D, et al. Effect of a rapid response system for patients in shock on time to treatment and mortality during 5 years. *Crit Care Med*. 2007; 35(11):2568-75.
63. Oglesby KJ, Durham L, Welch J, Subbe CP. "Score to Door Time", a benchmarking tool for rapid response systems: a pilot multi-centre service evaluation. *Crit Care*. 2011; 15(4):R180.
64. Matics T, Sanchez-Pinto LN. Adaptation and Validation of a Pediatric Sequential Organ Failure Assessment Score and Evaluation of the Sepsis-3. Definitions in Critically Ill Children. *JAMA Pediatrics*. 2017; 171(10):e172352.
65. Schlapbach LJ, Straney L, Bellomo R, et al. Prognostic accuracy of age-adapted SOFA, SIRS, PELOD-2, and qSOFA for in-hospital mortality among children with suspected infection admitted to the intensive care unit. *Intensive Care Med*. 2018; 44(2):179-88.
66. Tong J, Plunkett A, Daniels R. G218(P) The Paediatric sepsis 6 initiative. *Arch Dis Child*. 2014; 99(Suppl 1):A93.

Recomendaciones para el manejo del *shock* séptico en niños durante la primera hora (segunda parte)

Recommendations for the management of pediatric septic shock in the first hour (part two)

Dr. Guillermo Kohn Loncarica ^a, Dra. Ana Fustiñana^a y Dr. Roberto Jabornisky^b

RESUMEN

En 2016, la Campaña Sobrevivir a la Sepsis y el Instituto Nacional de Salud y Cuidados de Excelencia del Reino Unido (*National Institute for Health and Care Excellence*, NICE) elaboraron guías de práctica clínica para el manejo del *shock* séptico pediátrico. En 2017, el Colegio Americano de Medicina de Cuidados Críticos (ACCM) actualizó sus recomendaciones para el soporte hemodinámico del *shock* en niños. El reconocimiento de la entidad es esencial, así como un tratamiento óptimo sensible al tiempo de aplicación. La consulta adecuada con un especialista en pediatría y/o la referencia en tiempo y forma a una unidad de mayor complejidad también son esenciales para un resultado adecuado en el manejo de la entidad. Se analizan los paquetes de medidas intervinientes en el manejo de pacientes, fundamentales para mejorar su calidad de atención.

Palabras clave: paquetes de atención al paciente, *shock* séptico, pediatría, sepsis.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2019.e24>

Texto completo en inglés:

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2019.eng.e24>

Cómo citar: Kohn Loncarica G, Fustiñana A, Jabornisky R. Recomendaciones para el manejo del *shock* séptico en niños durante la primera hora (segunda parte). *Arch Argent Pediatr* 2019;117(1):e24-e33.

- a. Unidad de Emergencias, Hospital "Prof. Dr. J. P. Garrahan", Buenos Aires, Argentina.
- b. Facultad de Medicina, Universidad Nacional del Nordeste, Corrientes, Argentina.

Correspondencia:
Dr. Guillermo Kohn Loncarica:
gkohnloncarica@gmail.com.

Financiamiento:
Ninguno.

Conflicto de intereses:
Ninguno que declarar.

Recibido: 18-11-2017
Aceptado: 4-6-2018

GLOSARIO

AVp: accesos vasculares periféricos.
CVC: catéteres venosos centrales.
FC: frecuencia cardíaca.
IE: intubación endotraqueal.
IS: índice de *shock*.
PAS: presión arterial sistólica.
PPA: presión de perfusión abdominal.
PPT: presión de perfusión tisular.
UCI: unidades de cuidados intensivos.

INTRODUCCIÓN

La sepsis y el *shock* séptico se caracterizan por la incapacidad del sistema cardiovascular para satisfacer las demandas metabólicas celulares.

Existe una "falla energética aguda" por insuficiente producción de adenosín-trifosfato.^{1,2} Los mecanismos fisiopatológicos responsables son diversos, y el principal es la hipoperfusión tisular.

Siguiendo la actualización del diagnóstico y tratamiento del *shock* séptico, se describen, a continuación, los paquetes de medidas de reanimación, estabilización, referencia y medición de resultados en el manejo de la entidad en los servicios de urgencias antes de su ingreso a unidades de cuidados intensivos (UCI) pediátricas.

PAQUETE DE REANIMACIÓN

Generalidades

La reanimación está dirigida, prioritariamente, a corregir las alteraciones hemodinámicas y metabólicas. Esto implica mejorar la entrega de oxígeno (DO₂) a los tejidos y disminuir su demanda. La DO₂ depende del contenido arterial de oxígeno (CaO₂) y del volumen minuto cardíaco (VM): DO₂ = CaO₂ x VM. El CaO₂ depende de la hemoglobina y de la saturación de oxígeno (SatO₂), y el VM, del gasto cardíaco y de la frecuencia cardíaca (FC). El gasto cardíaco está determinado por la precarga, la contractilidad miocárdica y la poscarga. Analizando estas variables, se pueden comprender los objetivos del tratamiento.¹⁻³

Recientemente, diversas entidades actualizaron las guías de práctica clínica para el soporte hemodinámico del *shock* séptico en pediatría. A diferencia de los recientes trabajos en adultos que cuestionan el tratamiento guiado por metas, en pediatría, continúan sugiriéndolo.^{1,4,5}

El manejo de la entidad comienza en el sitio de reconocimiento (centro de atención primaria de la salud, Servicio de Urgencias, Servicio de Internación y/o UCI). Por ello, es deseable la realización y publicación de guías de práctica clínica del *shock* séptico acordes al nivel de los efectores del sistema de salud similar a las del síndrome bronquial obstructivo.^{6,7} Aquel paciente que se encuentre en un sitio prehospitalario donde no pueda realizarse el tratamiento inicial básico debe ser transportado en forma segura hacia un centro hospitalario inmediatamente luego del diagnóstico del *shock* séptico.⁴

Metas de tratamiento

Dependerán de la disponibilidad o no de monitoreo invasivo. No es un justificativo retrasar el tratamiento por carecer de alguno de ellos. Se describen metas clínicas, hemodinámicas y de oxigenación.

Metas clínicas:^{1,5,8}

- Normalizar la FC para la edad.
- Normalizar los pulsos distales y centrales.
- Normalizar el relleno capilar.
- Normalizar la temperatura de la piel.
- Normalizar el sensorio.
- Optimizar el flujo urinario ($> 1 \text{ ml/kg/h}$).

Alcanzar estas metas utilizando tratamientos escalonados redujo 40 % la mortalidad por *shock* séptico pediátrico.⁹

Metas hemodinámicas

- Normalizar la presión de perfusión tisular (PPT)/presión de perfusión abdominal (PPA).
- Mejorar el índice de *shock* (IS).

La PPT y la PPA, indicadores globales del flujo sanguíneo, son prioritariamente medidas en las UCI. Representan la diferencia entre la presión arterial media y la presión venosa central o la presión intraabdominal, respectivamente. La meta es mantenerlas en valores normales para la edad (Tabla 1).^{10,11}

En el área de emergencias, resulta más práctico utilizar el IS [$\text{IS} = \text{FC} / \text{presión arterial sistólica (PAS)}$]. La meta es disminuir el IS, bajando la FC y subiendo la PAS.^{12,13}

Metas de oxigenación

- Obtener una saturación de oxígeno en la vena cava superior ($\text{SatO}_{2\text{vc}}$) $> 70 \%$.¹⁴ La medición de la saturación de oxígeno en la vena cava inferior ($\text{SatO}_{2\text{vci}}$) o en la aurícula derecha ($\text{SatO}_{2\text{ad}}$) también es válida.¹⁵

Constituye un indicador de oxigenación tisular global equivalente a la saturación venosa mixta ($\text{SatO}_{2\text{vm}}$).¹⁶ Pueden utilizarse para su medición muestras aisladas de catéteres venosos centrales (CVC) o de catéteres implantables o semiimplantables. Alcanzar esta meta reduce la mortalidad respecto a los grupos donde se priorizó normalizar únicamente la PAS.^{17,18}

Tratamiento (Figura 1)

La organización del equipo tratante es esencial, con un coordinador a cargo y roles definidos de los demás integrantes, acorde al recurso humano disponible. Los roles sugeridos son los siguientes: 1) vía aérea; 2) accesos vasculares periféricos (AVp) y administración de fluidos; 3) preparación e infusión de fármacos; 4) obtención de estudios de laboratorio; 5) registro de las acciones (tiempos y cumplimiento de las medidas), y 6) contención e información a la familia.

Las metas iniciales, básicas y universales incluyen obtener lo siguiente:

- Una vía aérea permeable, con adecuada oxigenación y ventilación.
- Una adecuada perfusión.
- Una FC en valores normales para la edad.

Las acciones son las siguientes:

- Reconocer alteraciones del sensorio y de la perfusión.
- Mantener la vía aérea permeable y evaluar la necesidad de intubación endotraqueal (IE).

TABLA 1. Umbral de frecuencia cardíaca y presión de perfusión tisular/abdominal para la edad

Frecuencia cardíaca (latidos por minuto) ^a		Presión de perfusión tisular ^b /abdominal
Neonatos (< 30 días)	110–160	PAM [55 + (edad x 1,5)] – PVC o PIA= 55
Lactantes (1 a 23 meses)	90–160	PAM [55 + (edad x 1,5)] – PVC o PIA= 58
Niños (2 a 7 años)	70–150	PAM [55 + (edad x 1,5)] – PVC o PIA= 65

PAM: presión arterial media; PVC: presión venosa central.

^a Los umbrales aceptables de frecuencias cardíacas son definidas por el puntaje *Pediatric Risk of Mortality* (PRISM).

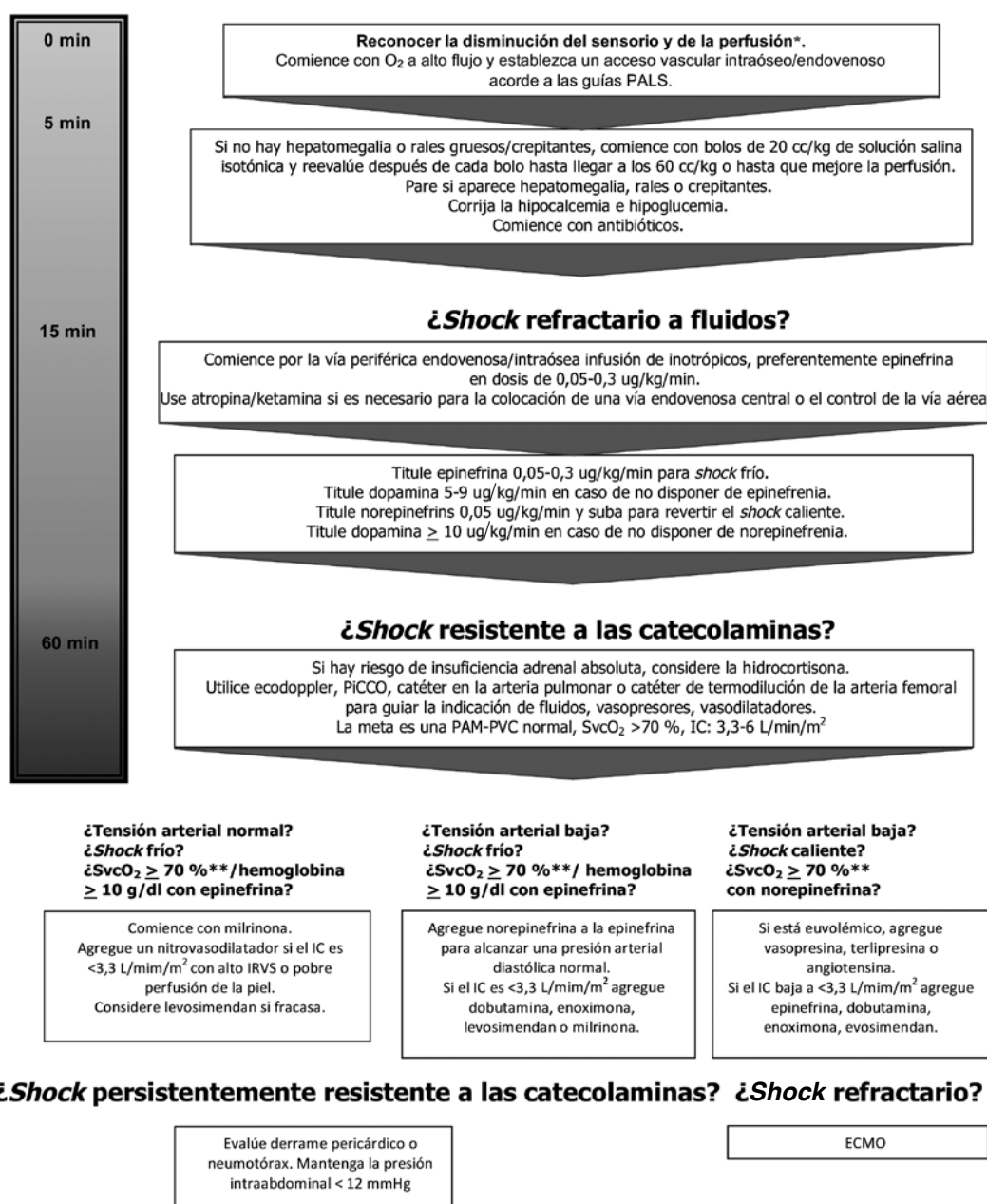
^b El objetivo de la presión de perfusión tisular se basa en la fórmula estimada para el percentil 50 de PAM para un niño sano con el percentil 50 para talla y con una PVC de 0 mmHg.

Cuando la PVC es > 0 , la PAM objetiva debe ajustarse con la meta de una presión de perfusión adecuada.

Adaptado del Colegio Americano de Medicina de Cuidados Críticos.

- Administrar O₂ (ya sea por máscara, cánula de alto flujo o ventilación mecánica).
- Establecer, al menos, 2 AVp (o habilitar los catéteres implantables o semiimplantables ya presentes, o la vía intraósea).
- Iniciar el monitoreo hemodinámico no invasivo: determinación seriada de la presión arterial, oximetría de pulso, electrocardiograma continuo, temperatura, flujo urinario.
- Determinar la glucemia y la calcemia.

FIGURA 1. Algoritmo del manejo del shock séptico. Adaptado y traducido del Consenso 2017 del Colegio Americano de Medicina de Cuidados Críticos¹



* Se sugiere que cada institución tenga un algoritmo de diagnóstico, control clínico antes de los 15 min en cada paciente en que dá positivo el *screening* y comienzo de la reanimación antes de los 15 min.

** Excepto pacientes con cardiopatías congénitas con lesiones con mezcla.

PALS: *Pediatric Advance Life Support*; O₂: oxígeno; PAM: presión arterial media; PVC: presión venosa central;

SO_{2vc}: saturación venosa central de oxígeno; IC: índice cardíaco; ECMO: oxigenación por membrana extracorpórea;

PiCCO: medición del gasto cardíaco por análisis del contorno de la onda de pulso (por las siglas en inglés de *Pulse Induced Contour Cardiac Output*); IRVS: índice de resistencia vascular sistémica.

Asegurada la permeabilidad de la vía aérea y la presencia de respiración y de circulación espontáneas, se debe administrar O₂ suplementario a través de máscaras con reservorio o de cánula de alto flujo para evitar la hipoxia, pero también la hiperoxia (SatO₂ 100 %).^{1,19}

La IE se realizará si existe aumento del trabajo respiratorio, insuficiencia cardiopulmonar progresiva (con bradicardia, bradipnea e hipotensión) o un puntaje de Glasgow < 8. En lo posible, se debe asegurar previamente una adecuada precarga con fluidos y/o administrar inotrópicos debido a la frecuente presencia de hipovolemia relativa/absoluta y/o disfunción miocárdica. Asimismo, las drogas utilizadas para facilitar la IE pueden acentuar el problema hemodinámico.¹

La Sociedad Latinoamericana de Emergencia Pediátrica (SLEPE) realizó un estudio en el que los resultados preliminares revelaron que el 47 % de los médicos en los servicios de urgencias decidían realizar una IE en los niños con *shock* séptico aun en ausencia de insuficiencia respiratoria.²⁰

Se sugieren los AVp para conseguir las metas iniciales. De no obtenerse uno luego de 5 minutos, se debe colocar una vía intraósea (segura, fácil de colocar, permite administrar cualquier fármaco y fluido, y extraer muestras para laboratorio).²¹ El uso de ultrasonido puede facilitar la colocación de un CVC, pero requiere destreza, equipamiento y tiempo.^{22,23}

Se deben tomar muestras para el análisis de laboratorio (calcemia, glucemia, hemograma, función hepática y renal, ácido láctico, coagulograma, ionograma y estado ácido base) para corregir las alteraciones e identificar el compromiso multisistémico.^{1,4} Es deseable obtener cultivos, aunque esto no debe demorar la administración de antibióticos.^{1,4}

El monitoreo no invasivo incluye la medición de la frecuencia respiratoria, FC, presión arterial, IS, SatO₂, flujo urinario, temperatura rectal y/o axilar. Todas ellas deben ser registradas frecuentemente en una planilla.

Luego, se debe realizar lo siguiente:

- Iniciar bolos de cristaloides a razón de 20 ml/kg hasta 40-60 ml/kg en 30 minutos. Controlar los signos de sobrecarga de volumen luego de cada bolo (hepatomegalia, aparición de rales pulmonares, tos y tercer ruido cardíaco).
- Corregir hipoglucemia e hipocalcemia.
- Administrar antibióticos.
- Iniciar y titular drogas vasoactivas por AVp o intraóseas (si no se dispone de un CVC).

La reanimación con fluidos en “bolo”,

utilizando jeringas de 20 o 60 ml, se inicia inmediatamente luego de conseguir un acceso vascular. Se prefiere esta técnica en lugar del “libre goteo” y/o las bombas de infusión, que no siempre alcanzan el volumen necesario en el tiempo adecuado. Luego de cada bolo, debe pesquisarse la aparición de los signos de sobrecarga de volumen arriba señalados.

Si se revierten los signos de *shock* o aparecen signos de sobrecarga, debe interrumpirse el aporte de fluidos. Si sucede esto último o se alcanzan los 40-60 ml/kg sin mejoría, debe iniciarse la infusión de drogas vasoactivas por AVp o intraóseas si no se dispone de un CVC. Los requerimientos de reanimación volumétrica pueden ser 0 ml/kg si aparecen rales pulmonares o hepatomegalia, aunque, por lo general, son 40-60 ml/kg inicialmente.²⁴

Los volúmenes infundidos y el tiempo de administración deben ser controlados y registrados de modo estricto.

Las soluciones cristaloides son los fluidos de primera elección por su bajo costo y alta disponibilidad, aunque tienen una mayor incidencia de trastornos electrolíticos, lesión renal aguda, y utilizan mayores volúmenes que las soluciones coloides.²⁵⁻²⁷

Las soluciones balanceadas (soluciones cristaloides con menor contenido de cloro) son una opción, aunque no hay trabajos que señalen su superioridad sobre los cristaloides tradicionales.²⁸⁻³⁰

Los coloides expanden rápidamente el espacio intravascular y permanecen mayor tiempo en él, pero son costosos, provocan alteraciones en la coagulación, disminuyen el calcio iónico con efecto inotrópico negativo, y no hay evidencia que señale su superioridad sobre los cristaloides.

Los niños con cardiopatías complejas, insuficiencia cardíaca previa o riesgo de miocardiopatía (desnutridos, con antecedentes de miocarditis, pacientes oncológicos que recibieron o reciben antraciclínicos) deben iniciar un aporte de fluidos a razón de 5-10 ml/kg en no menos de 20 minutos pesquisando frecuentemente los signos de sobrecarga.^{1,3}

Los edemas periféricos, propios de la lesión capilar del *shock* séptico, no siempre son sinónimo de hipervolemia ni contraindican el aporte de fluidos.²

Si bien algunos autores proponen una estrategia restringida de administración de fluidos, sobre todo, en lugares de baja complejidad,³¹ se sugiere una estrategia inicial “adecuada” y controlar al

paciente luego de cada bolo.^{1,4,32,33}

Las guías de práctica clínica sugieren alcanzar las metas de administración de fluidos en los primeros 15 minutos, cuestión que, en la práctica, es difícil de lograr. El 56 % de los encuestados por la SLEPE refieren lograr la administración de los fluidos entre los 30 y los 60 minutos, y el 37 %, en menos de 30 minutos.²⁰ Sankar y cols. observaron que la utilización de bolos en menos de 10 minutos presentaba mayores riesgos de necesitar IE que administrarlos en 15-20 minutos.³⁴ Se sugiere un tiempo límite de 30 minutos como meta más razonable.

La administración de antibióticos antes de la primera hora mejora la evolución y reduce la mortalidad del *shock* séptico.³⁵⁻³⁹ Los esquemas empíricos iniciales tendrán en cuenta el foco infeccioso y deberán ser adecuados a las 48 o 72 horas de inicio con los resultados de los cultivos correspondientes. La elección del antibiótico se debe basar en la presunción del agente infeccioso más probable, el tipo de huésped, la edad, la adquisición extra- o intrahospitalaria y la epidemiología institucional, y se debe optar siempre por el de menor toxicidad y costo.

Las alteraciones metabólicas pueden empeorar el cuadro. La falta de glucosa intracelular profundiza la falla energética. Una brecha aniónica > 16 mEq/L sugiere glucopenia. Para prevenirla y mejorar el aporte de glucosa, se sugiere el uso de soluciones dextrosadas al 10 %, con flujos de 4-6 mg/kg/min para mantener la glucemia entre 80 y 150 mg/dl.^{1,5} La hiperglucemia también es perjudicial. Los niveles de glucemia > 178 mg/dl duplican la posibilidad de defunción en niños con *shock* séptico.⁴⁰ En caso de glucemias > 150 mg/dl, se debe indicar insulina.¹

La hipocalcemia se corregirá según sus normas habituales, debido a los efectos del calcio sobre el inotropismo.¹

No debe administrarse bicarbonato en pacientes con *shock* séptico y pH > 7,15, ya que se asocia con sobrecarga de sodio, sobrecarga de volumen, aumento del lactato sérico y de la presión parcial de dióxido de carbono y disminución del calcio iónico.^{41,42}

Luego se indican las drogas vasoactivas. La imposibilidad de colocar un CVC, mayormente, por inexperiencia del operador, es una barrera para la administración temprana de las drogas.⁴³ Su infusión por AVp ha sido validada por los autores de este y otros trabajos. Los escasos efectos colaterales reportados, en caso de existir,

se presentan después de las 6 horas de infusión.¹ Su prevención se logra diluyendo las drogas 10 veces más que las preparaciones administradas por CVC.^{1,44-51}

La adrenalina se indica en el *shock* frío (desde 0,05 µg/kg/min hasta 0,3 µg/kg/min) para intentar optimizar la contractilidad cardíaca mediante el efecto β-agonista de estas dosis. En el *shock* caliente, se buscan los efectos α-agonistas de la noradrenalina (0,1 µg/kg/min en adelante). La dopamina se asocia a mayor mortalidad en comparación con la adrenalina y la noradrenalina, y se la reserva como alternativa de segunda línea.⁵²⁻⁵⁶ Otras drogas vasoactivas pueden incorporarse buscando efectos hemodinámicos concretos: inotrópicos, como milrinona para mejorar la contractilidad, o vasopresores, como vasopresina ante una vasodilatación no resuelta por la noradrenalina (Tablas 2 y 3).

PAQUETE DE ESTABILIZACIÓN (GENERALMENTE, LUEGO DE LOS 60 MINUTOS)

La falta de respuesta a las primeras medidas de reanimación requiere un monitoreo invasivo y tratamientos pertinentes a las UCI que exceden los objetivos de este trabajo. Hasta lograr transferirlos a ellas, debe continuarse con el tratamiento guiado por metas.

Los objetivos son los siguientes:¹

- Perfusión normal, FC normal para la edad.
- PPT/PPA apropiada para la edad.
- $\text{SatO}_{2\text{vc}} > 70 \%$.
- Optimizar la ventilación mecánica.

Las acciones son las siguientes:

- Complementar el monitoreo inicial con el monitoreo invasivo básico (presión arterial intraarterial continua, presión venosa central y $\text{SO}_{2\text{vc}}$).
- Monitorear la aparición de síndrome compartimental y neumotórax, y tratarlos.
- Titular los niveles de glucosa, calcio, coagulograma, lactato, brecha aniónica, hematocrito.
- Ajustar la administración de fluidos, drogas vasoactivas y hormonales acorde al monitoreo multimodal.
- Controlar el foco infeccioso (drenaje de colecciones, etc.).

PAQUETE DE REFERENCIA

Los equipos especializados en cuidados críticos y de respuesta rápida, desarrollados recientemente, redujeron la mortalidad y

TABLA 2. Drogas vasoactivas de uso en el shock séptico frío en niños en las primeras horas^{1,77,78}

Shock frío				
Droga	Dosis	Receptor	Efecto	Observaciones
Adrenalina	Inicial: 0,05–0,3 µg/kg/min Tratamiento: Se debe titular para dosis inotrópicas Hasta 0,3 µg/kg/min Para dosis inoconstrictoras 0,4–0,8 µg/kg/min Objetivo: estimular receptores β_1 y β_2	α_1 , α_2 , β_1 , β_2	↑ inotropismo (β_1) ↑ cronotropismo (β_2) Vasoconstricción arterial y venosa (α_1) Vasodilatación arterial β_2	Se debe diluir 10 veces por vía periférica o intraósea, o indicar otra infusión paralela que la diluya. Dosis > 0,3 µg/kg/min: riesgo de isquemia renal, miocárdica e hipertensión pulmonar.
Dopamina	Inicial: 5–9 µg/kg/min Tratamiento: Se debe titular para dosis inotrópicas Hasta 15 µg/kg/min Se debe titular para dosis vasopresoras > 15 µg/kg/min	α_1 , α_2 , β_1 , DA ₁	↑ inotropismo (β_1) ↑ cronotropismo (β_2) Vasoconstricción arterial y venosa (α_1)	Mayor mortalidad que uso de adrenalina y/o noradrenalina.
Dobutamina	Inicial: 10 µg/kg/min Tratamiento: Se debe titular para dosis inotrópicas Hasta 20 µg/kg/min	β_1 , β_2	↑ inotropismo (β_1) ↑ cronotropismo Mínimo efecto β_2	
Milrinona	Inicial: Se debe evaluar la carga a razón de 50 µg/kg en 15 min Tratamiento: Se debe titular para dosis inotrópicas 0,25–0,75 µg/kg/minuto	Inhibidor de la fosfodiesterasa Aumenta el adenilmonofosfato cíclico	↑ inotropismo Vasodilatación arterial	Actúa en forma sinérgica con los receptores β -adrenérgicos.
Inamrinona (antiguamente amrinona)	Tratamiento: Se debe titular para dosis inotrópicas 5–10 µg/kg/min	Inhibidor de la fosfodiesterasa Aumenta el adenilmonofosfato cíclico	↑ inotropismo Vasodilatación arterial	Actúa en forma sinérgica con los receptores β -adrenérgicos.
Levosimendan	Tratamiento: Tendencia actual Dosis única en perfusión continua durante 24 h a la dosis de 0,2 µg/kg/min (dosis máxima total de 12,5 mg)	Incrementa la unión Ca ⁺⁺ /actina/tropomiosina Menor actividad de inhibición de fosfodiesterasa	↑ inotropismo	
Nitroglicerina	Tratamiento: 0,5–10 µg/kg/min		Vasodilatación venosa	
Nitroprusiato	Tratamiento: 0,2–6 µg/kg/min		Vasodilatación arterial y venoso	Toxicidad por tiocianato

µg/kg/min: microgramos/kilogramo/minuto; mg: miligramos; α_1 , α_2 : alfa 1 y alfa 2; β_1 y β_2 : beta 1 y beta 2; Ca⁺⁺: calcio iónico; DA₁: receptor antagonista dopaminérgico.

mejoraron la evolución del *shock* séptico.^{57,58} Cuando se sospecha sepsis en un niño, se sugiere la consulta a personal entrenado (emergentólogos pediátricos, intensivistas pediátricos, internistas pediátricos) para un tratamiento adecuado y oportuno. Si el paciente no responde dentro de la hora posterior a la reanimación inicial, es necesario que un consultor lo atienda.⁴

La teleasistencia (consulta a distancia mediante medios informáticos –celulares, computadoras, etc.–) permite que un experto “asista virtual y distalmente” a un paciente ubicado en un servicio de menor experiencia. Es relativamente sencilla, más precisa que la consulta telefónica, más cómoda para el proveedor en lugares de menor complejidad, mejora procesos y disminuye costos.⁵⁹⁻⁶² La provincia de San Luis (Argentina) informó resultados positivos con esta modalidad.⁶³

PAQUETE DE MEDICIÓN DE RESULTADOS

Diferentes estudios informaron mejoras en los procesos de cuidado luego de la implementación de este paquete.^{1,5,64-67}

En el Estado de Nueva York (EE. UU.), es obligatorio que los hospitales desarrollen protocolos de sepsis enfocados en el reconocimiento y tratamiento temprano, los implementen e informen sus resultados al Gobierno y a la comunidad.⁶⁸

Los puntos sugeridos para medir son los siguientes:

- Adherencia a los paquetes de medidas.
- Logro de metas establecidas.
- Descripción de barreras.
- Efectos indeseados hallados.
- Adherencia para administrar los antibióticos en la primera hora.

OTRAS CONSIDERACIONES

TERAPÉUTICAS

Terapia hormonal

La terapia hormonal puede ser necesaria en estos niños, aunque no existe acuerdo respecto a las indicaciones.^{1,69-72} Se sugiere el uso de hidrocortisona solo en niños con *shock* séptico refractario a catecolaminas y/o sospecha o prueba concreta de insuficiencia suprarrenal. Quienes tienen mayor riesgo de presentarla son aquellos con tratamiento esteroideo prolongado, enfermedades del sistema nervioso central y/o producción alterada de la hormona adrenocorticotropina (*adrenocorticotropic hormone*; ACTH, por sus siglas en inglés) o con púrpura *fulminans*, sin respuesta a las drogas vasoactivas. En los adultos, las dosis bajas son eficaces (100 mg/m²/día de hidrocortisona en 4 dosis). En pediatría, se sugieren dosis de 2 mg/kg de inicio y 1 mg/kg cada 8 horas.^{73,74}

El hipotiroidismo puede manifestarse clínicamente después de la administración de esteroides y debe ser reconocido y tratado con prontitud.¹

TABLA 3. Drogas vasoactivas de uso en el *shock* séptico caliente en niños^{1,77,78}

Shock caliente				
Droga	Dosis	Receptor	Efecto	Observaciones
Noradrenalina	Inicial: 0,05 µg/kg/min Tratamiento: Se debe titular para dosis vasopresoras Se busca estimular receptores α_1	α_1 Leve efecto β_1 Sin efecto α_2	Vasoconstricción ↑ Leve de inotropismo ↑ Leve de cronotropismo	Se debe diluir 10 veces por vía periférica o intraósea, o poner otra infusión paralela que la diluya. La sensibilidad no depende de la edad.
Dopamina	Inicial: > 10 µg/kg/min Tratamiento: Se debe titular para dosis vasopresoras > 15 µg/kg/min	α_1 , α_2 , β_1	↑ Inotropismo (β_1) ↑ Cronotropismo (β_2) Vasoconstricción arterial y venosa (α_1)	Mayor mortalidad que uso de adrenalina y/o noradrenalina.
Vasopresina	Tratamiento: Se debe titular para dosis vasopresoras 0,0003-0,008 U/kg/min	V_{1a} , V_{1b} y V_2	Vasoconstricción arterial	

µg/kg/min: microgramos/kilogramo/minuto; U/kg/min: unidades/kilogramo/minuto; α_1 , α_2 : alfa 1 y alfa 2; β_1 y β_2 : beta 1 y beta 2; V_{1a} , V_{1b} y V_2 : receptores vasopresina 1a, 1b y 2.

Sangre y hemoderivados

A pesar de que algunas recomendaciones previas establecieron fijar un valor objetivo de hemoglobina mayor de 10 g/dl, la evidencia actual apoya los objetivos conservadores respecto a la transfusión de sangre en niños críticamente enfermos sin compromiso cardiopulmonar y reserva su indicación para valores inferiores a 7 g/dl.^{75,76} Los niños con *shock* séptico y anemias graves (hemoglobina < 6 g/dl) necesitan más transfusiones que fluidos. Más aún, estos últimos pueden empeorar el *shock* anémico.³¹

Los niños con clínica de coagulación intravascular diseminada o púrpura *fulminans* y sangrado activo deberán recibir plasma fresco y hemoderivados.^{1,4}

No existen recomendaciones en pediatría sobre la transfusión de plaquetas en pacientes con *shock* séptico. Se sugiere realizarla con menos de 5000 plaquetas/dl, si hay sangrado o si existe riesgo por algún procedimiento.

CONCLUSIONES

El manejo del *shock* séptico necesita una serie de medidas que comienzan con su pronto reconocimiento, lo que permite disparar oportunamente la administración de tratamientos sensibles al tiempo de ejecución.

Las limitaciones de algunas áreas donde se realizan las primeras medidas ameritan la consulta al especialista y/o una derivación óptima a un sitio de mayor complejidad.

Es muy importante la evaluación de estos procesos a fin de lograr una mejora en la calidad de atención de los niños con sepsis, y se necesita del compromiso del equipo de salud, las instituciones en particular y los Gobiernos en general. ■

Agradecimientos

A la Dra. Mirta Susana Rodríguez por la revisión de nuestro trabajo y por sus valiosos aportes.

REFERENCIAS

- Davis AL, Carcillo JA, Aneja RK, et al. American College of Critical Care Medicine Clinical Practice Parameters for Hemodynamic Support of Pediatric and Neonatal Septic Shock. *Crit Care Med*. 2017; 45(6):1061-93.
- Jabornisky R, Mansur A. Shock. Sociedad Argentinas de Pediatría. *PRONAP*. 2013; 1:81-109.
- Kohn Loncarica GA. Soporte hemodinámico precoz en el shock séptico. *Arch Argent Pediatr*. 2010; 108(3):249-54.
- National Institute for Health and Care Excellence. Sepsis: Recognition, Diagnosis and Early Management. National Guideline Centre. Londres. 2016;51. [Consulta: 30 de noviembre de 2017]. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng51/resources/sepsis-recognition-diagnosis-and-early-management-pdf-1837508256709>.
- Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Intensive Care Med*. 2017; 43(3):304-77.
- Ministerio de Salud. Síndrome Bronquial Obstructivo en niños menores de 2 años. Flujograma de decisión terapéutica según puntaje clínico de Tal (con frecuencia cardíaca). [Consulta: 30 de noviembre de 2017]. Disponible en: <http://www.msal.gov.ar/images/stories/bes/graficos/0000000260cnt-original-algoritmo-sbo-0-2-anos-2018.pdf>.
- Ministerio de Salud. Síndrome Bronquial Obstructivo en niños de 2 a 5 años. Algoritmo de tratamiento de la crisis. [Consulta: 30 de noviembre de 2017]. Disponible en: <http://www.msal.gov.ar/images/stories/bes/graficos/0000000261cnt-original-algoritmo-sbo-2-5-anos-2018.pdf>.
- Han YY, Carcillo JA, Dragotta MA, et al. Early reversal of pediatric-neonatal septic shock by community physicians is associated with improved outcome. *Pediatrics*. 2003; 112(4):793-9.
- Carcillo J, Kuch B, Han YY, et al. Mortality and functional morbidity after use of PALS/APLS by community physicians. *Pediatrics*. 2009; 124(2):500-8.
- Kumar R, Singhi S, Singhi P, et al. Randomized controlled trial comparing cerebral perfusion pressure-targeted therapy versus intracranial pressure-targeted therapy for raised intracranial pressure due to acute CNS infections in children. *Crit Care Med*. 2014; 42(8):1775-87.
- Haque IU, Zaritsky AL. Analysis of the evidence for the lower limit of systolic and mean arterial pressure in children. *Pediatr Crit Care Med*. 2007; 8(2):138-44.
- Yasaka Y, Khemani RG, Markovitz BP. Is Shock Index Associated With Outcome in Children With Sepsis/Septic Shock? *Pediatr Crit Care Med*. 2013; 14(8):e372-9.
- Berger T, Green J, Horeczko T, et al. Shock index and early recognition of sepsis in the emergency department: pilot study. *West J Emerg Med*. 2013; 14(2):168-74.
- Carcillo JA, Han K, Lin J, Orr R. Goal-Directed Management of Pediatric Shock in the Emergency Department. *Clin Pediatr Emerg Med*. 2007; 8(3):165-75.
- Han YY, Carcillo JA, Espinosa V, Kissoon N. Quality improvement analysis of the global pediatric sepsis initiative registry simplified clinical bundle recommendations for industrialized developing and developed nations. *Pediatr Crit Care Med*. 2014; 15(Suppl 4):15-6.
- Ceneviva G, Paschall J, Maffei F, Carcillo JA. Hemodynamic support in fluid-refractory pediatric septic shock. *Pediatrics*. 1998; 102(2):e19.
- DeOliveira CF, deOliveira DS, Gottschald AF, et al. ACCM/PALS haemodynamic support guidelines for paediatric septic shock: An outcomes comparison with and without monitoring central venous oxygen saturation. *Intensive Care Med*. 2008; 34(6):1065-75.
- Rivers E, Nguyen B, Havstad S, et al. Early Goal-Directed Therapy in the Treatment of Severe Sepsis and Septic Shock. *N Engl J Med*. 2001; 345(19):1368-77.
- Cam BV, Tuan DT, Fonsmark L, et al. Randomized comparison of oxygen mask treatment vs nasal continuous positive airway pressure in dengue shock syndrome with acute respiratory failure. *J Trop Pediatr*. 2002; 48(6):335-59.
- Kohn Loncarica G, Fustiñana A, Pavlicich V, et al. Especialidad en urgencias pediátricas: calidad en atención de niños con shock séptico en servicios de urgencias de Latinoamérica. Presentación oral larga en la 23 Reunión

- Anual de la Sociedad Española de Urgencias de Pediatría. Sitges, España, 21 de abril de 2018. [Consulta: 3 de julio de 2018]. Disponible en: https://seup.org/pdf_public/reuniones/2018/COL/col21_008.pdf
21. Banerjee S, Singhi SC, Singh S, Singh M. The intraosseous route is a suitable alternative to intravenous route for fluid resuscitation in severely dehydrated children. *Indian Pediatr.* 1994; 31(12):1511-20.
 22. Lamperti M, Caldiroli D, Cortellazzi P, et al. Safety and efficacy of ultrasound assistance during internal jugular vein cannulation in neurosurgical infants. *Intensive Care Med.* 2008; 34(11):2100-5.
 23. National Institute for Clinical Excellence: Guidance on the Use of Ultrasound Locating Devices for Placing Central Venous Catheters. 2002;49. [Consulta: 15 de enero de 2018]. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta49/resources/guidance-on-the-use-of-ultrasound-locating-devices-for-placing-central-venous-catheters-pdf-2294585518021>.
 24. Hoban LD, Paschall JA, Eckstein J, et al. Awake porcine model of intraperitoneal sepsis and altered oxygen utilization. *Circ Shock.* 1991; 34(2):252-62.
 25. Dung NM, Day NP, Tam DT, et al. Fluid replacement in dengue shock syndrome: A randomized, double-blind comparison of four intravenous-fluid regimens. *Clin Infect Dis.* 1999; 29(4):787-94.
 26. Long E, Babl F, Dalziel S, et al. Fluid resuscitation for paediatric sepsis: A survey of senior emergency physicians in Australia and New Zealand. *Emerg Med Australas.* 2015; 27(3):245-50.
 27. Carcillo JA. Intravenous fluid choices in critically ill children. *Curr Opin Crit Care.* 2014; 20(4):396-401.
 28. Corrêa TD, Cavalcanti AB, Assunção MS. Balanced crystalloids for septic shock resuscitation. *Rev Bras Ter Intensiva.* 2016; 28(4):463-71.
 29. Corrêa TD, Rocha LL, Pessoa CM, et al. Fluid therapy for septic shock resuscitation: which fluid should be used? *Einstein (Sao Paulo).* 2015; 13(3):462-8.
 30. Mendes PV, Zampieri FG, Park M. Is there a role for balanced solutions in septic patients? *Shock.* 2017; 47(1 Suppl 1):30-4.
 31. Maitland K, Kiguli S, Opoka RO, et al. Mortality after Fluid Bolus in African Children with Severe Infection. *N Engl J Med.* 2011; 364(26):2483-95.
 32. Hoste EA, Maitland K, Brudney CS, et al. Four phases of intravenous fluid therapy: a conceptual model. *Br J Anaesth.* 2014; 113(5):740-7.
 33. Wheeler D. Is the "golden age" of the "golden hour" in sepsis over? *Crit Care.* 2015; 19:447.
 34. Sankar J, Ismail J, Sankar MJ, et al. Fluid Bolus Over 15-20 Versus 5-10 Minutes Each in the First Hour of Resuscitation in Children With Septic Shock: A Randomized Controlled Trial. *Pediatr Crit Care Med.* 2017; 18(10):e435-45.
 35. Weiss SL, Fitzgerald JC, Balamuth F, et al. Delayed Antimicrobial Therapy Increases Mortality and Organ Dysfunction Duration in Pediatric Sepsis. *Crit Care Med.* 2014; 42(11):2409-17.
 36. Wang XD, Huo XM, Xu MX, et al. Clinical research of timing of application of antibiotics in septic shock of pediatric patients. *Zhonghua Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue.* 2013; 25(4):207-10.
 37. Zubert S, Funk DJ, Kumar A. Antibiotics in sepsis and septic shock: like everything else in life, timing is everything. *Crit Care Med.* 2010; 38(4):1211-2.
 38. Kumar A, Roberts D, Wood KE, et al. Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. *Crit Care Med.* 2006; 34(6):1589-96.
 39. Kumar A, Zarychanski R, Light B, et al. Early combination antibiotic therapy yields improved survival compared with monotherapy in septic shock: a propensity-matched analysis. *Crit Care Med.* 2010; 38(9):1773-85.
 40. Branco RG, García PC, Piva JP, et al. Glucose level and risk of mortality in pediatric septic shock. *Pediatr Crit Care Med.* 2005; 6(4):470-2.
 41. Cooper DJ, Walley KR, Wiggs BR, Russell JA. Bicarbonate does not improve hemodynamics in critically ill patients who have lactic acidosis. A prospective, controlled clinical study. *Ann Intern Med.* 1990; 112(7):492-8.
 42. Mathieu D, Neviere R, Billard V, et al. Effects of bicarbonate therapy on hemodynamics and tissue oxygenation in patients with lactic acidosis: a prospective, controlled clinical study. *Crit Care Med.* 1991; 19(11):1352-6.
 43. Inwald DP, Tasker RC, Peters MJ, et al. Emergency management of children with severe sepsis in the United Kingdom: the results of the Paediatric Intensive Care Society sepsis audit. *Arch Dis Child.* 2009; 94(5):348-53.
 44. Turner DA, Kleinman ME. The use of vasoactive agents via peripheral intravenous access during transport of critically ill infants and children. *Pediatr Emerg Care.* 2010; 26(8):563-6.
 45. Lampin ME, Rousseaux J, Botte A, et al. Noradrenaline use for septic shock in children: doses, routes of administration and complications. *Acta Paediatr.* 2012; 101(9):e426-30.
 46. Ricard JD, Salomon L, Boyer A, et al. Central or peripheral catheters for initial venous access of ICU patients: a randomized controlled trial. *Crit Care Med.* 2013; 41(9):2108-15.
 47. Fustiñana A, Kohn Loncarica G, Latella A, et al. Seguridad y efectividad en el uso de inotrópicos administrados por acceso venoso periférico en una cohorte de pacientes pediátricos con diagnóstico shock séptico. 7.º Congreso Argentino de Emergencias y Cuidados Críticos en Pediatría. 10-13 de septiembre de 2014. San Miguel de Tucumán: Sociedad Argentina de Pediatría. 2014; PO6: 51. [Consulta: 15 de enero de 2018]. Disponible en: http://www.sap.org.ar/docs/congresos/2014/emergencias/trabajos_libres.pdf.
 48. Loubani OM, Green RS. A systematic review of extravasation and local tissue injury from administration of vasopressors through peripheral intravenous catheters and central venous catheters. *J Crit Care.* 2015; 30(3):653. e9-17.
 49. Cardenas-García J, Schaub KF, Belchikov YG, et al. Safety of peripheral intravenous administration of vasoactive medication. *J Hosp Med.* 2015; 10(9):581-5.
 50. Lewis T, Merchan C, Altschuler D, Papadopoulos J. Safety of the Peripheral Administration of Vasopressor Agents. *J Intensive Care Med.* 2017; 1:885066616686035.
 51. Hualde G, Rino P, Fustiñana A, et al. ¿Se pueden administrar drogas vasoactivas a través de un acceso venoso periférico en pacientes críticos? 8.º Congreso Argentino de Emergencias y Cuidados Críticos en Pediatría. 26-28 de abril de 2017. Buenos Aires: Sociedad Argentina de Pediatría, 2017; PO114:47. [Consulta: 15 de enero de 2017]. Disponible en: http://www.sap.org.ar/uploads/archivos/files/resumenes-emergencias-y-cuidados-criticos_1494452169.pdf.
 52. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Severe Sepsis and Septic Shock: 2012. *Crit Care Med.* 2013; 41(2):580-637.
 53. Ventura AMC, Shieh HH, Bouso A, et al. Double-Blind Prospective Randomized Controlled Trial of Dopamine Versus Epinephrine as First-Line Vasoactive Drugs in Pediatric Septic Shock. *Crit Care Med.* 2015; 43(11):2292-302.
 54. Ramaswamy KN, Singhi S, Jayashree M, et al. Double-Blind Randomized Clinical Trial Comparing Dopamine

- and Epinephrine in Pediatric Fluid-Refractory Hypotensive Septic Shock. *Pediatr Crit Care Med*. 2016; 17(11):e502-12.
55. Sandifer JP, Jones AE. Dopamine versus norepinephrine for the treatment of septic shock EBEM commentators. *Ann Emerg Med*. 2012; 60(3):372-3.
56. De Backer D, Aldecoa C, Njimi H, Vincent JL. Dopamine versus norepinephrine in the treatment of septic shock: A meta-analysis. *Crit Care Med*. 2012; 40(3):725-30.
57. Ninis N, Phillips C, Bailey L, et al. The role of healthcare delivery in the outcome of meningococcal disease in children: case-control study of fatal and non-fatal cases. *BMJ*. 2005; 330(7506):1475.
58. Rosenthal JL, Kisse J, Marcin JP. To See or Not to See: Telemedicine's Impact on Triage Outcomes. *Pediatr Crit Care Med*. 2017; 18(11):1081-3.
59. Harvey JB, Yeager BE, Cramer C, et al. The Impact of Telemedicine on Pediatric Critical Care Triage. *Pediatr Crit Care Med*. 2017; 18(11):e555-60.
60. Dharmar M, Romano PS, Kuppermann N, et al. Impact of critical care telemedicine consultations on children in rural emergency departments. *Crit Care Med*. 2013; 41(10):2388-95.
61. Gattu R, Teshome G, Lichenstein R. Telemedicine applications for the pediatric emergency medicine: A review of the current literature. *Pediatr Emerg Care*. 2016; 32(2):123-30.
62. Pannu J, Sanghavi D, Sheley T, et al: Impact of telemedicine monitoring of community ICUs on interhospital transfers. *Crit Care Med*. 2017; 45(8):1344-51.
63. Pujales G. Organización de un sistema de transporte de pacientes críticos. Mesa Redonda: Abordaje del niño y sus familias en situación de desastres. 8.º Congreso Argentino de Emergencias y Cuidados Críticos en Pediatría. 26-28 de abril de 2017. Buenos Aires: Sociedad Argentina de Pediatría, 2017; E 155.
64. Cruz AT, Perry AM, Williams EA, et al. Implementation of goal-directed therapy for children with suspected sepsis in the emergency department. *Pediatrics*. 2011; 127(3):e758-66.
65. Larsen GY, Mecham N, Greenberg R. An emergency department septic shock protocol and care guideline for children initiated at triage. *Pediatrics*. 2011; 127(6):e1585-92.
66. Paul R, Neuman MI, Monuteaux MC, Melendez E. Adherence to PALS Sepsis Guidelines and Hospital Length of Stay. *Pediatrics*. 2012; 130(2):e273-80.
67. Paul R, Melendez E, Stack A, et al. Improving adherence to PALS septic shock guidelines. *Pediatrics*. 2014; 133(5):e1358-66.
68. New York State. Department of Health. New York State Report on Sepsis Care Improvement Initiative: Hospital Quality Performance. Nueva York. 2017. [Consulta: 15 de enero de 2018]. Disponible en: https://www.health.ny.gov/press/reports/docs/2015_sepsis_care_improvement_initiative.pdf.
69. Menon K, Wong HR. Corticosteroids in Pediatric Shock: A Call to Arms. *Pediatr Crit Care Med*. 2015; 16(8):e313-7.
70. Menon K, McNally D, O'Hearn K, et al. A Randomized Controlled Trial of Corticosteroids in Pediatric Septic Shock: A Pilot Feasibility Study. *Pediatr Crit Care Med*. 2017; 18(6):505-12.
71. Joosten KF, de Kleijn ED, Westert M, et al. Endocrine and metabolic responses in children with meningococcal sepsis: Striking differences between survivors and nonsurvivors. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000; 85(10):3746-53.
72. O'Hearn K, McNally D, Choong K, et al. Steroids in fluid and/or vasoactive infusion dependent pediatric shock: study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*. 2016; 17(1):238.
73. Menon K, McNally JD, Choong K, et al. A cohort study of pediatric shock: Frequency of corticosteroid use and association with clinical outcomes. *Shock*. 2015; 44(5):402-9.
74. Menon K, McNally JD, Choong K, et al. A survey of stated physician practices and beliefs on the use of steroids in pediatric fluid and/or vasoactive infusion-dependent shock. *Pediatr Crit Care Med*. 2013; 14(5):462-6.
75. Karma O, Tucci M, Ducruet T, et al. Red blood cell transfusion thresholds in pediatric patients with sepsis. *Pediatr Crit Care Med*. 2011; 12(5):512-8.
76. Lacroix J, Tucci M, Du Pont-Thibodeau G. Red blood cell transfusion decision making in critically ill children. *Curr Opin Pediatr*. 2015; 27(3):286-91.
77. Muñoz Bonet JI, Roselló Millet P. Protocolo Fármacos Vasoactivos: Dosis, Indicaciones y Efectos Adversos. Madrid: Sociedad Española de Cuidados Intensivos Pediátricos. 2013. [Consulta: 15 de enero de 2018]. Disponible en: <https://www.secip.com/publicaciones-relacionadas/protocolos/category/36-fa-rmacos-vasoactivos-2013-farmacos-vasoactivos-2013>.
78. Hospital Garrahan. Vademecum. [Consulta: 15 de enero de 2018]. Disponible en: http://www.garrahan.gov.ar/vademecum/alfabetico_nquimico.php.

Recommendations for the management of pediatric septic shock in the first hour (part II)

Guillermo Kohn Loncarica, M.D.^a, Ana Fustiñana, M.D.^a and Roberto Jabornisky, M.D.^b

ABSTRACT

In 2016, the Surviving Sepsis Campaign and the National Institute for Health and Care Excellence (NICE) developed clinical practice guidelines for the management of pediatric septic shock. In 2017, the American College of Critical Care Medicine (ACCM) updated its recommendations for hemodynamic support of pediatric shock. Recognizing septic shock is critical, as well as an optimal, time-sensitive treatment. An adequate consultation with a pediatric specialist and/or a timely referral to a facility with a higher level of care are also critical for an appropriate outcome in the management of this condition. Here we analyze the bundles used in the management of these patients, which are essential to improve the quality of care.

Key words: patient care bundles, septic shock, pediatrics, sepsis.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2019.eng.e24>

To cite: Kohn Loncarica G, Fustiñana A, Jabornisky R. Recommendations for the management of pediatric septic shock in the first hour (part II). *Arch Argent Pediatr* 2019;117(1):e24-e33.

GLOSSARY

APP: abdominal perfusion pressure.

CVC: central venous catheter.

EI: endotracheal intubation.

HR: heart rate.

ICU: intensive care unit.

PVA: peripheral vascular access.

SBP: systolic blood pressure.

SI: shock index.

SS: septic shock.

TPP: tissue perfusion pressure.

INTRODUCTION

Sepsis and septic shock (SS) are characterized by the inability of the cardiovascular system to meet cellular metabolic needs. An insufficient adenosine triphosphate production results in an "acute energy failure."^{1,2} There are numerous responsible pathophysiological mechanisms, the main of which is tissue hypoperfusion.

In accordance with the SS diagnosis and treatment update, below we describe the resuscitation, stabilization, referral, and outcome measurement bundles for the management of septic shock at the emergency department before admission to the pediatric intensive care unit (ICU).

RESUSCITATION BUNDLE

General aspects

Resuscitation is aimed mostly at correcting hemodynamic and metabolic alterations. This means improving oxygen delivery (DO_2) to the tissues and reducing its demand. DO_2 depends on arterial oxygen content (CaO_2) and cardiac minute volume (CMV): $\text{DO}_2 = \text{CaO}_2 \times \text{CMV}$. CaO_2 depends on hemoglobin and oxygen saturation (SaO_2), while CMV depends on cardiac output and heart rate (HR). The cardiac output is determined by preload, myocardial contractility and afterload. The analysis of these variables helps to understand treatment targets.¹⁻³

Recently, several organizations have updated their clinical practice guidelines for hemodynamic support in pediatric SS. Though recent studies conducted in adults have questioned goal-directed treatment, this is still suggested in the field of pediatrics.^{1,4,5}

SS management starts at the recognition site (primary health care center, emergency department, hospitalization unit and/or ICU). Therefore, clinical practice guidelines for SS at the level of health care providers should be developed and published, similar to those for obstructive bronchial disease.^{6,7} A patient seen in a pre-hospital setting, where there is no possibility for a basic

a. Emergency Department, Hospital "Prof. Dr. Juan P. Garrahan," Autonomous City of Buenos Aires.

b. School of Medicine, Universidad Nacional del Nordeste, Corrientes, Argentina.

E-mail address:
Guillermo Kohn Loncarica, M.D.:
gkohnloncarica@gmail.com

Funding:
None.

Conflict of interest:
None

Received: 11-18-2017
Accepted: 6-4-2018

initial treatment, should be immediately and safely transferred to a hospital once SS is diagnosed.⁴

Treatment goals

These will depend on whether there is invasive monitoring available. Treatment should not be delayed due to a lack of invasive monitoring. Clinical, hemodynamic, and oxygenation goals are described below.

Clinical goals^{1,5,8}

- Normalize HR for age.
- Normalize distal and central pulses.
- Normalize capillary refill.
- Normalize skin temperature.
- Normalize the sensorium.
- Optimize urine flow (> 1 mL/kg/h).

Achieving these goals using stepwise treatments has reduced pediatric SS mortality by 40 %.⁹

Hemodynamic goals

- Normalize tissue perfusion pressure (TPP)/ abdominal perfusion pressure (APP).
- Improve shock index (SI).

TPP and APP, which are overall indicators of blood flow, are priority measures at the ICU. They represent the difference between mean arterial pressure and central venous pressure or intra-abdominal pressure, respectively. The goal is to maintain normal pressure values for age (Table 1).^{10,11}

At the emergency department, the SI [SI= HR/ systolic blood pressure (SBP)] is more practical. The goal is to reduce the SI by lowering the HR and elevating the SBP.^{12,13}

Oxygenation goals

- Achieve oxygen saturation in the superior vena cava ($\text{SaO}_{2\text{svc}}$) > 70 %. Oxygen saturation in the inferior vena cava ($\text{SaO}_{2\text{ivc}}$) or in the right atrium ($\text{SaO}_{2\text{ra}}$) is also valid.¹⁵

This is an overall tissue oxygenation indicator equivalent to mixed venous oxygen saturation (SvO_2).¹⁶ It may be measured using specimens obtained from central venous catheters (CVCs) or implantable or semi-implantable catheters. Achieving this goal reduced mortality compared to groups where SBP normalization was the only priority.^{17,18}

Treatment (Figure 1)

The organization of the treating team is critical and should encompass a coordinator and well-defined roles for other members, depending on available human resources. The following roles are recommended: 1) airway; 2) peripheral vascular access (PVA) and fluid administration; 3) drug preparation and infusion; 4) laboratory tests; 5) recording actions (deadlines and compliance with measures), and 6) family support and information.

Initial, basic, and universal goals include obtaining the following:

- A patent airway, with adequate oxygenation and ventilation.
- An adequate perfusion.
- Normal HR for age.

Actions should include the following:

- Recognize altered sensorium and perfusion.
- Maintain a patent airway and assess the need for endotracheal intubation (EI).
- Administer O_2 (either through a mask, high-flow nasal cannula or mechanical ventilation).
- Establish at least 2 PVAs (or prepare implantable or semi-implantable catheters or intraosseous access).
- Begin non-invasive hemodynamic monitoring: serial measurement of blood pressure, pulse oximetry, continuous electrocardiogram, temperature, urine flow.
- Measure blood glucose and calcium.

TABLE 1. Heart rate and tissue perfusion/abdominal pressure thresholds for age

	Heart rate (beats per minute) ^a	Tissue perfusion ^b /abdominal pressure
Neonates (< 30 days)	110-160	MAP [55 + (age x 1.5)] – CVP or IAP = 55
Infants (1 to 23 months old)	90-160	MAP [55 + (age x 1.5)] – CVP or IAP = 58
Children (2 to 7 years old)	70-150	MAP [55 + (age x 1.5)] – CVP or IAP = 65

MAP: mean arterial pressure; CVP: central venous pressure; IAP: intra-abdominal pressure.

^a Acceptable thresholds for heart rate are defined by the Pediatric Risk of Mortality (PRISM) score.

^b The target tissue perfusion pressure is based on the formula estimated for the 50th percentile of MAP for a healthy child with the 50th percentile for height and a CVP of 0 mmHg.

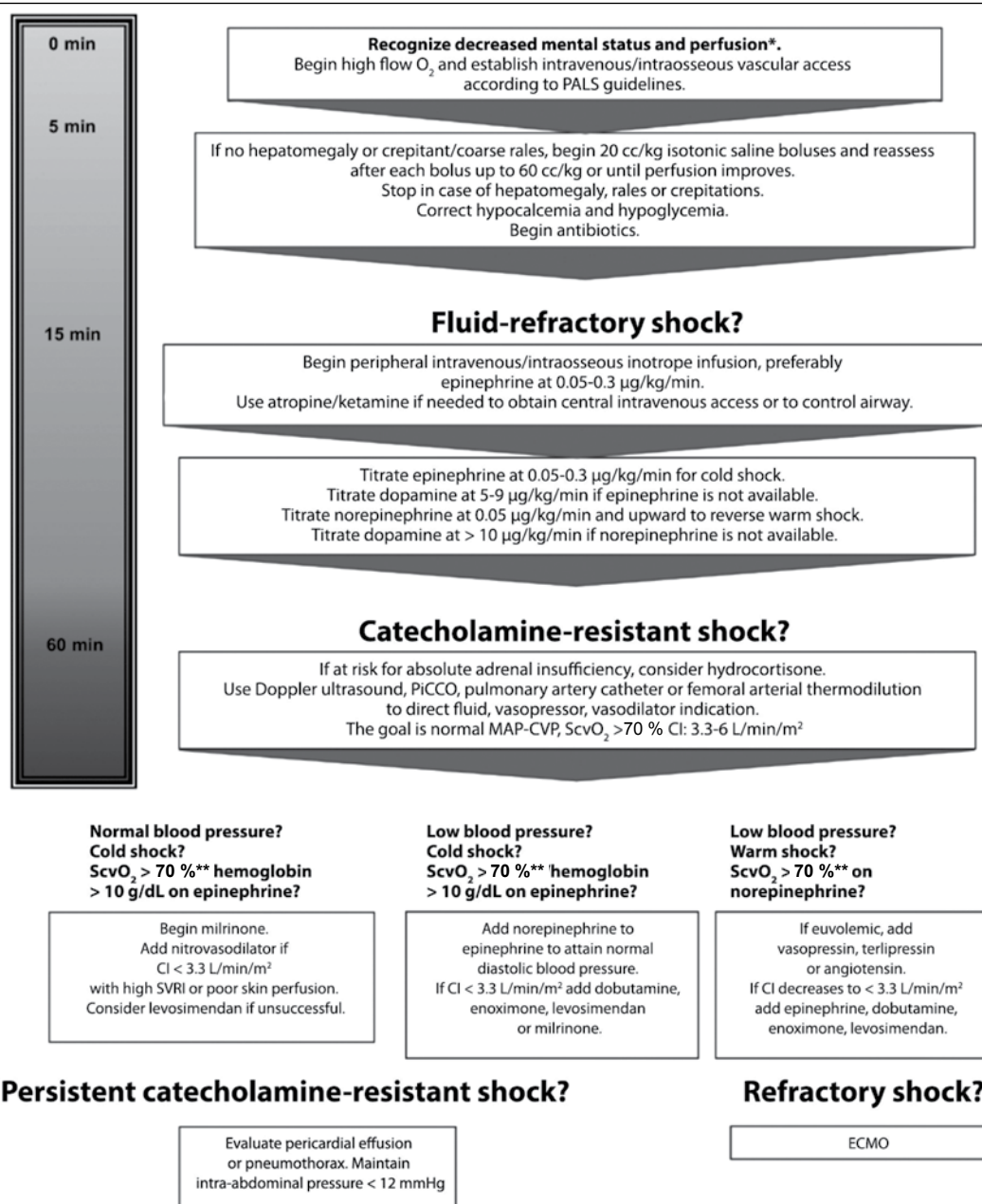
When CVP is > 0, the target MAP should be adapted to the target of an adequate perfusion pressure.

Adapted from the American College of Critical Care Medicine.

Once airway patency is warranted, and spontaneous breathing and circulation are confirmed, supplementary O₂ should be given using a mask with reservoir bag or a high-flow nasal cannula to prevent both hypoxia and hyperoxia (SaO₂ 100 %).^{1,19}

EI should be done if breathing work increases, cardiopulmonary insufficiency progresses (with bradycardia, bradypnea and hypotension) or the Glasgow score is < 8. If possible, an adequate fluid preload and/or inotrope administration should be warranted in advance due to the frequent

FIGURE 1. Septic shock management algorithm. Adapted from the 2017 Consensus by the American College of Critical Care Medicine¹



* It is suggested that each facility should have a diagnostic algorithm, perform a clinical control within 15 min in each patient with a positive screening, and start resuscitation in the first 15 min.

** Except patients with congenital heart disease and mixed lesions.

PALS: Pediatric Advanced Life Support; O₂: oxygen; MAP: mean arterial pressure; CVP: central venous pressure;

ScvO₂: central venous oxygen saturation; CI: cardiac index; ECMO: extracorporeal membrane oxygenation;

PiCCO: pulse induced contour cardiac output; SVRI: systemic vascular resistance index.

presence of relative/absolute hypovolemia and/or myocardial dysfunction. Likewise, drugs used to facilitate EI may aggravate the hemodynamic problem.¹

The preliminary results of a study conducted by the Latin American Society of Pediatric Emergency Medicine (*Sociedad Latinoamericana de Emergencia Pediátrica*, SLEPE) showed that 47 % of emergency physicians decided to perform an EI in children with SS, even in the absence of respiratory insufficiency.²⁰

PVAs are suggested to achieve the initial goals. If not possible after 5 minutes, an intraosseous access should be obtained –which is safe, easily placed, allows to administer drugs and fluids and collect lab specimens.²¹ An ultrasound may facilitate the placement of a CVC, but requires trained skills, equipment, and time.^{22,23}

Lab specimens (blood calcium, blood glucose, blood count, liver and kidney function, lactic acid, coagulation profile, ionogram, and acid-base status) should be collected to correct alterations and identify multisystem involvement.^{1,4} The collection of specimens for cultures is recommended, but this should not delay antibiotic therapy.^{1,4}

Non-invasive monitoring includes measuring respiratory rate, HR, blood pressure, SI, SaO₂, urine flow, rectal and/or axillary temperature. These measurements should be often recorded in a sheet.

Then, the following should be done:

- Begin crystalloid boluses at 20 mL/kg up to 40-60 mL/kg in 30 minutes. Control for volume overload signs after each bolus (hepatomegaly, rales, cough, and a third heart sound).
- Correct hypocalcemia and hypoglycemia.
- Give antibiotics.
- Begin and titrate vasoactive drugs via PVA or intraosseous access (if CVC is not available).

Fluid “bolus” resuscitation using 20-mL or 60-mL syringes is started immediately after obtaining a vascular access. This technique is preferred over a “continuous drip” and/or infusion pump, which not always reach the necessary volume over an adequate time. After each bolus, the patient should be controlled for signs of volume overload, as mentioned above.

If shock signs are reversed or overload signs develop, fluid administration should be discontinued. In case of the latter or if 40-60 mL/kg are being administered without improvement, begin vasoactive drug infusion via a PVA or intraosseous access, if no CVC is available.

Volume resuscitation requirements may be 0 mL/kg if rales or hepatomegaly develop, although, in general, they are set at 40-60 mL/kg initially.²⁴

Infused volumes and administration duration should be controlled and recorded in a strict manner.

Crystalloid solutions are the first choice due to their low cost and high availability, although they show a greater incidence of electrolyte disorders and acute kidney injury and require higher volumes than colloid solutions.²⁵⁻²⁷

Balanced solutions (crystalloid solutions with a lower chlorine concentration) are an option but there are no studies indicating their superiority over traditional crystalloids.²⁸⁻³⁰

Colloids rapidly expand the intravascular space and stay there longer, but they are expensive, cause clotting alterations, and reduce ionic calcium with a negative inotropic effect, and there is no evidence indicating their superiority over crystalloids.

Children with complicated heart disease, prior heart failure or risk for cardiomyopathy (malnourished, history of myocarditis, cancer patients who are receiving or received anthracyclines) should begin fluids at 5-10 mL/kg over not less than 20 minutes, with frequent monitoring for overload signs.^{1,3}

Peripheral edemas, typical of SS capillary lesions, are not always a synonym of hypervolemia or a contraindication to fluid administration.²

Although some authors propose a restricted fluid administration strategy, especially in facilities with a lower level of care,³¹ an “adequate” initial strategy and patient monitoring after each bolus are suggested.^{1,4,32,33}

Clinical practice guidelines recommend reaching fluid administration goals in the first 15 minutes, which, in practice, is hardly achievable. The SLEPE conducted a survey that showed that 56 % of respondents achieved fluid administration goals over 30-60 minutes, and 37 %, in less than 30 minutes.²⁰ Sankar et al., observed that bolus administration in less than 10 minutes showed greater risks for EI than administration over 15-20 minutes.³⁴ A limit of 30 minutes is suggested as a more reasonable goal.

Antibiotic administration in the first hour improves the clinical course and reduces mortality due to SS.³⁵⁻³⁹ Initial empiric antibiotic regimes should consider the source of infection and be adequate by 48 or 72 hours of receiving the corresponding culture results. Antibiotic choice

should be based on the most likely presumed infectious agent, the type of host, his/her age, nosocomial or community acquisition, and institutional epidemiology; the one with the lower toxicity and cost should be chosen.

Metabolic alterations may worsen the condition. A lack of intracellular glucose worsens energy failure. An anion gap > 16 mEq/L suggests glycopenia. To prevent glycopenia and improve glucose intake, 10 % dextrose solutions at 4-6 mg/kg/min are recommended, so as to maintain blood glucose levels between 80 and 150 mg/dL.^{1,5} Hyperglycemia is also harmful. Blood glucose levels > 178 mg/dL double the risk for death in children with SS.⁴⁰ In case of blood glucose > 150 mg/dL, insulin administration should be started.¹

Hypocalcemia should be corrected as per usual practice due to the effects of calcium on inotropism.¹

Bicarbonate should not be given to patients with SS and pH > 7.15 because it is associated with sodium overload, volume overload, increase in serum lactate and partial pressure of carbon dioxide, and ionic calcium reduction.^{41,42}

Vasoactive drugs are indicated subsequently. The impossibility to place a CVC, mostly due to the user's inexperience, is a barrier for the early administration of drugs.⁴³ Infusion via a PVA has been validated by the authors of this and other studies. Side effects are scarce and, if any, they develop 6 hours after infusion.¹ Side effects may be prevented by diluting vasoactive drugs 10 times more than when administered via a CVC.^{1,44-51}

Adrenaline is indicated for cold shock (0.05 µg/kg/min up to 0.3 µg/kg/min) in an attempt to optimize cardiac contractility due to its beta-agonist effect at these dose ranges. For warm shock, alpha agonists (0.1 µg/kg/min and higher doses) are recommended. Dopamine is associated with a higher mortality compared to adrenaline and noradrenaline, and is reserved as a second-line choice.⁵²⁻⁵⁶ Other vasoactive drugs may be used looking for specific hemodynamic effects: inotropes, such as milrinone, to improve contractility, or vasopressors, like vasopressin, in case of vasodilation uncontrolled with noradrenaline (*Tables 2 and 3*).

STABILIZATION BUNDLE (GENERALLY AFTER 60 MINUTES)

A lack of response to the initial resuscitation measures requires invasive monitoring and ICU-

relevant management that exceed the objectives of this study. Until a patient is transferred to the ICU, a goal-directed treatment should be followed.

Objectives include the following:¹

- Normal perfusion, normal HR for age.
- Adequate TPP / APP for age.
- ScvO₂ > 70 %.
- Optimized mechanical ventilation.

Actions should include the following:

- Complement initial monitoring with basic invasive monitoring (continuous intra-arterial blood pressure, central venous pressure, and ScvO₂).
- Monitor for the development of compartmental syndrome and pneumothorax, and treat them.
- Titrate glucose, calcium, lactate, anion gap, and hematocrit levels and coagulation profile.
- Adjust the administration of fluids, vasoactive drugs, and hormones based on multimodal monitoring.
- Control the source of infection (collection drainage, etc.).

REFERRAL BUNDLE

Teams specialized in critical care and rapid response, which have been recently developed, have reduced mortality and improved the clinical course of SS.^{57,58} If sepsis is suspected in a child, trained staff, such as pediatric emergency physicians, pediatric intensivists or pediatric hospitalists, should be consulted about an adequate and timely treatment. If the patient does not respond in the first hour after initial resuscitation, he/she should be seen by a specialist.⁴

Telemedicine (remote consultation using IT devices, such as mobile phones, computers, etc.) allows an expert to "virtually and distally see" a patient who is at a facility with a lower level of care. It is relatively simple, more accurate than a telephone consultation, more comfortable for the health care provider at facilities with a lower level of care, and improves processes and reduces costs.⁵⁹⁻⁶² In the province of San Luis, Argentina, positive results were reported using this modality.⁶³

OUTCOME MEASUREMENT BUNDLE

Different studies have reported care process improvements after the implementation of this bundle.^{1,5,64-67}

In New York, USA, hospitals are required to develop sepsis protocols focused on early

recognition and treatment, implement them, and report results to the government and the community.⁶⁸

The following measurements are recommended:

- Bundle adherence.
- Achievement of goals.
- Barrier description.

- Observed unwanted effects.
- Adherence to antibiotic administration in the first hour.

OTHER THERAPEUTIC CONSIDERATIONS

Hormonal therapy

These children may require hormonal therapy, although there is no agreement in this regard.^{1,69-72}

TABLE 2. Vasoactive drugs used in cold septic shock in the first hours in children^{1,77,78}

Cold shock				
Drug	Dose	Receptor	Effect	Remarks
Adrenaline	Initial: 0.05-0.3 µg/kg/min Treatment: Titrate for inotrope doses Up to 0.3 µg/kg/min For inoconstrictor doses 0.4-0.8 µg/kg/min Objective: Stimulate β ₁ and β ₂ receptors	α ₁ , α ₂ , β ₁ , β ₂	↑ Inotropism (β ₁) ↑ Chronotropism (β ₂) Arterial and venous vasoconstriction (α ₁) Arterial vasodilatation β ₂	Dilute 10 times for peripheral or intraosseous access or indicate other parallel infusion for dilution. Dose: > 0.3 µg/kg/min: Risk for renal ischemia, myocardial ischemia, and pulmonary hypertension.
Dopamine	Initial: 5-9 µg/kg/min Treatment: Titrate for inotrope doses Up to 15 µg/kg/min Titrate for vasopressor doses > 15 µg/kg/min	α ₁ , α ₂ , β ₁ , DA ₁	↑ Inotropism (β ₁) ↑ Chronotropism (β ₂) Arterial and venous vasoconstriction (α ₁)	Greater mortality than with adrenaline and/or noradrenaline.
Dobutamine	Initial: 10 µg/kg/min Treatment: Titrate for inotrope doses Up to 20 µg/kg/min	β ₁ , β ₂	↑ Inotropism (β ₁) ↑ Chronotropism Minimum effect β ₂	
Milrinone	Initial: Assess load at 50 µg/kg in 15 min Treatment: Titrate for inotrope doses 0.25-0.75 µg/kg/min	Phosphodiesterase inhibitor Increases cyclic adenosine monophosphate	↑ Inotropism Arterial vasodilation	Acts in a synergistic manner with β-adrenergic receptors.
Inamrinone (formerly amrinone)	Treatment: Titrate for inotrope doses at 5-10 µg/kg/min	Phosphodiesterase inhibitor Increases cyclic adenosine monophosphate	↑ Inotropism Arterial vasodilation	Acts in a synergistic manner with β-adrenergic receptors.
Levosimendan	Treatment: Current trend Single dose via continuous perfusion over 24 h at 0.2 µg/kg/min (total maximum dose of 12.5 mg)	Increases Ca ⁺⁺ /actin/tropomyosin binding Lower phosphodiesterase inhibitory activity	↑ Inotropism	
Nitroglycerin	Treatment: 0.5-10 µg/kg/min		Venous vasodilation	
Nitroprusside	Treatment: 0.2-6 µg/kg/min		Arterial and venous vasodilation	Toxicity caused by thiocyanate

µg/kg/min: microgram/kilogram/minute; mg: milligram; α₁, α₂: alpha 1 and alpha 2; β₁ and β₂: beta 1 and beta 2; Ca⁺⁺: ionic calcium; DA₁: dopamine receptor antagonist.

Hydrocortisone is suggested only in children with catecholamine-refractory septic shock and/or suspected or proven adrenal insufficiency. Patients receiving prolonged corticosteroid treatment, with central nervous system diseases and/or alterations in adrenocorticotrophic hormone (ACTH) production or purpura fulminans who do not respond to vasoactive drugs are at a higher risk for adrenal insufficiency. In adults, low doses are effective (hydrocortisone 100 mg/m²/day in 4 doses). In children, an initial dose of 2 mg/kg, followed by 1 mg/kg every 8 hours, is recommended.^{73,74}

Hypothyroidism may appear as a clinical presentation after the administration of corticosteroids and should be recognized and treated promptly.¹

Blood and blood products

Although some previous recommendations established to set a target hemoglobin value higher than 10 g/dL, the current evidence suggests conservative targets for blood transfusion in critically-ill children without cardiopulmonary involvement and reserves its indication if hemoglobin is lower than 7 g/dL.^{75,76} Children with SS and severe anemia (hemoglobin < 6 g/dL) require more transfusions than fluids. Moreover, fluids may worsen anemic shock.³¹

Children with clinical signs of disseminated intravascular coagulation or purpura fulminans and active bleeding should receive fresh frozen plasma and blood products.^{1,4}

In pediatrics, there are no recommendations for platelet transfusion in children with SS. It is suggested to transfuse less than 5000 platelets/dL if there is bleeding or risk for any procedure.

CONCLUSIONS

SS management requires a series of measures, starting with recognition, which triggers the timely administration of time-sensitive treatments.

Limitations in some areas where the initial measures are taken require a consultation with a specialist and/or an optimal referral to a facility with a higher level of care.

It is very important to assess these processes in order to improve the quality of care for children with sepsis; and the health care team, facilities in particular and governments in general should all become involved. ■

Acknowledgments

We would like to thank Mirta Susana Rodríguez, M.D., for reviewing our work and her valuable contributions.

REFERENCES

1. Davis AL, Carcillo JA, Aneja RK, et al. American College of Critical Care Medicine Clinical Practice Parameters for Hemodynamic Support of Pediatric and Neonatal Septic Shock. *Crit Care Med*. 2017; 45(6):1061-93.
2. Jabornisky R, Mansur A. Shock. Sociedad Argentina de Pediatría. *PRONAP*. 2013; 1:81-109.
3. Kohn Loncarica GA. Soporte hemodinámico precoz en el shock séptico. *Arch Argent Pediatr*. 2010; 108(3):249-54.
4. National Institute for Health and Care Excellence.

TABLE 3. Vasoactive drugs used in warm septic shock in children^{1,77,78}

Warm shock				
Drug	Dose	Receptor	Effect	Remarks
Noradrenaline	Initial: 0.05 µg/kg/min Treatment: Titrate for vasopressor doses Target: stimulate α ₁ receptors	α ₁ Mild effect on β ₁ No effect on α ₂	Vasoconstriction ↑ Mild inotropism ↑ Mild chronotropism	Dilute 10 times for peripheral or intraosseous access or use other parallel infusion for dilution. Sensibility does not depend on age.
Dopamine	Initial: > 10 µg/kg/min Treatment: Titrate for vasopressor doses > 15 µg/kg/min	α ₁ , α ₂ , β ₁	↑ Inotropism (β ₁) ↑ Chronotropism (β ₂) Arterial and venous vasoconstriction (α ₁)	Greater mortality than with adrenaline and/or noradrenaline.
Vasopressin	Treatment: Titrate for vasopressor doses 0.0003-0.008 U/kg/min	v _{1a} , v _{1b} and v ₂	Arterial vasoconstriction	

µg/kg/min: microgram/kilogram/minute; U/kg/min: unit/kilogram/minute; α₁, α₂: alpha 1 and alpha 2; β₁ and β₂: beta 1 and beta 2; v_{1a}, v_{1b} and v₂: vasopressin receptors 1a, 1b, and 2.

- Sepsis: Recognition, Diagnosis and Early Management. National Guideline Centre. London. 2016;51. [Accessed on: November 30th, 2017]. Available at: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng51/resources/sepsis-recognition-diagnosis-and-early-management-pdf-1837508256709>.
5. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Intensive Care Med.* 2017; 43(3):304-77.
 6. Ministerio de Salud. Síndrome Bronquial Obstructivo en niños menores de 2 años. Flujograma de decisión terapéutica según puntaje clínico de Tal (con frecuencia cardíaca). [Accessed on: November 30th, 2017]. Available at: <http://www.msal.gov.ar/images/stories/bes/graficos/0000000260cnt-original-algoritmo-sbo-0-2-anos-2018.pdf>.
 7. Ministerio de Salud. Síndrome Bronquial Obstructivo en niños de 2 a 5 años. Algoritmo de tratamiento de la crisis. [Accessed on: November 30th, 2017]. Available at: <http://www.msal.gov.ar/images/stories/bes/graficos/0000000261cnt-original-algoritmo-sbo-2-5-anos-2018.pdf>.
 8. Han YY, Carcillo JA, Dragotta MA, et al. Early reversal of pediatric-neonatal septic shock by community physicians is associated with improved outcome. *Pediatrics.* 2003; 112(4):793-9.
 9. Carcillo J, Kuch B, Han YY, et al. Mortality and functional morbidity after use of PALS/APLS by community physicians. *Pediatrics.* 2009; 124(2):500-8.
 10. Kumar R, Singhi S, Singhi P, et al: Randomized controlled trial comparing cerebral perfusion pressure-targeted therapy versus intracranial pressure-targeted therapy for raised intracranial pressure due to acute CNS infections in children. *Crit Care Med.* 2014; 42(8):1775-87.
 11. Haque IU, Zaritsky AL. Analysis of the evidence for the lower limit of systolic and mean arterial pressure in children. *Pediatr Crit Care Med.* 2007; 8(2):138-44.
 12. Yasaka Y, Khemani RG, Markovitz BP. Is Shock Index Associated With Outcome in Children With Sepsis/Septic Shock? *Pediatr Crit Care Med.* 2013; 14(8):e372-9.
 13. Berger T, Green J, Horeczko T, et al. Shock index and early recognition of sepsis in the emergency department: pilot study. *West J Emerg Med.* 2013; 14(2):168-74.
 14. Carcillo JA, Han K, Lin J, Orr R. Goal-Directed Management of Pediatric Shock in the Emergency Department. *Clin Pediatr Emerg Med.* 2007; 8(3):165-75.
 15. Han YY, Carcillo JA, Espinosa V, Kissoon N. Quality improvement analysis of the global pediatric sepsis initiative registry simplified clinical bundle recommendations for industrialized developing and developed nations. *Pediatr Crit Care Med.* 2014; 15(Suppl 4):15-6.
 16. Ceneviva G, Paschall J, Maffei F, Carcillo JA. Hemodynamic support in fluid-refractory pediatric septic shock. *Pediatrics.* 1998; 102(2):e19.
 17. De Oliveira CF, de Oliveira DS, Gottschald AF, et al. ACCM/PALS haemodynamic support guidelines for paediatric septic shock: An outcomes comparison with and without monitoring central venous oxygen saturation. *Intensive Care Med.* 2008; 34(6):1065-75.
 18. Rivers E, Nguyen B, Havstad S, et al. Early Goal-Directed Therapy in the Treatment of Severe Sepsis and Septic Shock. *N Engl J Med.* 2001; 345(19):1368-77.
 19. Cam BV, Tuan DT, Fonsmark L, et al. Randomized comparison of oxygen mask treatment vs nasal continuous positive airway pressure in dengue shock syndrome with acute respiratory failure. *J Trop Pediatr.* 2002; 48(6):335-59.
 20. Kohn Loncarica G, Fustiñana A, Pavlicich V, et al. Especialidad en urgencias pediátricas: calidad en atención de niños con shock séptico en servicios de urgencias de Latinoamérica. Presentación oral larga en la 23 Reunión Anual de la Sociedad Española de Urgencias de Pediatría. Sitges, España, 21 de abril de 2018. [Accessed on: July 3rd, 2018]. Available at: https://seup.org/pdf_public/reuniones/2018/COL/col21_008.pdf
 21. [Banerjee S, Singhi SC, Singh S, Singh M. The intraosseous route is a suitable alternative to intravenous route for fluid resuscitation in severely dehydrated children. *Indian Pediatr.* 1994; 31(12):1511-20.
 22. Lamperti M, Caldiroli D, Cortellazzi P, et al. Safety and efficacy of ultrasound assistance during internal jugular vein cannulation in neurosurgical infants. *Intensive Care Med.* 2008; 34(11):2100-5.
 23. National Institute for Clinical Excellence: Guidance on the Use of Ultrasound Locating Devices for Placing Central Venous Catheters. 2002;49. [Accessed on: January 15th, 2018]. Available at: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta49/resources/guidance-on-the-use-of-ultrasound-locating-devices-for-placing-central-venous-catheters-pdf-2294585518021>.
 24. Hoban LD, Paschall JA, Eckstein J, et al. Awake porcine model of intraperitoneal sepsis and altered oxygen utilization. *Circ Shock.* 1991; 34(2):252-62.
 25. Dung NM, Day NP, Tam DT, et al. Fluid replacement in dengue shock syndrome: A randomized, double-blind comparison of four intravenous-fluid regimens. *Clin Infect Dis.* 1999; 29(4):787-94.
 26. Long E, Babl F, Dalziel S, et al. Fluid resuscitation for paediatric sepsis: A survey of senior emergency physicians in Australia and New Zealand. *Emerg Med Australas.* 2015; 27(3):245-50.
 27. Carcillo JA. Intravenous fluid choices in critically ill children. *Curr Opin Crit Care.* 2014; 20(4):396-401.
 28. Corrêa TD, Cavalcanti AB, Assunção MS. Balanced crystalloids for septic shock resuscitation. *Rev Bras Ter Intensiva.* 2016; 28(4):463-71.
 29. Corrêa TD, Rocha LL, Pessoa CM, et al. Fluid therapy for septic shock resuscitation: which fluid should be used? *Einstein (Sao Paulo).* 2015; 13(3):462-8.
 30. Mendes PV, Zampieri FG, Park M. Is there a role for balanced solutions in septic patients? *Shock.* 2017; 47(1 Suppl 1):30-4.
 31. Maitland K, Kiguli S, Opoka RO, et al. Mortality after Fluid Bolus in African Children with Severe Infection. *N Engl J Med.* 2011; 364(26):2483-95.
 32. Hoste EA, Maitland K, Brudney CS, et al. Four phases of intravenous fluid therapy: a conceptual model. *Br J Anaesth.* 2014; 113(5):740-7.
 33. Wheeler D. Is the "golden age" of the "golden hour" in sepsis over? *Crit Care.* 2015; 19:447.
 34. Sankar J, Ismail J, Sankar MJ, et al. Fluid Bolus Over 15-20 Versus 5-10 Minutes Each in the First Hour of Resuscitation in Children With Septic Shock: A Randomized Controlled Trial. *Pediatr Crit Care Med.* 2017; 18(10):e435-45.
 35. Weiss SL, Fitzgerald JC, Balamuth F, et al. Delayed Antimicrobial Therapy Increases Mortality and Organ Dysfunction Duration in Pediatric Sepsis. *Crit Care Med.* 2014; 42(11):2409-17.
 36. Wang XD, Huo XM, Xu MX, et al. Clinical research of timing of application of antibiotics in septic shock of pediatric patients. *Zhonghua Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue.* 2013; 25(4):207-10.
 37. Zubert S, Funk DJ, Kumar A. Antibiotics in sepsis and septic shock: like everything else in life, timing is everything. *Crit Care Med.* 2010; 38(4):1211-2.
 38. Kumar A, Roberts D, Wood KE, et al. Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial

- therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. *Crit Care Med.* 2006; 34(6):1589-96.
39. Kumar A, Zarychanski R, Light B, et al. Early combination antibiotic therapy yields improved survival compared with monotherapy in septic shock: a propensity-matched analysis. *Crit Care Med.* 2010; 38(9):1773-85.
 40. Branco RG, García PC, Piva JP, et al. Glucose level and risk of mortality in pediatric septic shock. *Pediatr Crit Care Med.* 2005; 6(4):470-2.
 41. Cooper DJ, Walley KR, Wiggs BR, Russell JA. Bicarbonate does not improve hemodynamics in critically ill patients who have lactic acidosis. A prospective, controlled clinical study. *Ann Intern Med.* 1990; 112(7):492-8.
 42. Mathieu D, Neviere R, Billard V, et al. Effects of bicarbonate therapy on hemodynamics and tissue oxygenation in patients with lactic acidosis: a prospective, controlled clinical study. *Crit Care Med.* 1991; 19(11):1352-6.
 43. Inwald DP, Tasker RC, Peters MJ, et al. Emergency management of children with severe sepsis in the United Kingdom: the results of the Paediatric Intensive Care Society sepsis audit. *Arch Dis Child.* 2009; 94(5):348-53.
 44. Turner DA, Kleinman ME. The use of vasoactive agents via peripheral intravenous access during transport of critically ill infants and children. *Pediatr Emerg Care.* 2010; 26(8):563-6.
 45. Lampin ME, Rousseau J, Botte A, et al. Noradrenaline use for septic shock in children: doses, routes of administration and complications. *Acta Paediatr.* 2012; 101(9):e426-30.
 46. Ricard JD, Salomon L, Boyer A, et al. Central or peripheral catheters for initial venous access of ICU patients: a randomized controlled trial. *Crit Care Med.* 2013; 41(9):2108-15.
 47. Fustiñana A, Kohn Loncarica G, Latella A, et al. Seguridad y efectividad en el uso de inotrópicos administrados por acceso venoso periférico en una cohorte de pacientes pediátricos con diagnóstico shock séptico. 7.º Congreso Argentino de Emergencias y Cuidados Críticos en Pediatría. 10-13 de septiembre de 2014. San Miguel de Tucumán: Sociedad Argentina de Pediatría. 2014; PO6: 51. [Accessed on: January 15th, 2018]. Available at: http://www.sap.org.ar/docs/congresos/2014/emergencias/trabajos_libres.pdf.
 48. Loubani OM, Green RS. A systematic review of extravasation and local tissue injury from administration of vasopressors through peripheral intravenous catheters and central venous catheters. *J Crit Care.* 2015; 30(3):653. e9-17.
 49. Cardenas-García J, Schaub KF, Belchikov YG, et al. Safety of peripheral intravenous administration of vasoactive medication. *J Hosp Med.* 2015; 10(9):581-5.
 50. Lewis T, Merchan C, Altshuler D, Papadopoulos J. Safety of the Peripheral Administration of Vasopressor Agents. *J Intensive Care Med.* 2017; 1:885066616686035.
 51. Hualde G, Rino P, Fustiñana A, et al. ¿Se pueden administrar drogas vasoactivas a través de un acceso venoso periférico en pacientes críticos? 8.º Congreso Argentino de Emergencias y Cuidados Críticos en Pediatría. 26-28 de abril de 2017. Buenos Aires: Sociedad Argentina de Pediatría, 2017; PO114:47. [Accessed on: January 15th, 2017]. Available at: http://www.sap.org.ar/uploads/archivos/files_resumen-es-emergencias-y-cuidados-criticos_1494452169.pdf.
 52. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Severe Sepsis and Septic Shock: 2012. *Crit Care Med.* 2013; 41(2):580-637.
 53. Ventura AMC, Shieh HH, Bousso A, et al. Double-Blind Prospective Randomized Controlled Trial of Dopamine Versus Epinephrine as First-Line Vasoactive Drugs in Pediatric Septic Shock. *Crit Care Med.* 2015; 43(11):2292-302.
 54. Ramaswamy KN, Singhi S, Jayashree M, et al. Double-Blind Randomized Clinical Trial Comparing Dopamine and Epinephrine in Pediatric Fluid-Refractory Hypotensive Septic Shock. *Pediatr Crit Care Med.* 2016; 17(11):e502-12.
 55. Sandifer JP, Jones AE. Dopamine versus norepinephrine for the treatment of septic shock EBEM commentators. *Ann Emerg Med.* 2012; 60(3):372-3.
 56. De Backer D, Aldecoa C, Njimi H, Vincent JL. Dopamine versus norepinephrine in the treatment of septic shock: A meta-analysis. *Crit Care Med.* 2012; 40(3):725-30.
 57. Ninis N, Phillips C, Bailey L, et al. The role of healthcare delivery in the outcome of meningococcal disease in children: case-control study of fatal and non-fatal cases. *BMJ.* 2005; 330(7506):1475.
 58. Rosenthal JL, Kisse J, Marcin JP. To See or Not to See: Telemedicine's Impact on Triage Outcomes. *Pediatr Crit Care Med.* 2017; 18(11):1081-3.
 59. Harvey JB, Yeager BE, Cramer C, et al. The Impact of Telemedicine on Pediatric Critical Care Triage. *Pediatr Crit Care Med.* 2017; 18(11):e555-60.
 60. Dharmar M, Romano PS, Kuppermann N, et al. Impact of critical care telemedicine consultations on children in rural emergency departments. *Crit Care Med.* 2013; 41(10):2388-95.
 61. Gattu R, Teshome G, Lichenstein R. Telemedicine applications for the pediatric emergency medicine: A review of the current literature. *Pediatr Emerg Care.* 2016; 32(2):123-30.
 62. Pannu J, Sanghavi D, Sheley T, et al. Impact of telemedicine monitoring of community ICUs on interhospital transfers. *Crit Care Med.* 2017; 45(8):1344-51.
 63. Pujales G. Organización de un sistema de transporte de pacientes críticos. Mesa Redonda: Abordaje del niño y sus familias en situación de desastres. 8.º Congreso Argentino de Emergencias y Cuidados Críticos en Pediatría. 26-28 de abril de 2017. Buenos Aires: Sociedad Argentina de Pediatría, 2017; E 155.
 64. Cruz AT, Perry AM, Williams EA, et al. Implementation of goal-directed therapy for children with suspected sepsis in the emergency department. *Pediatrics.* 2011; 127(3):e758-66.
 65. Larsen GY, Mecham N, Greenberg R. An emergency department septic shock protocol and care guideline for children initiated at triage. *Pediatrics.* 2011; 127(6):e1585-92.
 66. Paul R, Neuman MI, Monuteaux MC, Melendez E. Adherence to PALS Sepsis Guidelines and Hospital Length of Stay. *Pediatrics.* 2012; 130(2):e273-80.
 67. Paul R, Melendez E, Stack A, et al. Improving adherence to PALS septic shock guidelines. *Pediatrics.* 2014; 133(5):e1358-66.
 68. New York State. Department of Health. New York State Report on Sepsis Care Improvement Initiative: Hospital Quality Performance. New York. 2017. [Accessed on: January 15th, 2018]. Available at: https://www.health.ny.gov/press/reports/docs/2015_sepsis_care_improvement_initiative.pdf.
 69. Menon K, Wong HR. Corticosteroids in Pediatric Shock: A Call to Arms. *Pediatr Crit Care Med.* 2015; 16(8):e313-7.
 70. Menon K, McNally D, O'Hearn K, et al. A Randomized Controlled Trial of Corticosteroids in Pediatric Septic Shock: A Pilot Feasibility Study. *Pediatr Crit Care Med.* 2017; 18(6):505-12.
 71. Joosten KF, de Kleijn ED, Westerterp M, et al. Endocrine and metabolic responses in children with meningococcal sepsis: Striking differences between survivors and nonsurvivors. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000; 85(10):3746-53.
 72. O'Hearn K, McNally D, Choong K, et al. Steroids in fluid

- and/or vasoactive infusion dependent pediatric shock: study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*. 2016; 17(1):238.
73. Menon K, McNally JD, Choong K, et al. A cohort study of pediatric shock: Frequency of corticosteroid use and association with clinical outcomes. *Shock*. 2015; 44(5):402-9.
74. Menon K, McNally JD, Choong K, et al. A survey of stated physician practices and beliefs on the use of steroids in pediatric fluid and/or vasoactive infusion-dependent shock. *Pediatr Crit Care Med*. 2013; 14(5):462-6.
75. Karma O, Tucci M, Ducruet T, et al. Red blood cell transfusion thresholds in pediatric patients with sepsis. *Pediatr Crit Care Med*. 2011; 12(5):512-8.
76. Lacroix J, Tucci M, Du Pont-Thibodeau G. Red blood cell transfusion decision making in critically ill children. *Curr Opin Pediatr*. 2015; 27(3):286-91.
77. Muñoz Bonet JL, Roselló Millet P. Protocolo Fármacos Vasoactivos: Dosis, Indicaciones y Efectos Adversos. Madrid: Sociedad Española de Cuidados Intensivos Pediátricos. 2013. [Accessed on: January 15th, 2018]. Available at: <https://www.secip.com/publicaciones-relacionadas/protocolos/category/36-fa-rmacos-vasoactivos-2013-fa-rmacos-vasoactivos-2013>.
78. Hospital Garrahan. Vademecum. [Accessed on: January 15th, 2018]. Available at: http://www.garrahan.gov.ar/vademecum/alfabetico_nquimico.php.

Aura sin migraña o síndrome de Alicia en el País de las Maravillas. Caso clínico pediátrico

*Aura without migraine or Alice in Wonderland syndrome.
Pediatric clinical case*

Dr. Daniel Gómez-Sánchez^a, Dr. Gonzalo Ros-Cervera^b, Dra. Julia Pérez-Verdú^c,
Dra. Francisca Pelechano-Ribes^b, Dr. Nelson Orta-Sibú^d y Dr. José M. Sequí Canet^e

RESUMEN

La migraña con aura en pacientes pediátricos es reportada con frecuencia; el aura típica sin migraña, en raras ocasiones, y el aura persistente asociada al denominado síndrome de Alicia en el País de las Maravillas, excepcionalmente.

El objetivo de este reporte es presentar un caso clínico correspondiente a la última variedad mencionada. Se trata de una paciente de 6 años de edad, quien tuvo, al menos, dos episodios con estas características antes de presentar un cuadro clínico completo de aura y, consecutivamente, cefalea con más frecuencia. Los estudios complementarios practicados de manera sistemática a la paciente fueron normales, con mejoría clínica con el tratamiento convencional.

Se debe sospechar el síndrome en todo paciente que se presente con las características descritas a fin de aproximarse al diagnóstico de aura sin migraña, descartar patologías orgánicas o de otra naturaleza e instaurar la terapéutica adecuada.

Palabras clave: migraña con aura, niño, síndrome de Alicia en el País de las Maravillas.

ABSTRACT

Migraine with aura in children is often reported, typical aura without headache is reported sometimes, but persistent aura and Alice in Wonderland syndrome is exceptionally reported. We present a case corresponding to the last one mentioned in a 6-year-old patient who had at least two episodes with the typical characteristics of aura without migraine before developing more frequently the complete clinical picture of aura and subsequently headache. The complementary studies systematically done to the patient were normal and she improved with conventional therapy.

It is important to emphasize that the syndrome should be suspected in any patient who presents the described manifestations in order to approach to the diagnosis of aura without migraine, to discard either organic pathology or another cause and to indicate adequate therapeutic measures.

Keywords: migraine with aura, child, Alice in Wonderland syndrome.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2019.e34>

Cómo citar: Gómez-Sánchez D, Ros-Cervera G, Pérez-Verdú J, Pelechano-Ribes F, et al. Aura sin migraña o síndrome de Alicia en el País de las Maravillas. Caso clínico pediátrico. *Arch Argent Pediatr* 2019;117(1):e34-e36.

INTRODUCCIÓN

La migraña es una cefalea primaria, sin causa aparente,¹ que afecta alrededor del 5-10 % de los niños.²⁻⁵ De acuerdo con la Clasificación Internacional de Cefaleas (*International Classification of Headache Disorders*; ICHD III, por sus siglas en inglés),⁶ la migraña se clasifica, a grandes rasgos, en migraña con aura o sin aura, pero esta entidad no siempre se manifiesta de forma clara y puede aparecer, en muy pocos casos, en forma de aura aislada como único síntoma y presentarse como el denominado síndrome de Alicia en el País de las Maravillas,¹ lo cual dificulta su diagnóstico, al que se llega por exclusión tras descartar otras causas de organicidad.

El objetivo es presentar y discutir un caso clínico y aportar detalles del aura sin migraña o síndrome de Alicia en el País de las Maravillas, así como la dinámica necesaria para una aproximación diagnóstica.

CASO CLÍNICO

Paciente femenina de 6 años de edad, controlada en consultas externas de Oftalmología por hipermetropía y astigmatismo, quien acudió a Urgencias de Pediatría por presentar visión en blanco y negro, de una hora de evolución, sin otra clínica asociada. Los padres negaron la presencia de fiebre, sin clínica catarral ni gastrointestinal, y

a. Unidad de Cefaleas.

b. Unidad de Neuropediatría.

c. Servicio de Pediatría General.

d. Profesor titular visitante.

e. Sección de Pediatría.

Hospital "Francisco de Borja", Gandía, Valencia, España.

Correspondencia:

Dr. Daniel Gómez-Sánchez: dgomezsang@gmail.com

Financiamiento: Ninguno.

Conflicto de intereses: Ninguno que declarar.

Recibido: 15-11-2017

Aceptado: 11-8-2018

la exploración física y neurológica fue normal en todo momento.

La niña refirió que veía solo en blanco y negro, y que no era capaz de apreciar el color de las cosas, pero no presentaba otras alteraciones ni de la forma ni del tamaño de los objetos. Aunque expresó miedo, los padres no percibieron sensación de terror y, por la edad de la paciente, no se precisó si presentaba distorsión de la imagen corporal. Los padres comentaron que esto ya le había ocurrido en otra ocasión, pero, dado que el cuadro había desaparecido en pocas horas, le habían restado importancia.

Este nuevo episodio tuvo una duración de 5 horas, con recuperación completa posterior y sin ningún otro síntoma asociado. Específicamente, no se acompañó de cefalea ni antes de la alteración visual, ni durante ella, ni en las horas siguientes.

Además, el rendimiento escolar de la paciente era bueno, no tenía antecedentes de convulsiones ni tomaba ninguna medicación de base. Como antecedentes personales de interés, se destacaba que, a los 2 años, había tenido un traumatismo craneoencefálico leve, que no había requerido internación, y que, en ocasiones, presentaba dolor de cabeza de localización en la región temporal, que se resolvía de forma espontánea, durmiendo o con la administración de una dosis terapéutica de paracetamol. Dicho dolor aparecía antes de los exámenes escolares, no ocurría durante las vacaciones ni interfería en su actividad habitual y no presentaba signos de alerta que sugirieran una patología orgánica cerebral.

Como antecedente familiar de interés, referían que la madre era migrañosa.

Las pruebas complementarias realizadas de fondo de ojo, electroencefalograma, tomografía axial computarizada de cráneo, resonancia magnética cerebral fueron normales, y la serología para citomegalovirus, virus de Epstein-Barr y varicela fue negativa.

A los 2 meses de este cuadro, mientras se encontraba en seguimiento y en estudio en la consulta externa, presentó, de nuevo, un episodio de visión en blanco y negro, seguido, a los 30 minutos, de cefalea de localización frontal, pulsátil, de unas 6 horas de duración, acompañada de fotofobia, fonofobia y náuseas, que se resolvió tras el reposo en decúbito en un ambiente tranquilo y con la administración de una dosis terapéutica de ibuprofeno por vía oral.

A partir de este episodio, la niña ha presentado cefalea de características migrañosas en otras ocasiones (1-2 episodios al mes), no siempre

acompañada de alteración visual, de predominio vespertino, con normalidad clínica, neurológica y oftalmológica entre los episodios.

DISCUSIÓN

La prevalencia de aura en la migraña en pediatría es variable y oscila entre el 10 % y el 30 %, ⁷ según los criterios diagnósticos que se utilicen. La variedad de aura aislada o acefalálgica es una forma poco frecuente en la población adulta y excepcional en pediatría. ^{6,7}

Se define aura como la aparición de uno o más síntomas visuales, sensitivos o difásicos, de carácter reversible, que ocurren de forma gradual a lo largo de 5 a 20 minutos previos a la crisis de cefalea y desaparecen en menos de 60 minutos. ⁸

Entre los síntomas visuales, se pueden encontrar hallazgos positivos (líneas, manchas, luces centelleantes, etc.) y/o negativos (visión borrosa, escotomas, etc.), distorsiones del tamaño (micropsias, macropsias) y de la forma (metamorfopsias). Entre los sensitivos, puede haber síntomas positivos (parestias) y/o negativos (hipoestesias). ⁴⁻⁶

En general, en la bibliografía sobre aura migrañosa presentada como síndrome de Alicia en el País de las Maravillas sin cefalea asociada, la frecuencia cae al 0,57 %. ⁹

Este síndrome fue descrito preliminarmente como manifestación por Lippman en 1952 ¹⁰ y, luego, en 1955, por Todd, ¹¹ quien le dio el nombre de síndrome de Alicia en el País de las Maravillas en honor a Charles Dodgson, autor de esta novela escrita bajo el pseudónimo de Lewis Carroll. Dodgson sufría de migrañas, y, quizás, este síndrome lo habría inspirado a escribir esta novela y reflejar algunas alteraciones en la percepción de los personajes.

El síndrome se define como un cuadro complejo que se caracteriza por alteraciones de la percepción visual, como alteraciones de la forma de los objetos (metamorfopsia), del tamaño, del color, de la orientación espacial (teleopsia), de la imagen corporal (macro- y microsomatognosia), sensación de visión invertida, incapacidad para reconocer caras (prosopagnosia), pérdida de visión estereoscópica, sensación de tener dos cuerpos que pueden ir acompañados de episodios de desrealización, despersonalización y alteración de la percepción del tiempo. El paciente es consciente de la naturaleza irreal de su percepción. ¹²

En lo referente a la etiología, ¹³ clásicamente, se ha asociado a la migraña ^{14,15} y a la epilepsia,

aunque también a otras causas de lesión cerebral (aneurismas, tumores), infecciones virales, sobre todo, por virus de Epstein-Barr, aunque también por otros, como citomegalovirus, varicela zóster, coxsackie e influenza, fármacos (montelukast, topiramato, risperidona, clomifeno, antidepresivos y drogas, como ácido lisérgico, éxtasis y marihuana).^{12,13}

En la etiología migrañosa, como en nuestro caso, por lo general, hay antecedentes familiares, principalmente, en la madre, y también personales. El síndrome suele preceder a la migraña y presentarse como aura, aunque no siempre seguido de cefalea.¹³⁻¹⁵

En la etiología epiléptica, se debe hacer un diagnóstico diferencial con crisis focales occipitales. Se diferencian de la migraña en que la epilepsia occipital dura apenas unos segundos y se manifiesta en forma de círculos y esferas y con alteración del color de los objetos.⁸

Ante un paciente con sospecha de síndrome de Alicia en el País de las Maravillas, se debe actuar como en cualquier proceso de diagnóstico médico, con la anamnesis, la exploración física y el estudio complementario en función de la sospecha clínica.¹⁴

En primer lugar, se debe indagar sobre lo que le ocurre al paciente y desde cuándo,¹³ investigar los síntomas asociados, si se acompaña de síntomas infecciosos sugestivos de cuadros fundamentalmente de naturaleza viral por los agentes ya mencionados y solicitar la serología pertinente.¹³⁻¹⁵

Se deben investigar datos sugestivos de alteraciones de la refracción o patología ocular a través de una interconsulta oftalmológica y datos de epilepsia mediante la realización de una electroencefalografía.

En los antecedentes personales y familiares, se debe enfocar la búsqueda en crisis epilépticas, migrañas, consumo de fármacos y drogas. Si, tras completar la evaluación del paciente, no queda clara la etiología del proceso,¹³⁻¹⁵ es conveniente pedir una prueba de imágenes para descartar la patología orgánica (tumores, hemorragias, infartos, etc.).

Conocer el síndrome de Alicia en el País de las Maravillas^{13,14} y su relación con distintas

patologías, por ejemplo, la migraña, como en el caso presentado, contribuirá a manejar de forma adecuada a estos pacientes y limitar las pruebas complementarias en función de la sospecha clínica. Ante un paciente con sintomatología como la descrita, se debe tener presente su posible relación con una migraña, la cual puede aparecer como manifestación aislada o como aura única no siempre seguida de cefalea.¹⁵ ■

REFERENCIAS

1. Cancho Candela R, Hedrerá Fernández A. Cefalea en el niño y adolescente. *Pediatr Integral*. 2015; 19(9):632-9
2. Mortimer J, Kay J, Jaron A. Epidemiology of headache and childhood migraine in an urban general practice using Ad Hoc, Valquist and IHS criteria. *Dev Med Child Neurol*. 1992; 34(12):1095-101.
3. Durá Travé T, Yoldi Petri ME. Cefaleas agudas recurrentes: características clínicas y epidemiológicas. *An Pediatr (Barc)*. 2005; 62(2):141-6.
4. Gutiérrez-Mata AP, López-Casas J, Ortez-González CI, et al. Características clínicas y evolución de los pacientes con cefalea migrañosa seguidos en la Unidad de Cefaleas de un hospital pediátrico de referencia. *Rev Neurol*. 2008; 46(6):331-6.
5. Gordon K, Dooley J, Wood E. Prevalence of reported migraine headaches in Canadian adolescents. *Can J Neurol Sci*. 2004; 31(3):324-7.
6. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The International Classification of Headache Disorders. *Cephalalgia*. 2013; 33(9):629-808.
7. Corral-Caramés MJ, González-López M, López-Abel B, et al. Síndrome de Alicia en el País de las Maravillas como aura persistente de migraña e inicio de enfermedad migrañosa. *Rev Neurol*. 2009; 48(10):520-2.
8. Asociación Española de Pediatría. Protocolos Diagnósticos y Terapéuticos en Pediatría. Neurología. 2.ª ed. Madrid: AEP; 2008. [Consulta: 2 de noviembre de 2017]. Disponible en: <https://www.aeped.es/documentos/protocolos-neurologia-en-revision>.
9. Shevell MI. Acephalgic migraines of childhood. *Pediatr Neurol*. 1996; 14(3):211-5.
10. Lippman CW. Certain hallucinations peculiar a migraine. *J Nerve Ment Dis*. 1952; 116(4):346-51.
11. Todd J. Alice in Wonderland syndrome. *Can Med Assoc J*. 1955; 73(9):701-4.
12. Losada-Del Pozo R, Cantarín-Extremera V, García Peñas JJ, et al. Características y evolución de los pacientes con síndrome de Alicia en el País de las Maravillas. *Rev Neurol*. 2011; 53(11):641-8.
13. Liu AM, Liu JG, Liu GW, Liu GT. Alice in Wonderland syndrome: presenting and follow-up characteristics. *Pediatr Neurol*. 2014; 51(3):317-20.
14. Smith RA, Wright B, Bennett S. Hallucinations and illusions in migraine in children and the Alice in Wonderland syndrome. *Arch Dis Child*. 2015; 100(3):296-8.
15. Ilik F, Ilik K. Alice in Wonderland syndrome as aura of migraine. *Neurocase*. 2014; 20(4):474-5.

Debilidad muscular con hipokalemia e hipertiroidismo en un adolescente con síndrome de Down

Muscle weakness with hypokalemia and hyperthyroidism in an adolescent with Down syndrome

Dra. Selene Florio^a, Dra. María C. Mattone^a, Dra. Natalia Gazek^a, Dra. Alicia Belgorosky^a, Dra. Viviana Herzovich^a y Dra. Noelia Dujovne^a

RESUMEN

La hipokalemia aguda es una causa poco frecuente de debilidad muscular. La parálisis periódica tirotóxica es una complicación infrecuente de la tirotoxicosis, en sus diferentes etiologías, en la cual se produce hipokalemia por un flujo masivo de potasio al compartimiento intracelular, que provoca parálisis muscular, que afecta, principalmente, la musculatura proximal de los miembros inferiores. Es importante reconocer esta entidad para instaurar un tratamiento adecuado que incluya el rápido suplemento de potasio y el uso de beta-bloqueantes no selectivos. El tratamiento del hipertiroidismo subyacente y el retorno al estado eutiroides es imprescindible para la resolución de los episodios de parálisis periódica tirotóxica. Aquí se presenta a un paciente de 13 años de edad con síndrome de Down que consultó por debilidad muscular de los miembros inferiores y trastorno de la marcha, asociada a hipokalemia aguda, en el que se realizó el diagnóstico de hipertiroidismo por enfermedad de Graves.

Palabras clave: parálisis periódicas familiares, hipertiroidismo, metimazol, hipokalemia, síndrome de Down.

ABSTRACT

Acute hypokalemic paralysis is a rare cause of acute weakness. Thyrotoxic periodic paralysis (TPP) is an unusual complication of hyperthyroidism. It is characterized by sudden onset of hypokalemia condition resulting from a shift of potassium into cells and paralysis that primarily affects the lower extremities. Failure to recognize TPP may lead to improper management. Treatment of TPP includes replacing potassium rapidly, using nonselective beta-blockers and correcting the underlying hyperthyroidism as soon as possible. TPP is curable once euthyroid state is achieved. We describe a 13-year-old male with Down syndrome who presented with acute onset of lower extremity weakness secondary to acute hypokalemia and was found to have new onset Graves' disease.

Key words: familial periodic paralysis, hyperthyroidism, methimazole, hypokalemia, Down syndrome.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2019.e37>

Cómo citar: Florio S, Mattone MC, Gazek N, Belgorosky A, et al. Debilidad muscular con hipokalemia e hipertiroidismo en un adolescente con síndrome de Down. *Arch Argent Pediatr* 2019;117(1):e37-e40

INTRODUCCIÓN

Los niños y los adolescentes con diagnóstico de síndrome de Down presentan una mayor prevalencia de alteraciones autoinmunes en comparación con la población general, por lo que está indicado realizar una pesquisa sistemática de laboratorio de patología tiroidea, enfermedad celíaca, entre otras entidades que se encuentran asociadas al síndrome.¹

La patología tiroidea autoinmune es la endocrinopatía más comúnmente hallada en esta población y el hipotiroidismo es la disfunción tiroidea más frecuente.¹

La parálisis periódica tirotóxica (PPT) es una complicación poco habitual de la tirotoxicosis en sus diferentes etiologías, en la cual se produce un flujo masivo de potasio al compartimiento intracelular que provoca hipokalemia con parálisis muscular. Esta entidad se ha descrito con una incidencia del 1,8-1,9 % en pacientes asiáticos, con muy escasos reportes de la bibliografía en general, y afecta más a los hombres que a las mujeres.²

La PPT se caracteriza por episodios transitorios y recurrentes de parálisis muscular flácida, que afectan la musculatura proximal con más intensidad. Durante los episodios de debilidad, la hipokalemia es habitual. La gravedad de la debilidad se correlaciona con el grado de hipokalemia, y la fuerza muscular mejora con la normalización de los niveles de potasio y al lograr el eutiroidismo.³

a. Servicio de Endocrinología, Hospital de Pediatría "Prof. Dr. Juan P. Garrahan", Buenos Aires, Argentina.

Correspondencia:
Dra. Noelia Dujovne: noedujovne@hotmail.com

Financiamiento: Ninguno.

Conflicto de intereses: Ninguno que declarar.

Recibido: 19-12-2017

Aceptado: 11-9-2018

CASO CLÍNICO

Se presenta a un paciente masculino con diagnóstico de síndrome de Down (cariotipo 47,XY+21) de 13 años y 3 meses de edad, quien consultó por debilidad de los miembros inferiores de 48 h de evolución.

Como antecedente de la enfermedad actual, se trataba de un niño nacido a término con pesquiza neonatal para hipotiroidismo congénito normal.

Según la referencia materna, estaba medicado con levotiroxina a razón de 25 mcg/día (0,41 mcg/kg/día) por hipotiroidismo diagnosticado a los 2 años de vida. No se contaba con el análisis de laboratorio de inicio de la medicación, y el seguimiento endocrinológico en los últimos dos años había sido irregular.

En el interrogatorio, los padres refirieron que habían notado, en el último tiempo, un descenso de peso y nerviosismo.

Al momento del examen físico, el paciente se presentaba alerta, compensado clínica y hemodinámicamente, afebril, normohidratado, con temblor fino, piel caliente, taquicardia (frecuencia cardíaca -FC-: 108 latidos x min), glándula tiroides palpable y con debilidad de los miembros inferiores y marcha dificultosa.

Se decidió la internación para su estudio y se solicitó un análisis de laboratorio (Tabla 1), que evidenció un ionograma con hipokalemia, creatina-fosfoquinasa (*creatine phosphokinase*; CPK, por sus siglas en inglés) elevada y un perfil tiroideo alterado compatible con hipertiroidismo.

Se interpretó el cuadro como parálisis hipokalémica secundaria a hipertiroidismo, por lo que se suspendió la levotiroxina, se suplió con cloruro de potasio por vía oral y se solicitó la evaluación cardiológica, que fue normal.

Posteriormente, se solicitó el dosaje de anticuerpos antitiroideos y una ecografía tiroidea con doppler color, y se confirmó el diagnóstico de hipertiroidismo por enfermedad de Graves (Tabla 2).

Se asumió que el cuadro presentado por el paciente era una parálisis hipokalémica causada por el hipertiroidismo no controlado.

Se indicó el tratamiento con metimazol (Danantizol®) a razón de 15 mg/día (0,8 mg/kg/día), 25 mg de atenolol (β 1 bloqueante) cada 12 h por vía oral y 20 meq de cloruro de potasio cada 8 h por vía oral (3,3 meq/kg/día). Al 5º día, se otorgó el egreso hospitalario por la mejoría clínica del paciente.

Durante el seguimiento ambulatorio, la familia concurrió periódicamente a los controles endocrinológicos, en los que se realizaron ajustes de la dosis de metimazol, con controles de hemograma y hepatograma normales, y se logró el descenso de las hormonas tiroideas, la

TABLA 2. Dosaje de anticuerpos antitiroideos del paciente

	Resultados	Valores de referencia
ATPO (UI/ml)	343	< 40
ATGU (UI/ml)	1429	< 35
TBII (%)	38,6	< 10
ANCA	negativo	

ATPO: anticuerpo antiperoxidasa; ATGU: anticuerpo antitiroglobulina; TBII: inmunoglobulina inhibitoria ligada a tirotropina; ANCA: anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos.

TABLA 1. Análisis de laboratorio

Resultado	1 sem.	3 sem.	4 sem.	7 sem.	15 sem.	Valor de	
Diagnóstico	posdiagnóstico	posdiagnóstico	posdiagnóstico	posdiagnóstico	posdiagnóstico	referencia	
Na (meq/L)	146	143	141	143	142	142	135-145
K ⁺ (meq/L)	2,31	2,09	4,02	4,05	4,6	4,4	3,5-5,5
TSH (mUI/ml)	< 0,03	< 0,03	< 0,03	< 0,03	0,11	8,51	0,88-4,65
T4 (mcg/dl)	14,5	10,4	10,4	6,7	3,34	4,97	5,3-10,6
T4l (ng/dl)	2,2	1,76	1,25	0,92	0,6	0,76	0,81-1,92
T3 (ng/ml)	3,65	2,38	1,98	1,55	0,94	1,09	0,80-1,99
CPK (UI/ml)	1317	312					< 270
Tratamiento MMZ	15 mg/día			12,5 mg/día	10 mg/día	7,5 x 3 + 10 x 4	

Na: natremia; K: kalemia; TSH: hormona estimulante tiroidea; T3: triyodotironina; MMZ: metimazol; T4: tiroxina; T4l: tiroxina libre; CPK: fosfocreatín quinasa.

mejoría clínica y la normalización de la kalemia (4,3 meq/L), por lo cual se suspendió el aporte oral de potasio. El paciente no ha presentado nuevos episodios de debilidad muscular y continúa realizando controles periódicos, con este último análisis de laboratorio: hormona estimulante tiroidea (*thyroid-stimulating hormone*; TSH, por sus siglas en inglés) de 6,06 mUi/ml, tiroxina (T4) de 6,21 mcg/dl, tiroxina libre (T4l) de 0,86 ng/dl, triyodotironina (T3) de 1,15 ng/ml, con lo cual se indicó disminuir la dosis de metimazol y realizar controles seriados.

DISCUSIÓN

Se describe a un paciente con síndrome de Down y una manifestación poco frecuente de hipertiroidismo. Thornton, en 2016,⁴ publicó un caso similar de PPT en un adolescente varón sin síndrome de Down. Al-Zubeidi, en el año 2015,⁵ describió a tres varones adolescentes con igual forma de presentación. En ambos trabajos publicados, los pacientes revirtieron su parálisis una vez instaurado el tratamiento del hipertiroidismo. Si bien la fisiopatología de la PPT permanece incierta, estos pacientes no presentan una deficiencia de potasio, sino un flujo intracelular aumentado en los músculos, producido por las hormonas tiroideas y los andrógenos que estimulan la actividad de la Na-K adenosin trifosfatasa (ATPasa), lo que resulta en hipokalemia y puede explicar que es más frecuente la PPT en los hombres. Además, las hormonas tiroideas aumentan la sensibilidad de los receptores β adrenérgicos y también la actividad de Na-K ATPasa.⁶

Más allá de las similitudes con la parálisis periódica familiar, múltiples observaciones indicarían que la PPT puede ser un desorden genéticamente condicionado desencadenado por la tirotoxicosis.⁷

Recientes publicaciones reportan que las mutaciones en el canal de potasio Kir2.6 juegan un rol en la PPT. Kir2.6 se expresa en el músculo esquelético y es regulado transcripcionalmente por las hormonas tiroideas. Las mutaciones en este gen ocasionarían una falla en la despolarización de la membrana producto de una disminución del flujo de potasio hacia el espacio extracelular, lo que causaría hipokalemia con la debilidad muscular asociada.⁴

Clínicamente, estos pacientes se presentan con la aparición brusca de una parálisis flácida que afecta, sobre todo, la musculatura proximal.

Las anomalías de la conducción cardíaca son frecuentes y suelen incluir cambios electrocardiográficos asociados a la hipokalemia (ondas U, ensanchamiento del QRS, prolongación del intervalo QT y aplanamiento de la onda T), taquicardia sinusal, taquiarritmias o bloqueos auriculoventriculares. Por lo general, las arritmias auriculares observadas en los pacientes con tirotoxicosis con niveles normales de potasio no son poco comunes, mientras que, rara vez, se han documentado arritmias ventriculares, incluida la fibrilación ventricular. Las arritmias ventriculares, generalmente, se resuelven con el tratamiento de la hipokalemia.⁸

Los hallazgos característicos en los estudios de laboratorio incluyen el hipertiroidismo y la hipokalemia, con una excreción urinaria de potasio normal. Se pueden observar otras alteraciones, que se describen en la *Tabla 3*.⁸

Dentro de los diagnósticos diferenciales, la PPT se encuentra más frecuentemente asociada a la enfermedad de Graves, pero puede ocurrir en cualquier otra patología que se manifiesta con hipertiroidismo (bocio multinodular tóxico, tirotoxicosis asociada a amiodarona e, incluso, hipertiroidismo facticio).

Se deben investigar otras causas de hipokalemia. La parálisis periódica familiar

TABLA 3. Anormalidades en el análisis de laboratorio, en la parálisis periódica tirotóxica (modificado de 8)

Anormalidades en el análisis de laboratorio en la PPT

Suero:

Hipokalemia
 $\uparrow$ T4l, $\uparrow$ T3, $\downarrow$ TSH
 Hipofosfatemia
 Hipomagnesemia
 $\uparrow$ CPK
 EAB normal

Orina:

Potasio en la muestra aislada de orina < 20 mmol/L
 Potasio/creatinina < 2
 Gradiente transtubular de potasio < 3
 Hipercalciuria
 Hipofosfaturia
 Calcio urinario/fósforo > 7

PPT: parálisis periódica tirotóxica; TSH: hormona estimulante tiroidea; T3: triyodotironina; T4: tiroxina; T4l: tiroxina libre; CPK: fosfocreatín quinasa; EAB: estado ácido base; $\downarrow$ descenso; $\uparrow$ ascenso.

puede presentarse en forma clínica similar, pero presenta antecedentes familiares y puede mejorar con tratamiento profiláctico con acetazolamida, que, en el caso de la PPT, podría empeorar el episodio de debilidad (Tabla 4).

El tratamiento de la PPT consiste en la corrección de la hipokalemia y la administración de beta-bloqueantes no selectivos, como el propranolol. Estos podrían prevenir futuros episodios de PPT, que producirían un menor consumo de potasio mediado por catecolaminas

al disminuir la sensibilidad de los receptores beta. El objetivo de alcanzar el eutiroidismo es crucial para el cese de los episodios de parálisis.⁸

CONCLUSIÓN

La PPT es una complicación poco frecuente del hipertiroidismo, caracterizada por episodios transitorios y recurrentes de debilidad muscular súbita, que afecta, principalmente, la musculatura proximal. Una historia clínica detallada, un examen físico minucioso y los hallazgos de laboratorio característicos son fundamentales para lograr el diagnóstico correcto.

El conocimiento de esta entidad con sus daños potenciales puede ayudar a un manejo seguro y eficiente de esta forma de presentación poco frecuente del hipertiroidismo. ■

TABLA 4. *Diagnósticos diferenciales (modificado de 8)*

Parálisis familiar periódica
Parálisis periódica idiopática
Miopatía tirotóxica grave
Síndrome de Guillain-Barré
Polimiositis
Parálisis por pulga
Porfiria intermitente aguda
Miositis infecciosa
Virus de la inmunodeficiencia humana
Poliomielitis anterior
Virus del Nilo
Sobredosis/envenenamiento
Drogas beta-agonistas
Teofilina
Organofosforados
Hipokalemia grave
Abuso de diuréticos
Síndrome de Bartter
Gastroenteritis aguda
Hiperaldosteronismo primario
Acidosis renal tubular

REFERENCIAS

1. Goday-Arno A, Cerda-Esteva M, Flores-Le-Roux JA, Chillaron-Jordan JJ, et al. Hyperthyroidism in a population with Down syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2009; 71(1):110-4.
2. Kung AW. Clinical Review: Thyrotoxic periodic paralysis: a diagnostic challenge. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006; 91(7):2490-5.
3. Lin SH. Thyrotoxic periodic paralysis. *Mayo Clin Proc*. 2005; 80(1):99-105.
4. Thornton M. Lower- extremity weakness in a teenager due to thyrotoxic periodic paralysis. *J Emerg Med*. 2017; 52(4):e133-7.
5. Al-Zubeidi H, Demeterco C, Jones KL. Thyrotoxic, hypokalemic periodic paralysis (THPP) in adolescents. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2015; 28(1-2):157-61.
6. Ryan D, da Silva MR, Soong TW, Fontaine B, et al. Mutations in potassium channel kir2.6 cause susceptibility to thyrotoxic hypokalemic periodic paralysis. *Cell*. 2010; 140(1):88-98.
7. Meseha M, Parsamehr B, Kissell K, Attia M. Thyrotoxic periodic paralysis: a case study and review of the literature. *J Community Hosp Intern Med Perspect*. 2017; 7(2):103-6.
8. Pothiwala P, Levine S. Thyrotoxic periodic paralysis: a review. *J Intensive Care Med*. 2010; 25(2):71-7.

Sarcoma de Ewing extraóseo en la columna dorsal con compresión medular al momento del diagnóstico. Reporte de un caso

Primary extra-osseous Ewing sarcoma of the dorsal spine with spinal cord compression at diagnosis. Case report

Dra. Gisel A. Bedoya^a, Dra. Natali Bello^a, Dra. Laura Moná^a, Dr. Kevin Velásquez^a, Dr. Jairo Sandoval^b,
Dr. John F. Castro-Álvarez^c

RESUMEN

Los tumores neuroectodérmicos primitivos a nivel extraóseo son una neoplasia muy rara, con pocas publicaciones en la literatura. Se reporta un caso de una paciente de nueve años quien se presentó con signos de compresión medular. Se estableció un grupo de diagnósticos diferenciales en el abordaje, entre los que debió incluirse la patología oncológica. En la paciente, se observó la presencia de una masa en la columna dorsal con compromiso del cordón medular, que requirió cirugía descompresiva de urgencia y, posteriormente, se diagnosticó sarcoma de Ewing. Cabe resaltar la importancia del caso debido a la baja incidencia del origen extraóseo en esta neoplasia y su rara localización en la columna dorsal, y destacar la presencia de la compresión medular como forma de presentación del cáncer en pediatría, además de la poca información que, hasta el momento, se posee referida al mejor abordaje terapéutico en esta patología, en esta localización.

Palabras clave: tumores neuroectodérmicos, columna vertebral, sarcoma de Ewing, neoplasias, niño.

ABSTRACT

Extraosseous primitive neuroectodermal tumors are very rare neoplasms. Only a few cases have been published in the literature. This report is about a 9-year-old female patient whose clinical manifestations showed spinal cord compression, so different diagnosis should be considered, including oncology disease. The patient showed a mass of the dorsal spine with spinal cord compression. She was diagnosed with Ewing Sarcoma after surgical intervention and pathology study. It is necessary to highlight the importance of the present case due to the low incidence of the extraosseous Ewing Sarcoma, and

its infrequent location at the dorsal spine and the spinal cord compression as initial presentation of pediatric cancer, as well as the poor information related to the best therapeutic strategy to treat this disease at this location.

Key words: neuroectodermal tumors, spine, sarcoma, Ewing, neoplasms, child.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2019.e41>

Cómo citar: Bedoya GA, Bello N, Moná L, Velásquez K, et al. Sarcoma de Ewing extraóseo en la columna dorsal con compresión medular al momento del diagnóstico. Reporte de un caso. *Arch Argent Pediatr* 2019;117(1):e41-e46.

INTRODUCCIÓN

Los tumores neuroectodérmicos primitivos (*primitive neuroectodermal tumors*; PNET, por sus siglas en inglés) son una enfermedad maligna infrecuente, de células pequeñas y redondas.^{1,2} Estos afectan huesos y tejidos blandos, principalmente en la región torácica, el retroperitoneo, la región paravertebral, la región de la cabeza, el cuello, y las extremidades.³ Los PNET se consideran tumores diferenciados cuando expresan marcadores neurales, mientras que el sarcoma de Ewing (SE), una lesión neoplásica perteneciente a la misma familia, siempre se considera indiferenciado, ya que no presenta compromiso neural. Al ser de la misma familia, ambos comparten el compromiso del cromosoma 22, con una translocación cromosómica característica; la más frecuente (en el 85 % de los casos) es la (t11;22)(q24;q12), y, en el 10 % de los casos, la (t21;22)(q22;q12), que generan una proteína oncogénica de fusión *EWSR1-FLI1*, *EWSR1-ERG*, respectivamente, por lo que se consideran, en la actualidad, variantes del mismo tumor.^{3,4}

El SE/PNET afecta, sobre todo, a niños y adolescentes, y es más común en los individuos de raza blanca y en el sexo masculino.⁵ Los síntomas y signos clínicos en esta localización son dolor, masa palpable y, dependiendo de la localización, asociarse a déficit neurológico.⁶

- a. Facultad de Ciencias de la Salud, Corporación Universitaria Remington, Medellín, Antioquia.
- b. Hospital San Juan de Dios E. S. E. Rionegro, Antioquia.
- c. Grupo de Investigación en Salud del Adulto Mayor, Facultad de Ciencias de la Salud, Corporación Universitaria Remington, Medellín, Colombia.

Correspondencia:

Dr. John F. Castro-Álvarez: john.castro@uniremington.edu.co

Financiamiento: Ninguno.

Conflicto de intereses: Ninguno que declarar.

Recibido: 21-12-2017

Aceptado: 15-8-2018

Puede presentar metástasis en un 25 % de los casos al pulmón, al hueso, a la médula ósea y a los ganglios linfáticos.⁷ Radiológicamente, se asocia con una reacción perióstica en láminas o “piel de cebolla”.^{5,7} La lesión es, por lo general, lítica y central con bordes, más o menos mal definidos o geográficos.⁵ También se puede presentar como una lesión esclerótica con expansión ósea.⁵

El objetivo de este trabajo es reportar el caso de una paciente femenina de nueve años a quien se le diagnosticó SE de origen extraóseo en la columna dorsal, con compresión medular al momento del diagnóstico, y los diferentes enfoques diagnósticos y terapéuticos utilizados.

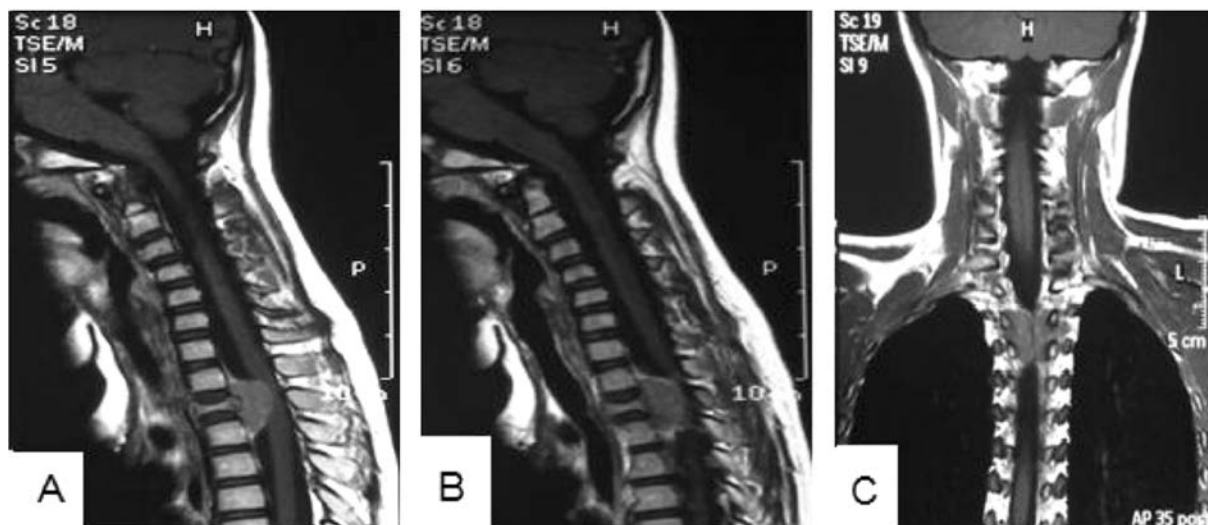
REPORTE DE CASO

Paciente femenino de nueve años de edad quien presentó dolor progresivo a nivel interescapular con predominio en decúbito supino, con tiempo de evolución de 15 días al momento de su ingreso a Urgencias. Paciente con dificultad para la deambulación, dolor en la columna dorsal, de mayor intensidad en las horas de la noche, parestesias, pérdida de la fuerza en los miembros inferiores con predominio en el miembro inferior derecho, con antecedente de dos consultas recientes en las que se había diagnosticado un espasmo muscular y dolores del crecimiento.

Al momento del examen físico, se manifestó con dolor ante la palpación en la región dorsal interescapular, sin signos inflamatorios; no se palparon masas ni espasmos paravertebrales, arcos de movilidad de la cadera conservados, dificultad para la marcha, pérdida de la fuerza muscular en los miembros inferiores, más acentuada en el derecho, reflejos osteotendinosos disminuidos, simétricos y sensibilidad disminuida. En la radiografía de columna, se evidenció escoliosis dorsolumbar de convexidad izquierda, sin otros hallazgos. Al cabo de 12 horas, la paciente presentó deterioro del cuadro clínico con progresión del déficit motor y pérdida de la sensibilidad en los miembros inferiores. Se decidió trasladarla a la Unidad de Cuidados Intensivos para el monitoreo continuo y realizar una resonancia magnética nuclear (RMN) simple y contrastada de la columna total, y la interconsulta con Neurología por el presunto diagnóstico de Guillain-Barre.

La RMN reportó un colapso vertebral de T2 en aproximadamente un 50 % asociado a una lesión de tejidos blandos que comprometía el espacio epidural con compresión del cordón medular y se extendía en sentido superior, inferior y forámenes (Figura 1). Entre las posibilidades diagnósticas, se consideró histiocitosis, linfoma y SE/PNET. Se interconsultó con Neurología Pediátrica, quienes

FIGURA 1. Resonancia magnética nuclear con dos cortes sagitales (A-B) y un corte coronal (C)



Las tres imágenes con modalidad T1 y preponderancia de la columna vertebral. En las figuras A y B, se aprecia la existencia de una masa hipointensa que hace compresión medular en C7-T1. En la imagen C, se observa la presencia de un cuerpo hipointenso en C7-T1 y T2.

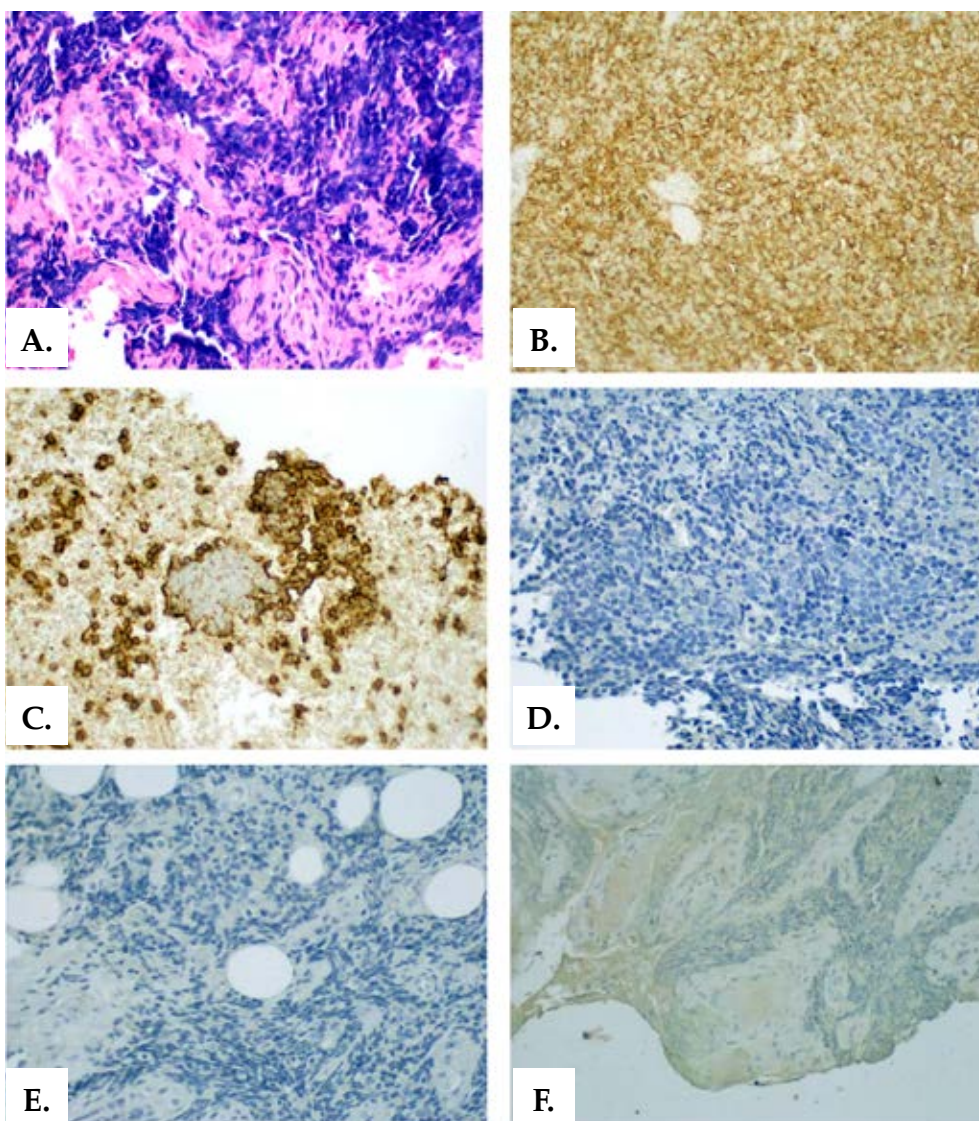
hicieron un diagnóstico de tumor extradural con compresión en el canal medular y sugirieron realizar la biopsia y la resección del tumor espinal.

Se realizó laminectomía total de T2 y parcial de T1 y T3 por el canal estrecho dorsal más la resección del tumor extraaxial dorsal, el cual era de características violáceas y muy vascularizado. Se resecó, se liberó el canal y se dejó la médula y las raíces nerviosas libres. En el reporte de la biopsia, se reveló un tumor extradural con fragmentos de una neoplasia maligna

constituida por células pequeñas, redondas y azules con cromatina fina. Las células se teñían positivamente con el marcador CD99 y fueron negativas para CD45, CD20, TdT, sinaptofisina, miogenina y desmina, lo que confirmó un SE/PNET (Figura 2).

A los quince días del posoperatorio, la paciente presentó deterioro motor y dolor dorsal, paraparesia espástica e hiperreflexia en los miembros inferiores. Se le realizó una tomografía axial computarizada (TAC) de control, que

FIGURA 2. Cortes tomados del tumor extradural que muestran fragmentos de una neoplasia maligna constituida por células de tamaño pequeño con cromatina fina



A. Hematoxilina y eosina (40X). B y C. CD99 positivo (40X). D. Sinaptofisina negativa (40X). E. Miogenina negativa. F. TdT negativa (40X).

mostró una masa paravertebral derecha e izquierda que se extendía cranealmente al disco C7-T1 alrededor de ocho milímetros y caudalmente al cuerpo vertebral T2, obliteraba el flujo del líquido cefalorraquídeo, lo que comprometía la medula hasta en un 80 %. También se encontró un defecto de los elementos posteriores en este nivel y se observó la extensión a través de los forámenes de emergencia, por lo que fue evaluada por Oncología Pediátrica y se decidió iniciar quimioterapia y radioterapia. Se le realizó una gammagrafía ósea corporal total, que arrojó como resultado el estudio negativo para lesiones metastásicas. Luego de un año en tratamiento, se dio una recuperación de la movilidad y de la sensibilidad en los miembros inferiores y la ausencia de masas en la columna vertebral, lo que dio por culminado el tratamiento.

En la TAC de control realizada a los dos años del tratamiento, se observó, en el lóbulo inferior derecho del pulmón, un nódulo en el segmento lateral y un nódulo en el segmento anterior sugestivo de metástasis (Figura 3). Se le realizó una lobectomía segmentaria del lóbulo inferior y medio derecho, cuyo diagnóstico histológico fue positivo para metástasis de SE, y se inició el tratamiento de cuidados paliativos sin tratamiento quimioterapéutico.

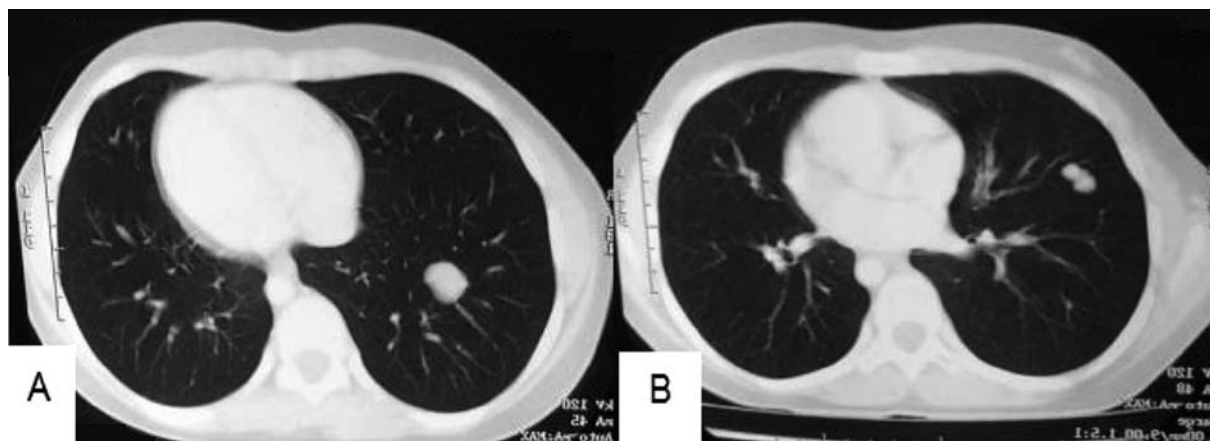
Dos meses después de la recaída, la paciente presentó episodios de tos acompañados de dolor pleurítico en el hemitórax izquierdo. Se solicitó una radiografía de tórax, que evidenció un derrame pleural izquierdo masivo. Se realizó

una toracocentesis evacuante, que fue poco efectiva, ya que se observó compromiso pleural por el tumor, y la paciente quedó con oxígeno suplementario de forma permanente. Se procedió a la realización de estudios complementarios, entre ellos, una gammagrafía ósea total, en la que se evidenció metástasis en el fémur, la pelvis, la parrilla costal y el húmero (Figura 4). Se decidió tenerla bajo sedación debido a su compromiso hemodinámico e inestabilidad del patrón respiratorio, con su posterior fallecimiento.

DISCUSIÓN

El SE es un tumor que posee origen primario, generalmente, a nivel óseo, pero puede tener un origen distinto desde estructuras blandas, tales como el músculo, el tejido adiposo, y, en algunos casos, desde estructuras serosas, como las adventicias o las meninges.⁸ La incidencia general del SE lo ubica en el segundo tumor óseo en frecuencia, con distribución en los huesos largos, y en el esqueleto axial, alrededor del 55 % y del 45 %, respectivamente, y es de origen extraóseo en acerca del 16-18 % de los casos.⁹ El origen tumoral extraóseo es infrecuente, como se describió en una serie de 1631 casos, en la que se reportaron 290 casos de localización extraósea (18,4 %) del SE.¹⁰ Por su parte, los SE epidurales extraóseos son extremadamente raros, con tan solo 32 casos reportados en la literatura en 2017.¹¹ Los SE extraóseos vs. los óseos serían más frecuentemente axiales extrapélvicos, menores de 8 centímetros sin alteraciones genómicas diferentes entre los grupos.⁹

Figura 3. Tomografía axial computarizada con ventana al pulmón, en la que se observa la presencia de múltiples masas en el lóbulo inferior (A) y medio (B) del pulmón derecho



Estas masas tienen bordes regulares, definidos y asociados a la presencia de lesiones satélite y adenopatías. Las imágenes se encuentran invertidas, por artefacto de su escaneo.

El caso clínico descrito da cuenta de una masa en la región dorsal de la columna vertebral, con origen extraóseo, cuyas características histológicas lo denominan como SE, con una localización poco frecuente en estas neoplasias. Se evidencia también un curso clínico larvado y lento, que no es habitual en las patologías de ortopedia oncológica. Sin embargo, presenta una recaída metastásica pulmonar y ósea, lo que le confiere muy mal pronóstico y le ocasiona el óbito a los tres meses de la recaída. Un 30-40 % de los pacientes con SE presentan recaída, y es aún más frecuente si el SE es metastásico al momento del diagnóstico, por lo general, en los dos primeros años, y la supervivencia para los pacientes con SE recaído es muy pobre, de, aproximadamente, el 10-15 % a 5 años.^{4,12,13} Se han encontrado pocas publicaciones acerca del SE en la columna, que avalan el origen vertebral como prácticamente el único sitio de origen, y, en solo unos pocos casos, en las meninges perimedulares.^{8,14}

No obstante, hay un reporte de cuatro casos de jóvenes que desarrollaron SE/PNET en la bóveda craneal, específicamente, a nivel supratentorial y en la fosa posterior,⁸ mientras que, en este reporte de caso, aunque no fue posible identificar el origen de la lesión primaria, se tiene certeza de que estuvo comprometido el canal medular y las meninges. También refleja la rareza de esta patología la reciente publicación con 32 casos reportados de SE epidurales extraóseos en la literatura.¹¹ Queda, finalmente, un panorama abierto para la investigación, la búsqueda y el reporte de más casos para poder

entender el comportamiento genético, clínico e histopatológico de la enfermedad y la mejor modalidad terapéutica para utilizar. ■

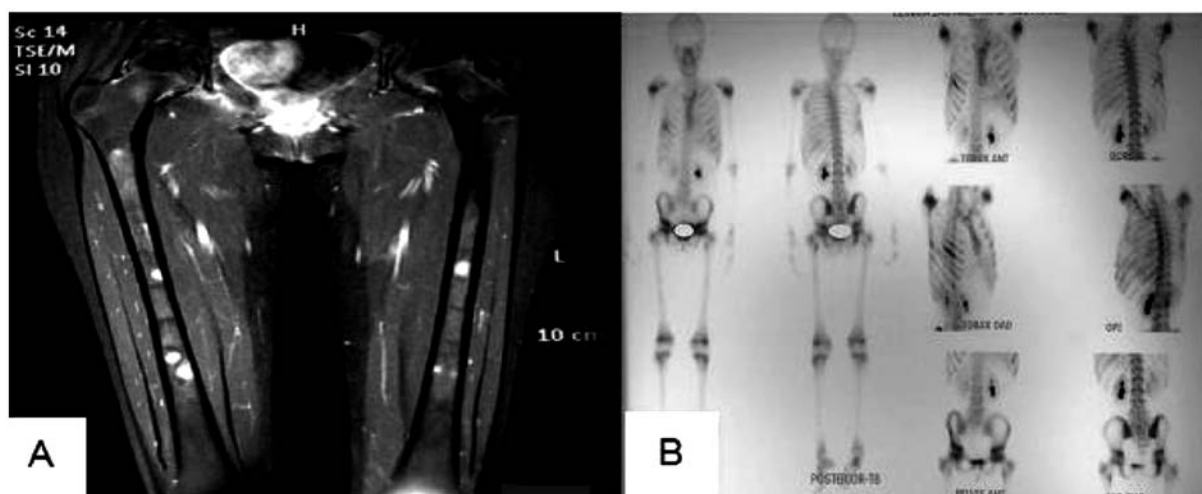
Agradecimientos

A la Clínica Las Américas por el acceso a los hallazgos histológicos.

REFERENCIAS

1. Zhao M, Zhang B, Liang F, Zhang J. Primary spinal intradural extraskeletal Ewing sarcoma mimicking a giant nerve sheath tumor: Case report and review of the literature. *Int J Clin Exp Pathol*. 2014; 7(12):9081-5.
2. Mardekian S, Gandhe A, Miettinen M, Pack S, et al. Two Cases of Spinal, Extraosseous, Intradural Ewing's sarcoma/Peripheral Neuroectodermal Tumor: Radiologic, Pathologic, and Molecular Analysis. *J Clin Imaging Sci*. 2014; 4:6.
3. Goldblum JR, Folpe AL, Weiss SW, eds. *Enzinger and Weiss's soft tissue tumors*. 6.^{ta} ed. Filadelfia, PA: Elsevier; 2014.
4. Gaspar N, Hawkins DS, Dirksen U, Lewis IJ, et al. Ewing Sarcoma: Current Management and Future Approaches Through Collaboration. *J Clin Oncol*. 2015; 33(27):3036-46.
5. Brenes Zuñiga MG. Sarcoma De Ewing: enfoque radiográfico. *Revista Médica de Costa Rica y Centroamérica*. 2014; 71(610):271-3.
6. De Ioris MA, Prete A, Cozza R, Podda M, et al. Ewing Sarcoma of the Bone in Children under 6 Years of Age. *PLoS One*. 2013; 8(1):e53223.
7. Downing JR, Head DR, Parham DM, Douglass EC, et al. Detection of the (11;22)(q24;q12) translocation of Ewing's sarcoma and peripheral neuroectodermal tumor by reverse transcription polymerase chain reaction. *Am J Pathol*. 1993; 143(5):1294-300.
8. Ke C, Duan Q, Yang H, Zhu F, et al. Meningeal Ewing Sarcoma/Peripheral PNET: Clinicopathological, Immunohistochemical and FISH study of four cases. *Neuropathology*. 2017; 37(1):35-44.
9. Cash T, McIlvaine E, Krailo MD, Lessnick S, et al. Comparison of clinical features and outcomes in patients with extraskelatal versus skeletal localized Ewing sarcoma:

FIGURA 4. (A) Resonancia magnética nuclear contrastada de los miembros inferiores con múltiples focos metastásicos en los huesos largos. (B) Gammagrafía ósea en la que se aprecia la captación de las múltiples lesiones metastásicas



- A report from the Children's Oncology Group. *Pediatr Blood Cancer*. 2016; 63(10):1771-9.
10. Jawad MU, Cheung MC, Min ES, Schneiderbauer MM, et al. Ewing sarcoma demonstrates racial disparities in incidence-related and sex-related differences in outcome: An analysis of 1631 cases from the SEER database, 1973-2005. *Cancer*. 2009; 115(15):3526-36.
 11. Gopinath S, Moorthy P, Kulasekaran N. Pediatric Epidural Extra-Osseous Ewing's Sarcoma - Extremely Rare Case Report and Review of the Literature. *Int J Radiol Radiat Ther*. 2017; 4(3): 00096.
 12. Ferrari S, Luksch R, Hall KS, Fagioli F, et al. Post-relapse survival in patients with Ewing sarcoma. *Pediatr Blood Cancer*. 2015; 62(6):9949.
 13. Stahl M, Ranft A, Paulussen M, Bölling T, et al. Risk of recurrence and survival after relapse in patients with Ewing sarcoma. *Pediatr Blood Cancer*. 2011; 57(4):549-53.
 14. Sharma C, Nath K, Kumawat BL, Acharya M, et al. Paraspinal extraskeletal Ewing's sarcoma: a rare clinical entity. *BMJ Case Rep*. 2014; 2014:bcr2014205010.

Encefalitis por herpes simple resistente al aciclovir en un niño tratado satisfactoriamente con el agregado de foscarnet.

A propósito de un caso

Acyclovir Unresponsive Herpes Simplex Encephalitis in a child successfully treated with the addition of Foscarnet. Case report

Dra. Zeynep G. Gayretli Aydin^a, Prof. Asoc. Gonul Tanir^a, Dra. Cigdem Genc Sel^b, Dra. Yasemin Tasci Yildiz^a, Prof. Asoc. Turkan Aydin Teke^a y Dra. Ayse Kaman^a

RESUMEN

La encefalitis por herpes simple (EHS) es la causa más frecuente de encefalitis focal esporádica en todo el mundo. El aciclovir es el tratamiento preferido para la EHS desde la década de 1980. Después del uso generalizado del aciclovir, se redujo la tasa de mortalidad relacionada con la EHS pero surgieron cepas resistentes. Se ha informado que la incidencia de virus del herpes simple (VHS) resistente al aciclovir es del 0,5 % y del 3,5 %-10 % aproximadamente en los pacientes inmunocompetentes e inmunocomprometidos, respectivamente. En este artículo, describimos el caso de un paciente inmunocompetente de 12 años de edad con encefalitis por VHS-1 tratado satisfactoriamente con aciclovir y foscarnet. En el caso de una condición clínica que desmejora con el tratamiento con aciclovir, incluso si no se demuestra un aumento de la carga viral del VHS en el líquido cefalorraquídeo, se podría considerar la posibilidad de EHS resistente al aciclovir y el agregado de foscarnet al tratamiento con aciclovir.

Palabras clave: encefalitis por herpes simple, aciclovir, foscarnet, niño.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2019.e47>

Texto completo en inglés:

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2019.eng.e47>

Cómo citar: Gayretli Aydin ZG, Tanir G, Genc Sel C, Tasci Yildiz Y, et al. Encefalitis por herpes simple resistente al aciclovir en un niño tratado satisfactoriamente con el agregado de foscarnet. A propósito de un caso. Arch Argent Pediatr 2019;117(1):e47-e51.

INTRODUCCIÓN

La encefalitis por herpes simple (EHS) es la causa más frecuente de encefalitis focal esporádica en todo el mundo.^{1,2} La incidencia varía entre 1 y 2 casos por cada 500 000 habitantes por año.³ El aciclovir, un análogo nucleosídico de la guanosina, es el tratamiento preferido para la EHS. Después del uso de este fármaco, si bien se redujo la tasa de mortalidad relacionada con la EHS, surgieron cepas resistentes. Se ha informado que la incidencia del virus del herpes simple (VHS) resistente al aciclovir es del 0,5 % y del 3,5 %-10 % en los pacientes inmunocompetentes e inmunocomprometidos, respectivamente.⁴ En este artículo, describimos el caso de un paciente inmunocompetente de 12 años de edad con encefalitis por VHS-1 tratado satisfactoriamente con aciclovir y foscarnet.

A propósito de un caso

Un niño de 12 años de edad ingresó al departamento de emergencias pediátricas con fiebre y cefalea de cuatro días de evolución y con habla irrelevante, desorientación y vómitos intermitentes desde hacía un día. Su temperatura corporal era de 38,5 °C y su frecuencia cardíaca, de 116 latidos por minuto. Estaba letárgico y respondía a las preguntas de manera lenta e ilógica. Presentaba rigidez en el cuello; los signos de Kernig y de Brudzinski fueron negativos. El resto del examen neurológico fue normal. Se realizó una punción lumbar (PL) que mostró pleocitosis del líquido cefalorraquídeo (LCR) (> 610 glóbulos blancos/mm³) con predominio de linfocitos (80 %), proteínas en el LCR por 93,8 mg/dl (rango normal: 15-45 mg/dl) y glucosa en el LCR por 85 mg/dl (glucemia, en simultáneo, 127 mg/dl). La tinción de Gram del LCR no mostró microorganismos. El panel límbico fue negativo tanto en suero como con LCR. Se inició el tratamiento empírico con ceftriaxona (100 mg/kg/día por vía intravenosa

- a. División de Infectología Pediátrica.
- b. División de Neurología Pediátrica, Departamento de Pediatría.
- c. Departamento de Radiología Pediátrica, Hospital de Formación e Investigación Materno Infantil Dr. Sami Ulus, Angora, Turquía.

Correspondencia:

Dra. Zeynep G. Gayretli Aydin: zgayretli@gmail.com

Financiamiento: Ninguno.

Conflicto de intereses: Ninguno que declarar.

Recibido: 23-2-2018

Aceptado: 17-9-2018

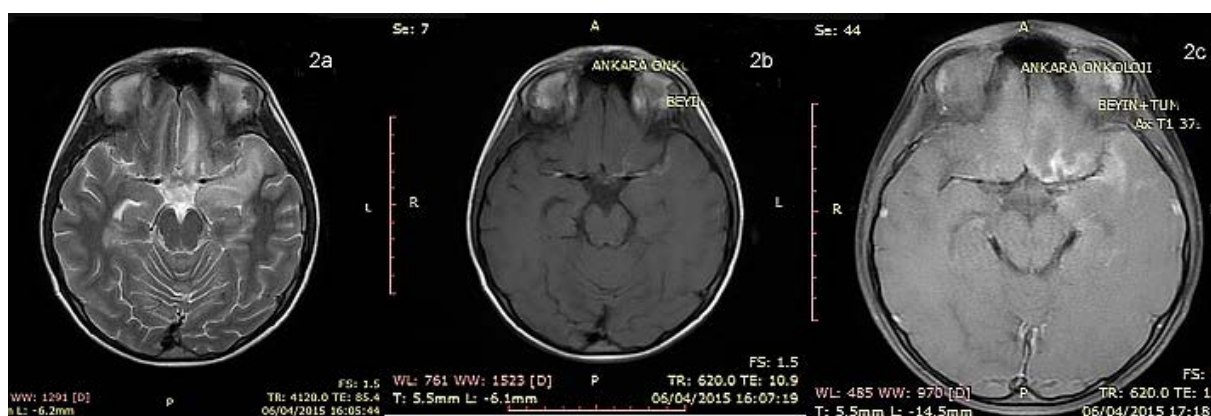
[IV] cada 12 horas), claritromicina (15 mg/kg/día por vía i.v. cada 12 horas) y aciclovir (1500 mg/m²/día por vía IV cada 8 horas) para una posible meningitis bacteriana y EHS, respectivamente. Se realizó una resonancia magnética (RM) del cerebro el segundo día de hospitalización; esta mostró hiperintensidad en las secuencias ponderadas en T2 y realce meníngeo en el giro recto del lóbulo frontal, el hipocampo, el núcleo amigdalino, el hipotálamo y los cuerpos mamilares del hemisferio cerebral izquierdo. También se observó hiperintensidad nodular mínima en el lóbulo temporal derecho en las secuencias ponderadas en T2 (Figura 1). Los registros del electroencefalograma (EEG) en vigilia o sueño mostraron una reducción

difusa de la actividad de fondo en la región temporo-occipital izquierda. En el seguimiento, la prueba de reacción en cadena de la polimerasa (PCR, por su sigla en inglés) detectó VHS-1 en el LCR, y se hallaron anticuerpos IgG para VHS e IgM negativos para VHS. El VHS-1 en el LCR se detectó con el kit comercial de diagnóstico de meningitis viral PCR multiplex en tiempo real de *Fast Track Diagnostics* (Fast Track Diagnostics, Luxemburgo) y con la PCR en tiempo real ABI 7500 (Applied Biosystems, EE. UU.). Se diagnosticó EHS y se discontinuó la ceftriaxona. A los 14 días de tratamiento con aciclovir, los síntomas neurológicos del paciente empeoraron y se observó letargo, desorientación y cambios conductuales. El

FIGURA 1: Secuencia transversal ponderada en T2 de la RM realizada el día de la hospitalización en la que se observan edema y aumento de la intensidad de señal en los lóbulos temporal y frontal. Se observan cambios similares en un área pequeña del lóbulo temporal derecho (1a). No se observa hemorragia en la secuencia ponderada en T1 (1b). Después de la administración de un contraste, se observó realce meníngeo de la piamadre hacia la izquierda (1c).



FIGURA 2: En la secuencia ponderada en T2 se observa aumento del edema y de la intensidad de la señal en los lóbulos temporal y frontal y en el lóbulo temporal derecho (2a). En la secuencia ponderada en T1 obtenida antes de la administración del contraste, se observa aumento de la señal cortical que coincide con la hemorragia (2b). Después de la administración de un contraste, se observó mayor realce meníngeo de la piamadre (2c).



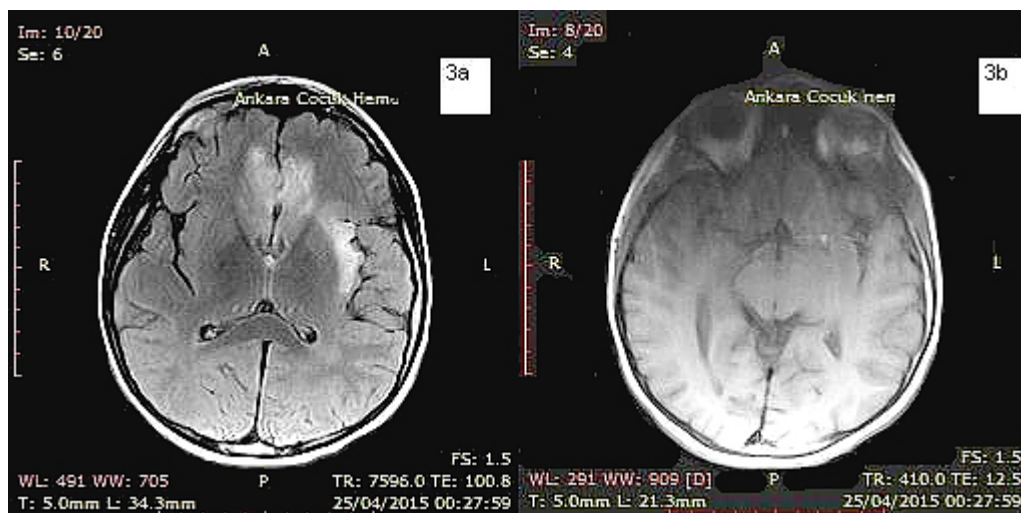
paciente luego presentó vómitos y bradicardia leve sin hipertensión. En el examen neurológico se observaron reflejos tendinosos profundos hiperactivos en las extremidades inferiores. Al día siguiente, se produjeron dos convulsiones tónicas que duraron 40 segundos. Se inició un tratamiento antiepiléptico con levetiracetam. En la oftalmoscopia se observaron dilatación de las venas retinianas en ambos ojos y tortuosidad vascular retiniana con sospecha de aumento de la presión intracraneal. Después de las convulsiones, se repitieron los EEG en vigilia y sueño, cuyos registros mostraron una reducción difusa de la actividad de fondo con actividad paroxística en la región temporal derecha. Se realizó una segunda RM, que mostró aumento del edema que afectaba el giro recto en el lóbulo frontal, el hipocampo, el núcleo amigdalino, el hipotálamo y los cuerpos mamilares del hemisferio izquierdo y un aumento de la hiperintensidad y del edema en el giro recto del lóbulo frontal derecho y la región temporal (Figura 2). En esta instancia, no fue posible realizar una segunda PL para detectar si persistía o no el VHS-1. Se inició la administración de dexametasona y NaCl al 3 % para el edema cerebral. Si bien no fue posible confirmar la farmacoresistencia mediante métodos moleculares, se consideró que se trataba de resistencia clínica al aciclovir. Se agregó foscarnet (60 mg/kg, por vía IV cada 12 horas). Esta alteración en el tratamiento, junto con el manejo del edema cerebral, produjo una mejoría dramática en la condición general del

paciente, quien recobró la lucidez y fue capaz de responder preguntas adecuadamente. La oftalmoscopia fue normal. En la PL de control, correspondiente al día 17 del tratamiento con foscarnet y al día 33 del tratamiento con aciclovir, se observaron 20 células/ml, glucosa y proteínas normales y ADN de VHS-1 negativo en el LCR. Con base en estos hallazgos, se interrumpió el tratamiento combinado con ambos fármacos. Durante el transcurso de la enfermedad, se disminuyó la dosis de corticoesteroides. El paciente recibió el alta y no presentaba secuelas neurológicas. Durante el seguimiento, se realizó una RM del cráneo; las secuencias ponderadas en T1 mostraron necrosis corticoluminar en el giro recto del lóbulo frontal, el hipocampo, el núcleo amigdalino, el hipotálamo y los cuerpos mamilares del hemisferio izquierdo y se detectó disminución del edema y de las señales hiperintensas en el lóbulo temporal derecho (Figura 3).

DISCUSIÓN

La EHS es la causa identificada más frecuente de la encefalitis viral.⁵ Las infecciones del sistema nervioso central por herpes simple son las más graves y destructivas de todas las infecciones virales.³ Los pacientes con EHS presentan, en orden de frecuencia, fiebre, alteración de la conciencia, cefalea, desorientación, convulsiones, cambios de la conducta o la personalidad, alteración de la memoria, incapacidad motriz y problemas con el habla.⁵ Nuestro paciente tenía

FIGURA 3: A la tercera semana de hospitalización, en esta secuencia FLAIR ponderada en T2w se observa compromiso del giro recto del lóbulo frontal derecho (3a). La secuencia ponderada en T1 no muestra hemorragia (3b).



la mayoría de estos síntomas. Los hallazgos más comunes en el LCR incluyen pleocitosis con predominio de linfocitos, concentración de proteínas moderadamente elevada y concentración de glucosa normal. La RM y el EEG, que mostraron anomalías en el lóbulo temporal, sirven como pruebas de diagnóstico de respaldo.³ Todos los hallazgos en el LCR, la RM y el EEG de nuestro paciente indicaban EHS; el resultado positivo de VHS en el LCR según la PCR confirmó el diagnóstico definitivo. En la EHS, se recomienda repetir la PL 21 días después de iniciar el tratamiento con aciclovir. Si aún se observa VHS en el LCR, se debe realizar una PL semanalmente para determinar la presencia de VHS en el LCR.

El aciclovir es el fármaco preferido para el tratamiento de la EHS. Se sabe que el inicio del aciclovir de manera temprana está asociado con un mejor pronóstico de la EHS.⁵ El aciclovir actúa afectando dos enzimas virales. La timidina cinasa (TC) viral fosforila el aciclovir para formar monofosfato de aciclovir, que luego es fosforilado por las cinasas celulares para tomar la forma activa de trifosfato de aciclovir (ACV-TP). El ACV-TP inhibe competitivamente la ADN polimerasa viral.⁶

La tasa de mortalidad de la EHS se redujo después de la introducción del aciclovir. El uso cada vez mayor de este fármaco podría llevar al desarrollo de cepas de VHS resistentes. La causa más frecuente de la resistencia al aciclovir son las mutaciones en la timidina cinasa (TC) (95 %).⁷ Una pérdida en la actividad de la TC, una alteración en la especificidad del sustrato de la TC y una alteración en la actividad de la ADN polimerasa son responsables de la resistencia al aciclovir.⁸ Se ha informado que esta varía entre el 3,5 % y el 10 % en los pacientes inmunocomprometidos. En un estudio reciente con 1425 pacientes con infección por VHS, que buscaba reevaluar el estado de resistencia del VHS al aciclovir entre 2002 y 2011, se observó que la prevalencia de resistencia en los pacientes inmunocompetentes no superaba el 0,5 %, mientras que, en los pacientes inmunocomprometidos, se observó un aumento significativo.⁴ Nuestro paciente era un niño sano de 12 años de edad, pero su situación clínica y los hallazgos en la RM empeoraban a pesar de haberse recomendado el tratamiento con aciclovir en forma temprana. Por este motivo, se pensó en la resistencia al aciclovir. Para tratar las infecciones resistentes al aciclovir, pueden usarse fármacos con diferentes mecanismos de acción.

Una opción alternativa es el foscarnet, que actúa directamente sobre la ADN polimerasa viral. Se informaron algunos casos de EHS resistente al aciclovir que recibieron tratamiento satisfactorio con la combinación de aciclovir y foscarnet. Por ejemplo, el caso de una mujer inmunocompetente de 27 años con EHS cuya evolución clínica había empeorado y que presentó aumento de la carga de VHS-1 mientras recibía aciclovir mejoró después del agregado de foscarnet al tratamiento. Se demostraron cinco mutaciones no sinónimas en las posiciones nucleotídicas del gen timidina cinasa (*UL23*) de la cepa de VHS-1 de esta paciente.⁹ Se informó el caso de una mujer de 50 años con EHS con virus mutante en el gen timidina cinasa que recibía el anticuerpo monoclonal antifactor de necrosis tumoral adalimumab. El tratamiento combinado de foscarnet y aciclovir también produjo una mejoría en esta paciente.¹⁰ Se informó sobre otro caso de un niño de 13 días con EHS que, mientras recibía aciclovir, tuvo un empeoramiento de su estado clínico, y en quien se demostró una mutación en el gen timidina cinasa (nucleótido G375T, aminoácido Q125H). Se agregó vidarabina al régimen terapéutico a partir de la quinta semana debido a que no se disponía de foscarnet.¹¹ En un estudio previo, se informó sobre una paciente de 19 años con EHS. Esta paciente recibió aciclovir en una dosis y durante un período adecuados, pero empeoró significativamente en los siguientes días. Si bien no fue posible realizar la prueba de resistencia al aciclovir, se agregó foscarnet al tratamiento con aciclovir. Después de esto, la paciente mostró una mejoría clínica notoria.¹² Desafortunadamente, en nuestro caso, no fue posible probar el aumento de la carga de VHS-1 ni la resistencia al aciclovir. Debido a que no es posible aislar el virus en el LCR, es muy difícil realizar una prueba de sensibilidad del VHS al aciclovir. Si bien la resistencia al aciclovir en los pacientes inmunocompetentes es relativamente rara, el deterioro del estado clínico y los hallazgos neurológicos en los días siguientes a pesar del tratamiento con aciclovir en nuestro paciente indicaron una posible resistencia al aciclovir. Además de esto, la mejoría clínica inmediata poco después de la administración de foscarnet y el tratamiento sintomático apuntaron a la resistencia clínica al aciclovir.

Consideramos que el edema cerebral como parte del empeoramiento del estado clínico podría suceder durante el transcurso de la EHS a pesar del tratamiento con aciclovir. Por este

motivo, podría descartarse la realización de PL de control en la práctica clínica. En el caso de una condición clínica que desmejora con el tratamiento con aciclovir, incluso si no se demuestra un aumento de la carga viral del VHS en el líquido cefalorraquídeo, se podría considerar la posibilidad de EHS resistente al aciclovir y el agregado de foscarnet. ■

REFERENCIAS

1. Stahl JP, Mailles A, De Broucker T. Herpes simplex encephalitis and management of acyclovir in encephalitis patients in France. *Epidemiol Infect.* 2012; 140(2):372-81.
2. Granerod J, Ambrose HE, Davies NW, Clewley JP, et al. Causes of encephalitis and differences in their clinical presentations in England: a multicentre, population-based prospective study. *Lancet Infect Dis.* 2010; 10(12):835-44.
3. Whitley RJ, Kimberlin DW. Herpes simplex encephalitis: children and adolescents. *Semin Pediatr Infect Dis.* 2005; 16(1):17-23.
4. Frobert E, Burrel S, Ducastelle-Lepretre S, Billaud G, et al. Resistance of herpes simplex viruses to acyclovir: an update from a ten-year survey in France. *Antiviral Res.* 2014; 111:36-41.
5. Schiffer JT, Corey L. Herpes Simplex Virus. En: Bennett J, Dolin R, Blaser M (eds). *Mandell, Douglas and Bennet principles and practise of infectious disease.* 8th ed. Philadelphia: Saunders - Elsevier; 2015. Págs.1713-30.
6. Wang LX, Takayama-Ito M, Kinoshita-Yamaguchi H, Kakiuchi S, et al. Characterization of DNA Polymerase-Associated Acyclovir-Resistant Herpes Simplex Virus Type 1: Mutations, Sensitivity to Antiviral Compounds, Neurovirulence, and *In-Vivo* Sensitivity to Treatment. *Jpn J Infect Dis.* 2013; 66(5):404-10.
7. Hill EL, Hunter GA, Ellis MN. *In vitro* and *in vivo* characterization of herpes simplex virus clinical isolates recovered from patients infected with human immunodeficiency virus. *Antimicrob Agents Chemother.* 1991; 35(11):2322-8.
8. Larder BA, Cheng YC, Darby G. Characterization of abnormal thymidine kinases induced by drug-resistant strains of herpes simplex virus type 1. *J Gen Virol.* 1983; 64 Pt 3:523-32.
9. Schulte EC, Sauerbrei A, Hoffmann D, Zimmer C, et al. Acyclovir resistance in herpes simplex encephalitis. *Ann Neurol.* 2010; 67(6):830-3.
10. Schepers K, Hernandez A, Andrei G, Gillemot S, et al. Acyclovir-resistant herpes simplex encephalitis in a patient treated with anti-tumor necrosis factor- α monoclonal antibodies. *J Clin Virol.* 2014; 59(1):67-70.
11. Kakiuchi S, Nonoyama S, Wakamatsu H, Kogawa K, et al. Neonatal herpes encephalitis caused by a virologically confirmed acyclovir-resistant herpes simplex virus 1 strain. *J Clin Microbiol.* 2013; 51(1):356-9.
12. Katyal N, Taqui AM, Tepper D, Beary JM, et al. Fulminant Herpes Simplex Virus Type I Encephalitis Despite Maximal Medical Therapy. *Cureus.* 2018; 10(4):e2467.

Acyclovir Unresponsive Herpes Simplex Encephalitis in a child successfully treated with the addition of Foscarnet. Case report

Zeynep G. Gayretli Aydin, M.D.^a, Gonul Tanir, Assoc. Prof.^a, Cigdem Genc Sel, M.D.^b,
Yasemin Tasci Yildiz, M.D.^c, Turkan Aydin Teke, Assoc. Prof.^a and Ayse Kaman, M.D.^a

ABSTRACT

Herpes simplex encephalitis (HSE) is the most common cause of sporadic focal encephalitis worldwide. Acyclovir is the treatment of choice of HSE since the 1980s. After the widespread use of acyclovir, HSE related mortality rate had reduced but resistant strains emerged. Acyclovir resistant HSV incidence was reported as about 0.5 % and 3.5 %-10 % in immunocompetent and immunocompromised patients, respectively. Herein, a 12-year-old immunocompetent patient with HSV-1 encephalitis who was successfully treated with combined acyclovir and foscarnet therapy is described. In the case of deteriorating clinical condition under acyclovir treatment even if the absence of demonstration of increased CSF HSV viral load, the possibility of acyclovir resistant HSE and the addition of foscarnet to the acyclovir treatment might be considered.

Key words: herpes simplex encephalitis, acyclovir, foscarnet, child.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2019.eng.e47>

To cite: Gayretli Aydin ZG, Tanir G, Genc Sel C, Tasci Yildiz Y, et al. Acyclovir Unresponsive Herpes Simplex Encephalitis in a child successfully treated with the addition of Foscarnet. Case report. *Arch Argent Pediatr* 2019;117(1):e47-e51.

INTRODUCTION

Herpes simplex encephalitis (HSE) is the most common cause of sporadic focal encephalitis worldwide.^{1,2} The incidence ranges from 1 to 2 cases per 500 000 population per year.³ Acyclovir which is a nucleoside analogue of guanosine is the treatment of choice of HSE. After the use of acyclovir, while HSE related mortality

rate had reduced, resistant strains emerged. Acyclovir resistant HSV incidence was reported 0.5 % and 3.5 %-10 % in immunocompetent and immunocompromised patients respectively.⁴ Herein, a 12-year-old immunocompetent patient with HSV-1 encephalitis who was successfully treated with combined acyclovir and foscarnet therapy is described.

CASE REPORT

A 12-year-old boy was admitted to the pediatric emergency department with a 4-day history of fever and headache, 1-day history of irrelevant speech, disorientation and intermittent vomiting. His body temperature 38.5 °C; heart rate was 116 beats per minute. He was lethargic, giving slow and illogical responses to questions. He had neck stiffness with negative Kernig and Brudzinski signs. The remainder neurological examination was normal. Lumbar puncture (LP) was performed that revealed cerebrospinal fluid (CSF) pleocytosis (> 610 white blood cells/mm³) with a lymphocytic (80 %) predominance, CSF protein 93.8 mg/dl (normal range: 15-45 mg/dl) and CSF glucose 85 mg/dl (simultaneous blood glucose 127 mg/dl). On CSF Gram stain, no organisms were seen. Limbic panel from serum and CSF was negative. Empirical treatment of ceftriaxone (100 mg/kg/day, intravenously [IV], every 12 hours), clarithromycin (15 mg/kg/day, IV, every 12 hours) and acyclovir (1500 mg/m²/day, IV, every 8 hours) was commenced for the possible bacterial meningitis and HSE, respectively. Magnetic resonance imaging (MRI) of the brain at the second day of admission revealed hyperintensity in T2w images and meningeal contrast enhancement in gyrus rectus of the frontal lobe, hippocampus, amygdala, hypothalamus and mamillar regions of the left cerebral hemisphere. He also had minimal nodular hyperintensity in right temporal lobe in T2w images (Figure 1). First awake and sleep electroencephalography (EEG) records revealed diffuse slowing of background activity in the left temporo-occipital region. On the follow-up, positive CSF HSV-1 polymerase chain reaction

- a. Division of Pediatric Infectious Diseases.
 - b. Division of Pediatric Neurology, Department of Pediatrics.
 - c. Department of Pediatric Radiology.
- Dr. Sami Ulus Maternity and Children's Research and Education Hospital, Ankara, Turkey.

E-mail address:

Zeynep G. Gayretli Aydin, M.D.: zggayretli@gmail.com

Funding: None.

Conflict of interest: None.

Received: 2-23-2018

Accepted: 9-17-2018

(PCR), positive serum HSV IgG and negative HSV IgM were detected. CSF HSV-1 PCR was detected by using Real Time Multiplex RT PCR Fast Track Diagnostics Viral Meningitis commercial kit (Fast Track Diagnostics, Luxemburg) and ABI 7500 Real-Time PCR (Applied Biosystems, USA). HSE was diagnosed and treatment with ceftriaxone was discontinued. At the 14th day of acyclovir treatment, the patient's neurologic symptoms deteriorated, with lethargy, disorientation and behavioral changes. Subsequently vomiting and mild bradycardia without hypertension occurred. Neurologic examination revealed hyperactive deep tendon reflexes of lower limbs. At the next day two tonic convulsions lasting for 40 seconds were observed. Antiepileptic treatment with levetiracetam was initiated. His

fundoscopic examination revealed bilateral retinal vascular dilatation and retinal vascular tortuosity with the suspicion of increased intracranial pressure. Second awake and sleep EEG records after the seizures revealed diffuse slowing of background activity with a paroxysmal activity in the right temporal region. Repeat cranial MRI showed increased edema encompassing gyrus rectus of frontal lobe, hippocampus, amygdala, hypothalamus and mamillar regions of the left hemisphere as well as and increased hyperintensity and edema in gyrus rectus of right frontal lobe and temporal region (Figure 2). Second LP for the presence or absence of HSV-1 persistence, could not be performed in this instance. Dexamethasone and 3 % NaCl were started for cerebral edema. Although it could

FIGURE 1: Transverse T2w image MRI taken on the first day of admission, depicts edema and increased signal intensity at the left temporal and frontal lobes. Similar changes are observed at a small area at the right temporal lobe (1a). No hemorrhage is noted on T1w image (1b). After contrast medium administration meningeal/pial enhancement is observed on the left (1c).

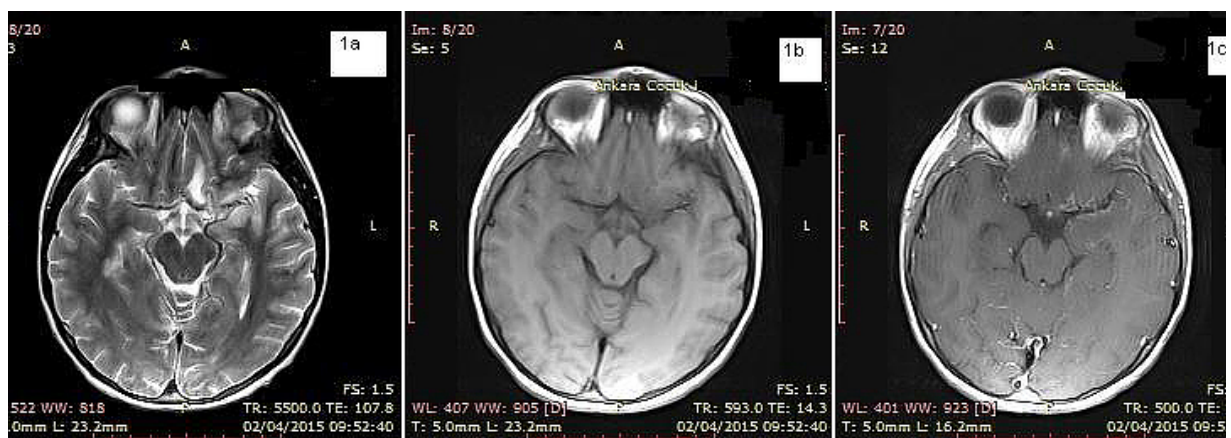
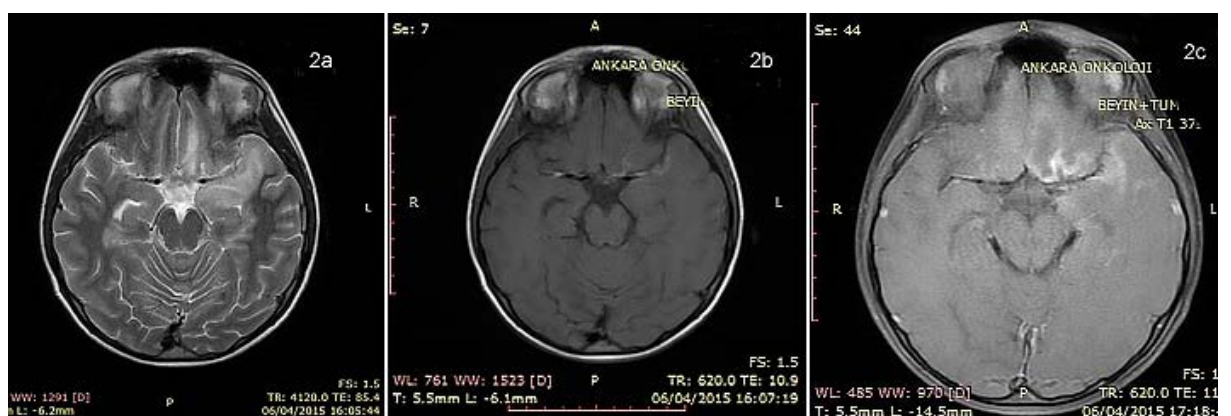


FIGURE 2: T2w image reveals an increase on the edema and the signal intensity of the left temporal and frontal lobes, as well as at the right temporal lobe (2a). On precontrast T1w image, increased cortical signal is observed consistent with hemorrhage (2b). After contrast medium administration increased meningeal/pial enhancement is observed (2c).



not be possible to confirm the drug resistance by molecular methods, it was thought that this might be a clinical resistance phenomenon to acyclovir. Foscarnet (60 mg/kg, IV, every 12 hours) was added. This therapeutic alteration together with cerebral edema treatment resulted in a dramatic improvement in the patient's overall condition. He became alert and able to adequately answer questions. Fundoscopic examination revealed normal findings. Control LP revealed 20 cells/ml, normal glucose, protein levels and negative HSV-1 DNA in CSF on day 17 of foscarnet and on day 33 of acyclovir treatment. Acyclovir and foscarnet treatment was stopped with these findings. In the course of the disease, corticosteroid dosage was tapered down. The patient was discharged without neurological sequelae. On follow-up, cranial MRI, corticoluminar necrosis in gyrus rectus of frontal lobe, hippocampus, amygdala, hypothalamus and mamillar regions of the left hemisphere in T1w images and decrease in edema and hyperintense signals at the right temporal lobe were detected (Figure 3).

DISCUSSION

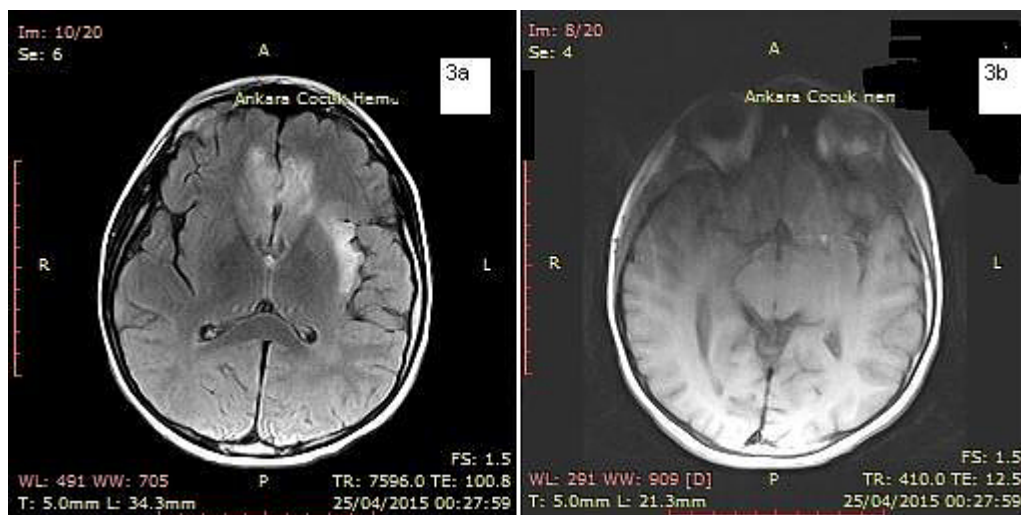
HSV encephalitis is the most common identified cause of viral encephalitis.⁵ Herpes simplex infections of the central nervous system (CNS) are the most severe and destructive infections among all viral infections.³ Patients with HSV encephalitis present with fever, altered consciousness, headache, disorientation, seizures, behavior or personality change,

memory disturbance, motor deficit and speech disturbances, in order of frequency.⁵ The patient had most of them. Pleocytosis with a lymphocytic predominance, moderately elevated protein and normal glucose levels are the most common CSF findings. MRI and EEG that revealed abnormalities of the temporal lobes are supporting diagnostic tests.³ All of the CSF, MRI and EEG findings of our patient were suggestive for HSE, and positive CSF HSV PCR test provided the definitive diagnosis. In HSV encephalitis, it is recommended to repeat LP after 21 days from the initiation of acyclovir treatment. If HSV persists in the CSF, LP must be performed weekly whether HSV in the CSF is present.

Acyclovir is a drug of choice for HSE treatment. Initiation of acyclovir treatment at an earlier stage is known as associated with better prognosis of HSV encephalitis.⁵ Acyclovir acts by affecting two viral enzymes. Acyclovir is phosphorylated by viral thymidine kinase (vTK) to form ACV-mono-phosphate, which is then phosphorylated by cellular kinases and become active form ACV-triphosphate (ACV-TP). ACV-TP competitively inhibits viral DNA polymerase.⁶

Mortality rate of HSE was reduced after the introduction of acyclovir. The increasing use of acyclovir may lead to the development of HSV resistance to this drug. Mutations occurring in TK are the most frequent cause (95 %) of acyclovir-resistance.⁷ A loss of TK activity, an alteration of TK substrate specificity and an alteration of DNA polymerase activity are responsible for

FIGURE 3: On the 3rd week of admission, this Flair T2w image shows involvement of the gyrus rectus of the right frontal lobe (3a). T1w image reveals no hemorrhage (3b).



acyclovir resistance.⁸ Resistance to acyclovir has been reported as the range of 3.5 %-10 % among immunocompromised patients. In a recent study of 1425 patients with HSV infection that aimed to reassess the status of HSV resistance to acyclovir between 2002 and 2011, it was found that the prevalence of resistance in immunocompetent patients did not exceed 0.5 %, whereas in immunocompromised patients, a significant increase was observed.⁴ Our patient was a healthy 12-year-old boy. He had deteriorating clinical condition and MRI findings although earlier and recommended dosage of acyclovir treatment. For this reason we suggested the resistance to acyclovir. To treat acyclovir resistant infections, drugs affecting in different mechanisms may be used. Foscarnet, which acts directly on viral DNA polymerase, is an alternative choice. There were some case reports of acyclovir-resistant HSV encephalitis who had been treated successfully with the combined acyclovir and foscarnet treatment. A 27-year-old, immunocompetent woman with HSE whose clinical course worsened and HSV-1 load increased under acyclovir treatment, and improved after the combined treatment with foscarnet, had been reported. Five nonsynonymous mutations in nucleotide positions of the thymidine kinase gene (*UL23*) of the HSV-1 strain had been demonstrated in this case.⁹ Thymidine-kinase mutant virus in a 50-year-old woman with HSE who receiving anti-tumor necrosis factor monoclonal antibodies adalimumab was reported. The combined foscarnet and acyclovir treatment resulted improvement in this case also.¹⁰ In another case report, a 13-day-old boy with HSV-1 encephalitis while treating with acyclovir, the clinical status became deteriorated and a mutation in the viral thymidine kinase gene (nucleotide G375T, amino acid Q125H) was demonstrated. Vidarabine had been added to the therapeutic regimen from the fifth week of the treatment course because of foscarnet was not available in this case.¹¹ A 19 year-old female patient with HSE was reported in a previous study. She was treated with appropriate dosage and duration of acyclovir, but her clinical condition worsened significantly during the following days. Although the acyclovir resistance test can not be done, foscarnet treatment was added to acyclovir therapy. Dramatic clinical improvement was occurred after the addition of foscarnet.¹² Unfortunately we were unable to test increased HSV-1 load and acyclovir resistance. Because of the inability of isolation of the virus

from CSF, the sensitivity test of the HSV to acyclovir is very difficult. Although the occurrence of acyclovir resistance in immunocompetent patients is relatively rare, the deterioration of clinical condition and neuroradiological findings over subsequent days despite acyclovir treatment in the present case, indicated possible acyclovir resistance. Beside this, prompt clinical improvement soon after the administration of foscarnet and supportive treatment pointed us to clinical resistance to acyclovir.

We thought that cerebral edema as a part of worsening clinical condition may be developed during the course of HSE encephalitis despite acyclovir treatment. For this reason, control LP could be precluded in the clinical practice. In the case of deteriorating clinical condition under acyclovir treatment even if the absence of demonstration of increased CSF HSV viral load, the possibility of acyclovir resistant HSE and the addition of foscarnet might be considered. ■

REFERENCES

1. Stahl JP, Mailles A, De Broucker T. Herpes simplex encephalitis and management of acyclovir in encephalitis patients in France. *Epidemiol Infect.* 2012; 140(2):372-81.
2. Granerod J, Ambrose HE, Davies NW, Clewley JP, et al. Causes of encephalitis and differences in their clinical presentations in England: a multicentre, population-based prospective study. *Lancet Infect Dis.* 2010; 10(12):835-44.
3. Whitley RJ, Kimberlin DW. Herpes simplex encephalitis: children and adolescents. *Semin Pediatr Infect Dis.* 2005; 16(1):17-23.
4. Frobert E, Burrel S, Ducastelle-Lepretre S, Billaud G, et al. Resistance of herpes simplex viruses to acyclovir: an update from a ten-year survey in France. *Antiviral Res.* 2014; 111:36-41.
5. Schiffer JT, Corey L. Herpes Simplex Virus. In Bennett J, Dolin R, Blaser M (eds). *Mandell, Douglas and Bennet principles and practise of infectious disease.* 8 ed. Philadelphia: Saunders - Elsevier; 2015.P.1713-30.
6. Wang LX, Takayama-Ito M, Kinoshita-Yamaguchi H, Ka-kiuchi S, et al. Characterization of DNA Polymerase-Associated Acyclovir-Resistant Herpes Simplex Virus Type 1: Mutations, Sensitivity to Antiviral Compounds, Neurovirulence, and In-Vivo Sensitivity to Treatment. *Jpn J Infect Dis.* 2013; 66(5):404-10.
7. Hill EL, Hunter GA, Ellis MN. In vitro and in vivo characterization of herpes simplex virus clinical isolates recovered from patients infected with human immunodeficiency virus. *Antimicrob Agents Chemother.* 1991; 35(11):2322-8.
8. Larder BA, Cheng YC, Darby G. Characterization of abnormal thymidine kinases induced by drug-resistant strains of herpes simplex virus type 1. *J Gen Virol.* 1983; 64 Pt 3:523-32.
9. Schulte EC, Sauerbrei A, Hoffmann D, Zimmer C, et al. Acyclovir resistance in herpes simplex encephalitis. *Ann Neurol.* 2010; 67(6):830-3.
10. Schepers K, Hernandez A, Andrei G, Gillemot S, et al. Acyclovir-resistant herpes simplex encephalitis in a patient treated with anti-tumor necrosis factor- α monoclonal antibodies. *J Clin Virol.* 2014; 59(1):67-70.

11. Kakiuchi S, Nonoyama S, Wakamatsu H, Kogawa K, et al. Neonatal herpes encephalitis caused by a virologically confirmed acyclovir-resistant herpes simplex virus 1 strain. *J Clin Microbiol.* 2013; 51(1):356-9.
12. Katyal N, Taqui AM, Tepper D, Beary JM, et al. Fulminant Herpes Simplex Virus Type I Encephalitis Despite Maximal Medical Therapy. *Cureus.* 2018; 10(4):e2467.

Leucodistrofia metacromática infantil tardía: Presentación de un caso

Late infantile metachromatic leukodystrophy: case report

Dra. Yelitza Álvarez-Pabón^a, Estud. José F. Lozano-Jiménez^b, Dra. Katyna G. Di Lizio-Miele^c y
Dr. Gustavo A. Contreras-García^d

RESUMEN

La leucodistrofia metacromática es una enfermedad autosómica recesiva poco común ocasionada por el déficit de la enzima lisosomal arilsulfatasa A, el cual provoca una desmielinización progresiva con manifestaciones neurológicas subsecuentes. Dentro de sus formas de manifestación, la infantil tardía es la de peor pronóstico. La resonancia magnética juega un papel importante en la caracterización de anomalías subyacentes, lo que permite descartar otras afecciones clínicas y aproximar un diagnóstico, que, posteriormente, es confirmado mediante los análisis moleculares apropiados. Dado el escaso conocimiento de esta enfermedad, sumado a un curso clínico generalmente fatal, se hace fundamental una identificación temprana y precisa con el fin de iniciar un manejo paliativo y asesoría genética. Se presenta a una paciente femenina de 24 meses de edad con historia de retardo psicomotor y hallazgos imagenológicos compatibles con leucodistrofia. Los estudios enzimáticos y moleculares confirmaron el diagnóstico de leucodistrofia metacromática infantil tardía.

Palabras clave: arilsulfatasa A, imagen por resonancia magnética, leucodistrofia metacromática, pediatría, discapacidades del desarrollo.

ABSTRACT

Metachromatic leukodystrophy is an uncommon autosomal recessive disease caused by the deficiency of the arylsulfatase A lysosomal enzyme, which causes a progressive demyelination with subsequent neurological manifestations. Between its manifestation forms, the one presenting in late childhood

has the worst prognosis. Magnetic resonance plays an important role in the characterization of underlying abnormalities, which makes it possible to rule out other clinical conditions and approximate a diagnosis that is later confirmed by the appropriate molecular studies. Given the limited knowledge of the condition, coupled with a generally fatal clinical course, an early and accurate identification is fundamental in order to start palliative management and genetic counseling. A 24 months old female patient with psychomotor retardation history and imaging findings compatible with leukodystrophy is presented. Enzymatic and molecular studies confirmed a diagnosis of late childhood metachromatic leukodystrophy.

Key words: arylsulfatase A, magnetic resonance imaging, metachromatic leukodystrophy, pediatrics, developmental disabilities.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2019.e52>

Cómo citar: Álvarez-Pabón Y, Lozano-Jiménez JF, Di Lizio-Miele KG, Contreras-García GA. Leucodistrofia metacromática infantil tardía: Presentación de un caso. Arch Argent Pediatr 2019;117(1):e52-e55.

- Departamento de Ciencias Básicas, Facultad de Salud Universidad Industrial de Santander, Semillero de Investigación en Genética Humana SIGENH del Grupo de investigación en Genética Humana UIS.
- Escuela de Medicina, Facultad de Salud Universidad Industrial de Santander.
- División de Radiología, Hospital Universitario de Santander.
- Departamento de Ciencias Básicas, Facultad de Salud, Universidad Industrial de Santander, Grupo de Investigación en Genética Humana UIS, Departamento de Pediatría del Hospital Universitario de Santander. Bucaramanga, Colombia.

Correspondencia:

Dra. Yelitza Álvarez-Pabón: yelitza.alvarez@correo.uis.edu.co

Financiamiento: Ninguno.

Conflicto de intereses: Ninguno que declarar.

Recibido: 28-2-2018

Aceptado: 10-9-2018

INTRODUCCIÓN

La leucodistrofia metacromática (LM) (OMIM #250100) es una enfermedad desmielinizante autosómica recesiva ocasionada por un déficit de la enzima lisosomal arilsulfatasa A,^{1,2} cuya incidencia está estimada entre 1:40 000 y 1:160 000. La mayoría de estos datos provienen de poblaciones europeas y norteamericanas.² Dentro del curso clínico progresivo de la LM, se destacan manifestaciones neurocognitivas y motoras. La variante infantil tardía es la forma más frecuente y de peor pronóstico; se caracteriza por una rápida progresión y alta mortalidad pocos años después del inicio de los síntomas.^{3,4} Los hallazgos imagenológicos más característicos de la enfermedad se identifican en estudios por resonancia magnética (RM) mediante imágenes ponderadas en T2 del cerebro, en las que se visualizan hiperintensidades en la sustancia blanca periventricular.⁵⁻⁷ El diagnóstico definitivo es bioquímico y se basa en un nivel anormalmente bajo de arilsulfatasa A en los leucocitos de la sangre periférica y en la orina.^{2,8}

CASO CLÍNICO

Paciente femenina de 24 meses de edad, con historia de retardo psicomotor evidente desde los once meses, sin mejoría después de las terapias. Hija de padres adultos jóvenes, sin consanguinidad ni antecedentes familiares de importancia; producto de la primera gestación sin exposición a teratógenos ni infecciones, con controles prenatales adecuados. Nacida por parto eutócico a las 39 semanas, pesó 2790 g y midió 49 cm, sin complicaciones posteriores. Presentó la sonrisa social a los 5 meses, la sedestación a los 9 meses, el sostén cefálico a los 12 meses, roló a los 12 meses, pronunció la primera palabra a los 12 meses y logró la bipedestación a los 18 meses. Había sido evaluada por Neuropediatría a los 14 meses de edad, por la incapacidad para la bipedestación. Se indicó el estudio de potenciales evocados auditivos, reportado como normal, y la RM cerebral, en la que se evidenciaron lesiones hiperintensas periventriculares amplias en T2 y la recuperación de inversión atenuada de fluido (*fluid attenuated inversion recovery*; FLAIR, por sus siglas en inglés), hallazgo compatible con leucodistrofia (Figura 1), motivo por el que fue remitida a Genética Clínica.

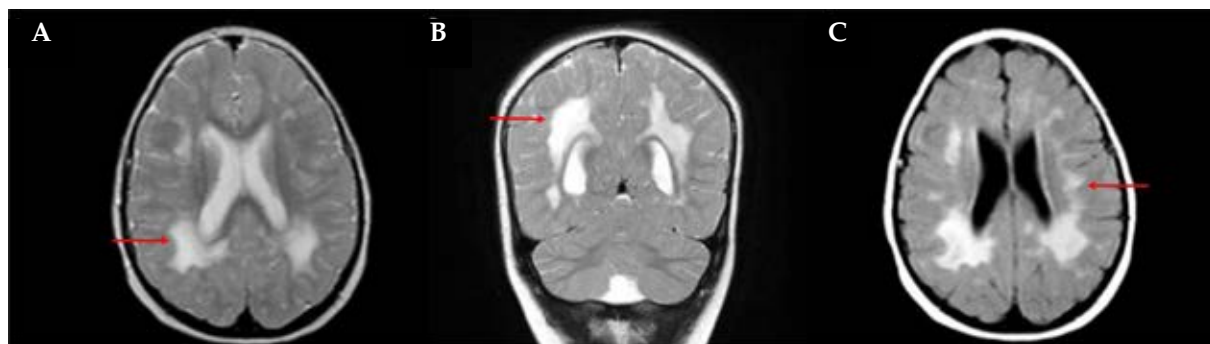
Al momento del examen físico de la primera evaluación por Genética, se evidenció peso de 14,8 kg ($p > 97$), talla de 83 cm (p_{50}), perímetro cefálico de 44,5 cm (< -2 desvíos estándar – DE–), cejas levemente arqueadas, comisuras labiales dirigidas hacia abajo, máculas café con leche en la región abdominopélvica y mácula hipocrómica en la región lumbar. Al momento del examen neurológico, los pares craneales se encontraban normales y la fuerza muscular,

conservada; sin embargo, no mantenía el contacto visual, no obedecía órdenes y se evidenciaba bipedestación sin marcha. De acuerdo con las características de la leucodistrofia, se indicó la medición enzimática de arilsulfatasa A, hexosaminidasa A y hexosaminidasa B en los leucocitos. La paciente presentó una disminución de la actividad de arilsulfatasa A (valor de la paciente = 11,92 nmol/h/mg; valor control = 37,08 nmol/h/mg). Los demás análisis de laboratorio se encontraban en los parámetros de normalidad. Se indicó el estudio de la secuenciación del gen *ARSA*, el cual detectó heterocigosis c.1055 A>G (p. Asn352Ser) (rs2071421), heterocigosis c.1178 C>G (p. Thr393Ser) (rs743616) (Figura 2), que se consideró un estado de heterocigoto compuesto. Se realizó el estudio molecular a los padres y se encontró que cada uno era portador de una de estas variantes. El manejo de la paciente ha sido paliativo, basándose en terapias física, ocupacional y de lenguaje. En la última evaluación por Genética a los 3 años de edad, había presentado episodios convulsivos. La madre refería que no había avanzado en el desarrollo del lenguaje y no acataba órdenes.

DISCUSIÓN

La enzima arilsulfatasa A interviene en el metabolismo normal de los sulfatos, constituyentes esenciales en las vainas de mielina. Su déficit condiciona la acumulación de material lipídico metacromático, sulfátidos de galactosilceramida, en la sustancia blanca del sistema nervioso central y periférico, así como en otros órganos. Al acumularse en las células

FIGURA 1. Hallazgos por resonancia magnética cerebral



Cortes axial y coronal de la RM en secuencia ponderada para T2 (a, b) y corte axial en FLAIR (c) con resonador de 1.5 Tesla, en la que se observan áreas hiperintensas en la sustancia blanca profunda periventricular parietal bilateral, simétricas y confluentes, en relación con áreas de desmielinización (flechas rojas)

gliales y neuronas, provoca la desmielinización simétrica y progresiva de la sustancia blanca.^{2,9} El curso clínico es progresivo, caracterizado por síntomas como parálisis, temblores, rigidez, trastornos de la deglución, convulsiones, ataxia, atrofia óptica, alteraciones en el habla, deterioro de las habilidades mentales, demencia y deterioro sistemático del sistema nervioso periférico.³ Según la edad de inicio de los síntomas, se reconocen tres tipos de variantes: infantil tardía, entre los 12 y los 18 meses; juvenil, entre los 4 y los 16 años, y de inicio en la adultez, después de la pubertad. En la presentación temprana, predomina el déficit motor que precede el deterioro mental; en las formas tardías, es más frecuente el deterioro neuropsiquiátrico que precede las alteraciones motoras.⁴ Generalmente, la progresión de la enfermedad es inexorable; la mayoría de los pacientes mueren al final de la primera década después de la aparición de los síntomas.¹⁰

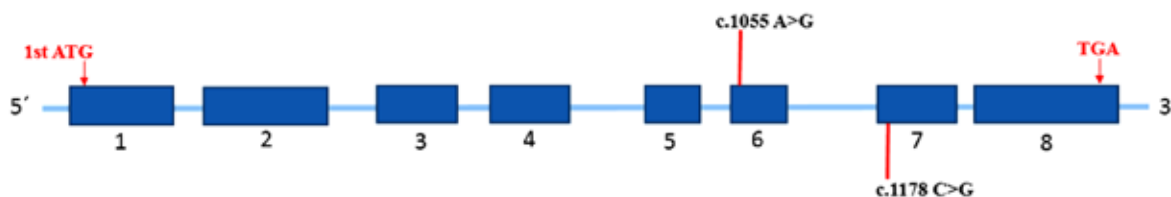
Los cambios cerebrales pueden evidenciarse en imágenes por RM, en secuencias T2, FLAIR y difusión.^{7,9,11} Los hallazgos clásicos comprenden áreas confluentes simétricas hipertensas que envuelven, principalmente, la sustancia blanca periventricular y respetan las fibras en U subcorticales, con ausencia de realce poscontraste,⁵⁻⁷ hallazgos similares a los identificados en este caso. Durante el curso de la enfermedad, también se ven afectados el cuerpo calloso, la cápsula interna y los tractos corticoespinales. En las etapas avanzadas, puede observarse hipointensidad del tálamo, compromiso de los ganglios basales, así como hiperintensidad de la sustancia blanca del cerebelo; sin embargo, el compromiso de estas estructuras es más frecuente en otras leucodistrofias.¹¹ La visualización de manchas o áreas lineales oscuras contra un fondo hiperintenso de sustancia blanca periventricular y centros semiovais se conoce como patrón

de desmielinización tigroide o en “piel de leopardo”. Este patrón sugiere la preservación de la sustancia blanca perivascular, característica de una enfermedad grave. En los estadios finales, el compromiso de la sustancia blanca subcortical provoca una atrofia corticosubcortical con afectación de las fibras U.^{7,10-12}

El gen *ARSA* se encuentra localizado en 22q13.33; contiene 8 exones en una región con 3,2 kilobases; transcribe un ácido ribonucleico (ARN) mensajero de 2,1 kilobases y codifica una proteína de 507 aminoácidos que presenta tres sitios potenciales de glicosilación. Hasta la fecha, se han reportado 220 mutaciones. Las dos variantes encontradas en la paciente han sido reportadas en la literatura. La primera, c.1055 A>G (p.Asn352Ser) (rs2071421), es una variante en el sitio de glicosilación que altera una de las posiciones de N-glicosilación y resulta en una mala orientación de la proteína hasta el lisosoma. Es ampliamente relacionada con la pseudodeficiencia de arilsulfatasa A. Se ha considerado benigna, pero puede tener importancia relacionada con otras mutaciones. La segunda variante, c.1178 C>G (p.Thr393Ser) (rs743616), también ha sido relacionada con la pseudodeficiencia de arilsulfatasa A y se clasifica como variante benigna.^{2,13,14} Se consideró que ambas variantes representaron una deficiencia enzimática suficiente para generar la presentación clínica en esta paciente. El estudio realizado a los padres demuestra que la alteración en la paciente no está en cis, lo que indica que cada alelo tiene una variante. Si bien, para poder establecer su relación, se requerirán estudios funcionales, probablemente, la sintomatología de la paciente obedece a que la alteración enzimática no es tan grave, lo que genera un fenotipo infantil tardío, pero con una presentación más atenuada.

Algunas medidas terapéuticas, como el trasplante de médula ósea, la terapia de

FIGURA 2. Estructura del gen *ARSA*



Representación esquemática de la estructura del gen *ARSA* y la localización de las mutaciones presentadas en la paciente

reemplazo enzimático y la terapia génica, han sido propuestas; sin embargo, su eficacia en la mejora del pronóstico a largo plazo de la enfermedad aún no ha sido probada.¹⁵ Hasta la fecha, el trasplante de médula ósea ha sido la única terapia disponible que ha intentado tratar las manifestaciones primarias del sistema nervioso central de la LM en algunos pacientes. Los mejores resultados clínicos se obtienen cuando se realiza antes de que aparezcan los síntomas. Además, no todos los individuos son candidatos para estos procedimientos y muchas familias no están dispuestas a asumir los riesgos. El tratamiento actual consiste en la vigilancia de la sintomatología, así como en prevenir la aparición de complicaciones. Esto se logra mediante la rehabilitación y la administración de fármacos, como relajantes musculares y anticonvulsivantes, según el caso.²

Dado que la LM es una afección clínica poco conocida en la población infantil, pero con un curso clínico generalmente fatal, se hace necesario un reconocimiento oportuno. En situaciones en las que se dificulte la realización oportuna de pruebas moleculares, la RM toma un papel indispensable para el abordaje inicial de la enfermedad. Teniendo en cuenta que la patología es autosómica recesiva, establecer un diagnóstico definitivo no solo tiene implicaciones terapéuticas, sino que también es fundamental para realizar la asesoría genética adecuada e indicar el riesgo de recurrencia en las familias.

REFERENCIAS

1. László A, Elpeleg O, Horváth K, Jakobs C, et al. Clinical, radiological and genetic aspects of leukodystrophies. *Ideggyogy Sz.* 2010; 63(7-8):266-73.
2. Gómez-Ospina N. Arylsulfatase A Deficiency. In Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE, et al (eds.). GeneReviews (®). [Internet]. Seattle, WA: University of Washington; 1993-2018. [Consulta: 29 de abril de 2017]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20301309>.
3. Mahmood A, Chacham S, Reddy U, Rao J, et al. A 5-year-old male child with late infantile metachromatic leukodystrophy: a case report. *J Child Neurol.* 2014; 30(4):483-5.
4. Kehrer C, Groeschel S, Kustermann-Kuhn B, Bürger F, et al. Language and cognition in children with metachromatic leukodystrophy: onset and natural course in a nationwide cohort. *Orphanet J Rare Dis.* 2014; 9:18.
5. Chauhan NS, Sharma M, Bhardwaj A. Classical case of late-infantile form of metachromatic leukodystrophy. *J Neurosci Rural Pract.* 2016; 7(3):473-5.
6. Gulati S, Jain P, Chakrabarty B, Kumar A, et al. The spectrum of leukodystrophies in children: Experience at a tertiary care centre from North India. *Ann Indian Acad Neurol.* 2016; 19(3):332-8.
7. Ali Mallick MS, Godil A, Khetpal A, Rizvi AH, et al. Infantile metachromatic leukodystrophy in an 18 month old girl. *J Pak Med Assoc.* 2016; 66(9):1197-200.
8. Jabbehdari S, Rahimian E, Jafari N, Sanii S, et al. The clinical features and diagnosis of metachromatic leukodystrophy: A case series of Iranian pediatric patients. *Iran J Child Neurol.* 2015; 9(3):57-61.
9. Ceballos AP, León J, Rodríguez C. Casos infrecuentes en neuropediatría. *Rev Colomb Radiol.* 2009; 20(4):2589-93.
10. Chauhan NS, Sharma M, Bhardwaj A. Classical case of late-infantile form of metachromatic leukodystrophy. *J Neurosci Rural Pract.* 2016; 7(3):473-5.
11. Eichler F, Grodd W, Grant E, Sessa M, et al. Metachromatic leukodystrophy: A scoring system for brain MR imaging observations. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2009; 30(10):1893-7.
12. Singh P, Kaur R. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging findings in a case of metachromatic leukodystrophy. *J Pediatr Neurosci.* 2016; 11(2):131-3.
13. Gieselmann V, Polten A, Kreysing J, Von Figura K. Arylsulfatase A pseudodeficiency: loss of apolyadenylation signal and N-glycosylation site. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1989; 86(23):9436-40.
14. Regis S, Corsolini F, Stroppiano M, Cusano R, et al. Contribution of arylsulfatase A mutations located on the same allele to enzyme activity reduction and metachromatic leukodystrophy severity. *Hum Genet.* 2002; 110(4):351-5.
15. Patil SA, Maegawa GH. Developing therapeutic approaches for metachromatic leukodystrophy. *Drug Des Devel Ther.* 2013; 7:729-45.

Granuloma aséptico facial idiopático. A propósito de un caso

Idiopathic facial aseptic granuloma. A case report

Méd. Josefina A. Garais^a, Prof. Méd. Verónica N. Bonetto^a, Méd. Luciana Frontino^b,
Prof. Méd. María D. Salduna^c y Prof. Dr. Alejandro Ruiz Lascano^d

RESUMEN

El granuloma aséptico facial idiopático (GAFI) es una afección de la infancia, que se caracteriza por nódulos faciales eritematovioláceos asintomáticos, usualmente confundidos con abscesos. Su patogénesis es desconocida, pero algunos autores han postulado su relación con la rosácea infantil. Se presenta el caso de un paciente con diagnóstico clínico de granuloma aséptico facial idiopático, con compromiso ocular y buena respuesta al tratamiento con metronidazol por vía oral.

Palabras clave: granuloma aséptico facial idiopático, rosácea, pediatría.

ABSTRACT

Idiopathic facial aseptic granuloma is a childhood condition characterized by asymptomatic erythematous-violaceous nodules, often confused with abscesses. Its pathogenesis is unknown, but some authors have postulated its relationship with infantile rosacea. We present a case of a patient with a clinical diagnosis of idiopathic facial aseptic granuloma, with ocular involvement and a good response to oral metronidazole treatment.

Key words: idiopathic facial aseptic granuloma, rosacea, pediatric.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2019.e56>

Cómo citar: Garais JA, Bonetto VN, Frontino L, Salduna MD, et al. Granuloma aséptico facial idiopático. A propósito de un caso. *Arch Argent Pediatr* 2019;117(1):e56-e58.

INTRODUCCIÓN

El granuloma aséptico facial idiopático (GAFI) es una afección cutánea exclusiva de la infancia que se caracteriza por la presencia de un nódulo firme, duro-elástico, eritematoso o violáceo, indoloro y frío al tacto, localizado, generalmente, en las mejillas.¹

La patogénesis no se conoce. Se sugieren diferentes etiologías. La más reciente propone una posible asociación con la rosácea infantil;² otras, como la reacción a una picadura o a un trauma leve y la respuesta granulomatosa a remanentes embriológicos desconocidos, también se encuentran entre las posibles causas.³

A continuación, se presenta el caso clínico de un paciente con diagnóstico clínico de GAFI, con buena respuesta al tratamiento con metronidazol por vía oral.

CASO CLÍNICO

Varón de 15 meses de vida, con antecedente personal patológico de orzuelos en el párpado inferior derecho, derivado del Servicio de Infectología por forunculosis en el rostro. Las lesiones habían aparecido dos meses atrás y eran asintomáticas. Había consultado previamente a diversos especialistas, por lo cual el niño había recibido tratamientos antibióticos, con persistencia de estas.

Al momento del examen físico, presentaba un nódulo eritematovioláceo de 1,5 cm, duro-elástico ante la palpación en la sien izquierda y otros más pequeños en ambas mejillas y en el párpado superior derecho, asintomáticos (*Figura 1*). El paciente presentaba buen estado general, se encontraba afebril, y, en el resto del examen físico, no se observaron otras lesiones ni adenomegalias.

Se solicitó una ecografía de partes blandas, que mostró una lesión nodular circunscrita hipoecogénica de 10 x 8 x 4 mm a nivel dérmico.

Con sospecha de GAFI, se inició un tratamiento empírico con metronidazol a razón de 20 mg/kg/día por 2 meses. Además, se solicitó una interconsulta con el Servicio de Oftalmología para descartar rosácea ocular. El examen oftalmológico estuvo dentro de los parámetros normales.

- Servicio de Dermatología, carrera de posgrado de Dermatología de la Universidad Católica de Córdoba.
 - Área de Dermatología Pediátrica del Servicio de Dermatología.
 - Dermatología Pediátrica.
 - Dermatología, carrera de posgrado en Dermatología de la Universidad Católica de Córdoba.
- Hospital Privado Universitario de Córdoba.

Correspondencia:

Méd. Josefina A. Garais: josegarais12@hotmail.com

Financiamiento: Ninguno.

Conflicto de intereses: Ninguno que declarar.

Recibido: 13-3-2018

Aceptado: 9-8-2018

El paciente presentó la resolución completa de las lesiones a las ocho semanas de tratamiento (Figura 2) y, a los seis meses de la remisión, presentó nuevos nódulos eritematovioláceos de menor tamaño en ambas mejillas, que respondieron al tratamiento con metronidazol tópico.

COMENTARIOS

El GAFI fue descrito por primera vez en 1999, en Francia, como *pyodermite froide du visage*, que significaba "absceso frío", y renombrado por Roul en 2001.³ Esta dermatosis es exclusiva de la infancia; aparece entre los 8 meses y los trece años.

Se caracteriza por nódulos faciales eritematovioláceos, indolores, duro-elásticos al tacto. Por lo general, único o en número menor de tres y se localiza en las mejillas, en un triángulo delimitado por el límite externo de la órbita, la comisura labial y el lóbulo de la oreja.^{4,5} Suele confundirse con abscesos infecciosos, por lo que los pacientes son tratados erróneamente con antibióticos, sin respuesta, como en nuestros dos pacientes.

La patogenia todavía no es del todo clara. Se han nombrado diferentes teorías, como una picadura o un trauma mínimo y la retención de remanentes embrionarios, y, como en la mayoría de los casos, existe compromiso ocular en forma de orzuelos o chalación y, al haber excelente mejoría con el metronidazol por vía

oral, se sugiere que el GAFI constituiría un tipo de rosácea infantil.⁶ Otros autores lo consideran como un tipo de rosácea granulomatosa.⁷

En un estudio multicéntrico francés en 38 pacientes con diagnóstico de GAFI, se demostró que un 42 % asociaron desde el inicio o desarrollaron criterios de rosácea. Además, un 75 % de estos tuvieron diagnóstico de rosácea ocular. Los autores concluyeron, así, que los niños con GAFI tenían un alto riesgo de desarrollar rosácea, sobre todo, a nivel ocular, y que debían ser evaluados por un oftalmólogo una vez al año.⁸

En los casos presentados, la historia previa de chalación y orzuelos avala la hipótesis de que la rosácea y el GAFI pueden tener una relación.

El diagnóstico de GAFI es clínico, aunque pruebas complementarias, como la ecografía y la biopsia cutánea, pueden sugerirlo o confirmarlo.¹ Se ha propuesto como criterio clínico de diagnóstico la presencia de uno o más nódulos asintomáticos y asépticos, localizados en las mejillas, de, al menos, un mes de evolución y que se resuelven espontáneamente en varios meses.⁹

FIGURA 1: Nódulo eritematovioláceo en la sien izquierda, compatible con granuloma aséptico facial idiopático



FIGURA 2: Resolución de la lesión a las ocho semanas de tratamiento



El examen ecográfico revela una lesión dérmica bien demarcada, sólida e hipoeecogénica, sin depósitos de calcio.¹

La biopsia no es necesaria teniendo en cuenta el diagnóstico clínico, la localización anatómica, la naturaleza benigna del cuadro y la edad de los pacientes, pero, cuando es realizada, la histología observa un granuloma inflamatorio en la dermis superficial y profunda, bien delimitado, con linfocitos, histiocitos y neutrófilos, así como células gigantes multinucleadas entremezcladas.

Los exámenes directos, los cultivos y las tinciones especiales son negativos, a menos que se trate de una sobreinfección agregada. El aumento brusco de tamaño y la aparición de dolor se han relacionado con esto.^{1,2}

Entre los diagnósticos diferenciales para tener en cuenta, se encuentran tumores benignos, como pilomatrixoma o quistes epidérmicos, procesos infecciosos (piodermatitis, leishmaniasis cutánea, tiña, esporotricosis), malformaciones vasculares o tumores (hemangiomas, granulomas piógenos) y acné nódulo-quístico.^{4,5}

El GAFI tiende a persistir durante una media de un año, con resolución espontánea, sin dejar cicatrices significativas y sin recidivar.¹ Por este motivo, la conducta terapéutica expectante puede considerarse como una opción adecuada. No se ha demostrado eficacia con los tratamientos tópicos habituales utilizados para la rosácea. En la experiencia, se evidenciaron resultados excelentes con regímenes por vía oral de claritromicina (15 mg/kg, dos veces al día) o metronidazol (20 mg/kg/día).^{1,9}

En conclusión, se presenta el caso de un paciente con diagnóstico clínico de GAFI en el que la edad, la asociación con el compromiso ocular,

la presentación clínica y la falta de respuesta a los antibióticos orientaron al diagnóstico, lo que evitó la realización de procedimientos invasivos, como la biopsia cutánea.

Se destaca la relación con la rosácea ocular, por lo que se sugiere el control oftalmológico y dermatológico anual.

En cuanto al tratamiento, la conducta expectante puede ser considerada como opción, pero sería recomendable el uso de claritromicina o metronidazol por vía oral para acelerar la resolución. ■

REFERENCIAS

1. Zambrano Centeno L, Gómez González C, Rojo López M, Alonso Pacheco M. Granuloma aséptico facial idiopático. *Rev Clin Med Fam.* 2014; 7(3):238-40.
2. Zitelli KB, Sheil AT, Fleck R, et al. Idiopathic facial aseptic granuloma: Review of an evolving clinical entity. *Pediatr Dermatol.* 2015; 32(4):e136-9.
3. Roul S, Léauté-Labrèze C, Boralevi F, et al. Idiopathic aseptic facial granuloma (pyodermitis froide du visage): a pediatric entity? *Arch Dermatol.* 2001; 137(9):1253-5.
4. Neri I, Raone B, Dondi A, et al. Should idiopathic facial aseptic granuloma be considered granulomatous rosacea? Report of three pediatric cases. *Pediatr Dermatol.* 2013; 30(1):109-11.
5. González Rodríguez AJ, Jordá Cuevas E. Idiopathic facial aseptic granuloma. *Clin Exp Dermatol.* 2015; 40(3):298-300.
6. Boralevi F, Léauté-Labrèze C, Lepreux S, et al. Idiopathic facial aseptic granuloma: A multicentre prospective study of 30 cases. *Br J Dermatol.* 2007; 156(4):705-8.
7. Satta R, Montesu MA, Biondi G, Lissia A. Idiopathic facial aseptic granuloma: case report and literature review. *Int J Dermatol.* 2016; 55(12):1381-7.
8. Prey S, Ezzedine K, Mazereeuw-Hautier J, et al. IFAG and childhood rosacea: A possible link? *Pediatr Dermatol.* 2013; 30(4):429-32.
9. Ozer PA, Gurkan A, Kurtul BE, et al. Comparative Clinical Outcomes of Pediatric Patients Presenting With Eyelid Nodules of Idiopathic Facial Aseptic Granuloma, Hordeola, and Chalazia. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus.* 2016; 53(4):206-11

Enfermedad boca-mano-pie atípica infantil con rasgos de eczema herpético y de acrodermatitis

Infantile atypical hand-foot-mouth disease with features of eczema herpeticum and acrodermatitis

Dra. Isabel M. Coronel-Pérez^a, Dra. Ana Porras-González^b, Dra. Elena M. Rodríguez-Rey^c y Dr. Borja Croche-Santander^d

RESUMEN

La enfermedad boca-mano-pie puede presentarse con formas atípicas, con lesiones más generalizadas y morfología diferente a la forma clásica. A veces, incluso simula otras enfermedades víricas. En las formas atípicas, existe la tendencia a afectar a las zonas de traumatismo o inflamación. Se presenta el caso de un niño de 2 años con antecedente de atopía, que consultó por presentar lesiones papulosas y vesiculosas umbilicadas que afectaban a la zona perioral, los miembros superiores e inferiores, con predominio en las zonas de presión y de dermatitis atópica previa. Aunque clínicamente se diagnosticó eczema herpético, las pruebas complementarias fueron negativas para herpes virus. Sin embargo, la reacción en cadena de la polimerasa del contenido de una vesícula, del exudado faríngeo y de heces fue positiva para enterovirus.

Palabras clave: enfermedad de boca, mano y pie atípica, exantema vesiculoampollosa, vesículas umbilicadas, enterovirus.

ABSTRACT

Hand-foot-mouth disease can present atypically, including forms with more numerous lesions and/or morphologically different from the classic presentation. It may even mimic other viral diseases. We present the case of a 2-year-old child previously diagnosed with atopic dermatitis, who presented with papules and umbilicated vesicles affecting the perioral area and limbs, predominantly in pressure areas, as well as in areas with previous atopic lesions. Although he was clinically diagnosed with herpetic eczema, tests results were negative for herpes virus. However, positive enterovirus polymerase chain reaction results were obtained from the content of a vesicle, a pharyngeal exudate and a stool sample.

Key words: atypical hand, foot and mouth disease, vesiculobullous exanthema, umbilicated vesicles, enterovirus.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2019.e59>

Cómo citar: Coronel-Pérez IM, Porras-González A, Rodríguez-Rey EM, Croche-Santander B. Enfermedad boca-mano-pie atípica infantil con rasgos de eczema herpético y de acrodermatitis. *Arch Argent Pediatr* 2019;117(1):e59-e62.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad boca-mano-pie (EBMP) es una causa común de exantema viral en niños, provocada, fundamentalmente, por los virus coxsackie A16 y enterovirus 71. La enfermedad es fácilmente reconocible cuando se presenta en su forma clásica: exantema asociado a fiebre y enantema y, a veces, onicomadesis y líneas de Beau unos 40 días después de la enfermedad aguda.¹ Sin embargo, puede presentarse de forma atípica, con fiebre más elevada, mayor sintomatología sistémica y manifestaciones clínicas más heterogéneas. Las complicaciones son raras, incluso en las formas atípicas, a pesar de la mayor extensión de las lesiones.

La EBMP atípica se ha relacionado con el coxsackie virus A6 sobre todo, que muestra una distribución mundial.² Clínicamente, se han descrito 4 grupos: lesiones vesiculosas generalizadas, tipo eczema herpético, tipo Gianotti-Crosti y lesiones purpúricas. Se presenta el caso de un niño que mostró rasgos de dos de estas formas clínicas: vesículas umbilicadas en las zonas de eczema atópico previo y lesiones periorales y en los miembros, que respetaban el tronco.

CASO CLÍNICO

Niño de 2 años, con antecedentes de eczema atópico y bronquitis repetidas, que consultó por febrícula de 4 días de evolución, inapetencia y erupción de lesiones cutáneas en los últimos dos días, las cuales comenzaron en las nalgas y, progresivamente, se extendieron a los cuatro miembros y a la región facial. El estado general del niño era bueno.

- Dermatología, Hospital Universitario Virgen de Valme, Sevilla.
 - Pediatra del Equipo Básico de Atención Primaria (EBAP), Centro de Salud Ricardo Martínez Sánchez, Marchena, Sevilla.
 - Dermatología, Hospital de la Merced, Osuna, Sevilla.
 - Servicio de Pediatría, Hospital Juan Ramón Jiménez, Huelva.
- España.

Correspondencia:

Dra. Isabel M. Coronel-Pérez: mcoronelperez@hotmail.com

Financiamiento: Ninguno.

Conflicto de intereses: Ninguno que declarar.

Recibido: 12-4-2018

Aceptado: 10-9-2018

En la exploración, presentaba lesiones papulosas y vesiculoampollosas localizadas en la superficie de extensión de los miembros superiores (*Figura 1*), periorales y, sobre todo, en los miembros inferiores y las nalgas, donde se agrupaban en las fosas poplíteas y en las zonas de presión del pañal (*Figura 2*); muchas de ellas estaban umbilicadas (*Figura 3*). No se observaron lesiones en la mucosa oral y llamaba la atención la escasa afectación del tronco (*Figura 4*).

Se ingresó por sospecha de erupción variceliforme de Kaposi y se inició un tratamiento con aciclovir intravenoso. Durante 2-3 días, siguieron apareciendo nuevas vesículas, que evolucionaban a costras en 1-2 días.

La analítica general no tuvo alteraciones; el citodiagnóstico de Tzanck mostró un exudado inflamatorio agudo. La serología de virus herpes simple tipo 1 y 2 mostró una inmunoglobulina M (IgM) negativa y una inmunoglobulina G (IgG) positiva. La reacción en cadena de la polimerasa (polymerase chain reaction; PCR, por sus siglas en inglés) del líquido de una de las ampollas, del exudado faríngeo y de las heces fue positiva para enterovirus y negativa para virus herpes simple y virus varicela zóster.

Las lesiones fueron resolviéndose en los días posteriores aplicando antisépticos tópicos, y se suspendió el aciclovir cuando se recibió la PCR negativa para herpes. Una semana más tarde, presentó descamación palmoplantar y, un mes más tarde, volvió a consultar porque se le estaban desprendiendo las uñas de las manos y los pies.

DISCUSIÓN

A partir de 2008, se empezaron a describir formas atípicas de la EBMP, sobre todo, en los adultos y en los meses más fríos.³ Esta enfermedad ha sido de especial interés en las dos últimas décadas, en las que se le ha prestado más atención al haberse descrito brotes por todo el mundo.⁴⁻⁶ Son formas más difíciles de reconocer y pueden simular otras enfermedades víricas, como varicela o eczema herpético. Por tanto, puede haber casos no diagnosticados, retrasos en el diagnóstico y tratamientos inadecuados.⁷

Clínicamente, las formas atípicas de EBMP presentan lesiones más generalizadas que en la EMBP clásica, con vesículas redondeadas

FIGURA 2. Pápulas y vesículas en toda la extensión de los miembros inferiores, con predominio en las zonas de presión (calcetín, pañal) y en las fosas poplíteas



FIGURA 1. Pápulas eritematosas en la superficie de extensión del brazo y del codo y papulovesículas en el dorso de la mano izquierda



y pequeñas, en contraste con aquellas ovales y de mayor tamaño de las formas clásicas. La base de las vesículas puede ser eritematosa y, a veces, aparecen vesículas umbilicadas, ampollas, vesiculopústulas o lesiones maculopurpúricas. Además, a menudo, las lesiones muestran predilección por las áreas de inflamación previa, como la dermatitis atópica o las zonas de traumatismos.⁸ En la evolución, se ha descrito más descamación y onicomadesis que en las formas clásicas.

Mathes et al., en 2013, clasificaron las formas atípicas de la EBMP provocadas por el virus coxsackie A6 en 4 grandes grupos morfológicos:⁹

1. Lesiones vesiculoampollares y erosivas generalizadas (> 5 % de la superficie corporal), que se extendían más allá de las palmas y las plantas.
2. Erupción tipo eczema herpético ("eczema coxsackium"), con lesiones agrupadas en las zonas de dermatitis atópica (previa o activa).
3. Erupción acral similar al Gianotti-Crosti, con lesiones en la cara, los brazos, las nalgas, las piernas y relativas respeto del tronco.
4. Lesiones petequiales o purpúricas.

No obstante, en nuestro caso, la presentación clínica es difícil de clasificar en un solo tipo, ya que comparte rasgos del tipo eczema herpético (con vesículas agrupadas en los pliegues de los miembros, zonas habituales del eczema atópico que padeció el niño con anterioridad) y del tipo Gianotti-Crosti (con predominio en las zonas acrales y las nalgas).

Se ha estudiado la posible correlación entre el serotipo del virus y el fenotipo de la enfermedad, con resultados contradictorios.^{10,11}

El diagnóstico de la EBMP es clínico y no requiere pruebas complementarias. No obstante, si se precisa un diagnóstico de confirmación, se puede realizar la PCR para enterovirus en muestras de orofaringe, piel, sangre o heces. Solo el 15 % de los cultivos virales son positivos. Los test para identificar la IgM de serotipos específicos pueden ser útiles en algunos casos. La identificación concreta del enterovirus requiere la secuenciación de genes y solo se realiza de forma ocasional, como en epidemias.

El diagnóstico diferencial se realiza, fundamentalmente, con el eczema herpético (que presenta vesículas pruriginosas, dolorosas, a veces, hemorrágicas, que respetan el área del pañal, en un niño con afectación del estado general).¹² También hay que pensar en el impétigo contagioso, vasculitis, dermatosis ampollares autoinmunes, varicela (en la EBMP atípica, hay más predominio acral, vesículas periorales y no hay lesiones en el cuero cabelludo ni se agrupan), dermatitis atópica y dermatitis de contacto.

El tratamiento de estos pacientes es sintomático, manteniendo un estado de nutrición e hidratación adecuado de forma ambulatoria. Las complicaciones de la EBMP atípica obligan a la atención hospitalaria, pero no son habituales; suelen ser neurológicas y parecen ser aún menos frecuentes que en las formas clásicas, probablemente, por menor neurotropismo del coxsackievirus A6.¹³ En las formas graves, pueden usarse inmunoglobulinas intravenosas.

FIGURA 3. Detalle de las lesiones cutáneas, en el que se aprecian pápulas y vesículas de contenido claro con centro umbilicado



FIGURA 4. Respeto del tronco en la presentación clínica de las lesiones



REFERENCIAS

1. Bracho MA, González-Candelas F, Valero A, Córdoba J, et al. Enterovirus co-infections and onychomadesis after hand, foot and mouth disease, Spain, 2008. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22172227> *Emerg Infect Dis*. 2011; 17(12):2223-31.
2. Nassef C, Ziemer C, Morrell DS. Hand-foot-and-mouth disease: a new look at a classic viral rash. *Curr Opin Pediatr*. 2015; 27(4):486-91.
3. Osterback R, Vuorinen T, Linna M, Susi P, et al. Coxsackievirus A6 and hand, foot, and mouth disease, Finland. *Emerg Infect Dis*. 2009; 15(9):1485-8.
4. Neri I, Dondi A, Wollenberg A, Ricci L, et al. Atypical forms of hand, foot and mouth disease: a prospective study of 47 Italian children. *Pediatr Dermatol*. 2016; 33(4):429-37.
5. Renert-Yuval Y, Marva E, Weil M, Shulman L, et al. Coxsackievirus A6 polymorphic exanthem in Israeli children. *Acta Derm Venereol*. 2016; 96(4):546-9.
6. Yan X, Zhang ZZ, Yang ZH, Zhu CM, et al. Clinical and etiological characteristics of atypical hand-foot-and-mouth disease in children from Chongqing, China: a retrospective study. *Biomed Res Int*. 2015; 2015:802046.
7. Maroñas Jiménez L, Vázquez Osorio I. Enfermedad boca-mano-pie atípica: claves para su diagnóstico clínico. *Piel*. 2016; 31(10):667-9.
8. Lynch MD, Sears A, Cookson H, Lew T, et al. Disseminated coxsackievirus A6 affecting children with atopic dermatitis. *Clin Exp Dermatol*. 2015; 40(5):525-8.
9. Mathes EF, Oza V, Frieden IJ, Cordoro KM, et al. "Eczema coxsackium" and unusual cutaneous findings in an enterovirus outbreak. *Pediatrics*. 2013; 132(1):e149-57.
10. Hubiche T, Schuffenecker I, Boralevi F, Léauté-Labrèze C, et al. Dermatological spectrum of hand, foot and mouth disease from classical to generalized exanthema. *Pediatr Infect Dis J*. 2014; 33(4):e92-8.
11. Wei SH, Huang YP, Liu MC, Tsou TP, et al. An outbreak of coxsackievirus A6 hand, foot, and mouth disease associated with onychomadesis in Taiwan, 2010. *BMC Infect Dis*. 2011; 11:346.
12. López García AM, Molina Gutiérrez MA, Sánchez Orta A, González Bertolin I. Eczema coxsackium y otra presentación atípica de la enfermedad de mano-pie-boca. *Rev Pediatr Aten Primaria*. 2016; 18(69):45-8.
13. Hayman R, Shepherd M, Tarring C, Best E. Outbreak of variant hand-foot-and-mouth disease caused by coxsackievirus A6 in Auckland, New Zealand. *J Paediatr Child Health*. 2014; 50(10):751-5.

Brote epidémico de dengue en la Ciudad de Buenos Aires, 2016: características clínicas y hematológicas de la infección en una población pediátrica

Dengue outbreak in Buenos Aires, Argentina, 2016: Clinical and hematological features in children

Dra. Claudia I. Cazes^a, Dra. Carolina M. Carballo^a, Dra. María L. Praino^a, Dr. Fausto M. Ferolla^a,
Dra. Alicia Mistchenko^b, Dra. María M. Contrini^a, Dra. Aurelia Fallo^a y Dr. Eduardo L. López^a

RESUMEN

El dengue es la arbovirosis humana que más morbilidad ocasiona mundialmente. Durante 2016, se registró, en la Ciudad de Buenos Aires, Argentina, la mayor epidemia de esta enfermedad.

Objetivo: describir las características clínicas y hematológicas en una población pediátrica.

Métodos: estudio de corte transversal que incluyó a pacientes atendidos del 18-1-16 al 15-4-16 en el Hospital de Niños "Dr. Ricardo Gutiérrez".

Resultados: se registraron 156 casos, 82 confirmados por virología; 130 (83 %), autóctonos. Las manifestaciones clínicas más frecuentes fueron fiebre, cefalea y dolor retroocular. Las alteraciones del laboratorio significativas fueron leucopenia, plaquetopenia y aumento de transaminasas. Se internaron 35 pacientes (23 %), 25 (16 %) con signos de alarma. No se presentó ningún caso de dengue grave.

Conclusiones: el reconocimiento oportuno de los signos de alarma y el control hematológico resultan fundamentales para detectar a los niños en riesgo y ofrecerles tratamiento de soporte en forma precoz.

Palabras clave: virus del dengue, niño, pediatría.

ABSTRACT

Dengue is the human arbovirus with the highest morbidity and mortality in the world. The largest outbreak of dengue in Buenos Aires, Argentina, occurred during 2016.

Objective: To describe clinical and hematological features in children with confirmed dengue infection.

Methods: Cross sectional study that included children attended since January 18th to April 15th 2016 at Hospital de Niños "Dr. Ricardo Gutiérrez". Results: among 156 registered cases, 82 confirmed cases by virology test; 130 (83 %) autochthonous cases. The most frequent clinical manifestations were fever, headache and retro-ocular pain.

Laboratory abnormalities were leukopenia, thrombocytopenia and increased liver enzymes. Thirty-five children were hospitalized (23 %), 25 (16 %) with warning signs. In our study, no cases of severe dengue occurred.

Conclusions: early recognition of warning signs and hematological monitoring is essential in order to detect patients at risk and offer them adequate early treatment.

Key words: dengue virus, child, pediatric.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2019.e63>

Cómo citar: Cazes CI, Carballo CM, Praino ML, Ferolla FM, et al. Brote epidémico de dengue en la Ciudad de Buenos Aires, 2016: características clínicas y hematológicas de la infección en una población pediátrica. Arch Argent Pediatr 2019;117(1):e63-e67.

- a. Programa de Infectología Pediátrica, Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires, Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez, Ciudad de Buenos Aires, Argentina.
- b. Laboratorio de Virología, Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez, Ciudad de Buenos Aires, Comisión de Investigaciones Científicas de la Provincia de Buenos Aires (CIC), Argentina.

Correspondencia:

Dra. Claudia Cazes: clauinescazes@gmail.com

Financiamiento: Ninguno.

Conflicto de intereses: Ninguno que declarar.

Recibido: 24-5-2018

Aceptado: 9-8-2018

INTRODUCCIÓN

Las infecciones por el virus dengue (*dengue virus*; DENV, por sus siglas en inglés) constituyen la arbovirosis humana que más morbilidad ocasiona mundialmente, con un considerable aumento en su incidencia en las últimas décadas.¹⁻³ En las áreas no endémicas, los casos podrían subvalorarse, debido a que sus manifestaciones clínicas podrían confundirse con otras enfermedades.^{4,5} En el mundo, se producen, por año, 390 millones de infecciones por DENV, de las cuales alrededor del 25 % se manifiestan clínicamente.⁶ En América, solo Canadá y Uruguay aún no han reportado casos autóctonos.⁷ En 2009, se detectaron los primeros casos de transmisión local en el área metropolitana de Buenos Aires, una zona no endémica, y, durante los meses de verano de 2016, se registró el brote más importante hasta la fecha.^{1,8}

OBJETIVO

Describir las características clínico-epidemiológicas, de laboratorio y la evolución de los niños con dengue atendidos en un hospital pediátrico de un área urbana no endémica.

MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio de corte transversal que incluyó a todos los pacientes con diagnóstico presuntivo de dengue atendidos en los Consultorios de Infectología y Salas de Internación del Hospital de Niños "Dr. Ricardo Gutiérrez", entre el 18 de enero y el 15 de abril de 2016.

Definiciones

Caso probable: paciente con antecedente de contacto con un enfermo de dengue o que hizo un viaje a una zona endémica en los 15 días previos a la consulta, acompañado de un cuadro clínico compatible (fiebre de < 7 días de duración, sin afección de las vías aéreas superiores, con > 2 de los siguientes síntomas: cefalea y/o dolor retroocular, mialgias, artralgias, exantema, dolor abdominal, náuseas, vómitos, petequias o prueba del lazo positiva y plaquetopenia o leucopenia).^{2,9}

Caso confirmado: caso probable con antigenemia (detección del antígeno NS1 mediante ensayo por inmunoabsorción ligado a enzimas [*enzyme-linked immunosorbent assay*; ELISA, por sus siglas en inglés] o prueba de reacción en cadena de la polimerasa [*polymerase chain reaction*; PCR, por sus siglas en inglés]) o serología (anti-DENV inmunoglobulina M [IgM] por ELISA) positivas.^{2,9} La serotipificación viral fue realizada mediante PCR. Las técnicas para el diagnóstico virológico utilizadas han sido descritas en estudios previos.^{1,5}

Para la clasificación de dengue, dengue con signos de alarma y dengue grave, se utilizaron las definiciones establecidas por la guía del Ministerio de Salud de la Nación Argentina y la Organización Mundial de la Salud.^{2,9,10} Se consideró dengue con signos de alarma la presencia de uno o más de los siguientes: dolor abdominal intenso y sostenido; vómitos persistentes; derrame seroso (en el peritoneo, la pleura o el pericardio) detectado por clínica, por laboratorio (hipoalbuminemia) o por imágenes (ecografía de abdomen o radiografía de tórax); sangrado de mucosas; cambio en el estado mental del paciente (somnolencia o irritabilidad); hepatomegalia mayor de 2 cm; incremento brusco del hematocrito concomitante con rápida disminución del recuento de plaquetas. Caso de

dengue grave, con uno o más de los siguientes: extravasación grave de plasma, expresada por la presencia de *shock* hipovolémico y/o por dificultad respiratoria debida al exceso de líquidos acumulados en el pulmón; hemorragias graves; la afectación de órganos: hepatitis grave (transaminasas superiores a 1000 unidades), encefalitis o afectación grave de otros órganos, como la miocarditis.

En cuanto al análisis de laboratorio, se definió leucopenia con un recuento de leucocitos < 4000/mm³; neutropenia, recuento de neutrófilos < 1000/mm³; plaquetopenia, recuento de plaquetas < 100 000/mm³; aumento de las enzimas hepáticas, transaminasa glutámico oxalacética (*glutamic oxaloacetic transaminase*; GOT, por sus siglas en inglés) y/o transaminasa glutámico pirúvica (*glutamate pyruvate transaminase*; GPT, por sus siglas en inglés) > 40 UI/l. Para evaluar el aumento del hematocrito, se analizó el porcentaje de variación durante la evolución de la enfermedad, con respecto al valor basal.

Se utilizó el programa estadístico Stata v13 para el análisis de los datos.

RESULTADOS

De un total de 1567 consultas ambulatorias, se diagnosticaron 156 (9,9 %) casos de dengue, de los cuales 82 (52,6 %) fueron confirmados por laboratorio virológico, todos serotipo 1, y 74 (47,4 %) probables, por clínica más nexo epidemiológico.

La mediana de edad fue de 11 años (rango de 4 meses a 21 años). No hubo diferencias en cuanto al género; 78 pacientes (50 %) correspondieron a cada sexo. El 56,4 %, con residencia en la Ciudad de Buenos Aires, y el 43,6 %, en el Gran Buenos Aires.

De los 156 casos, 130 (83 %) fueron autóctonos, y 26 (16 %), importados. De estos, 17 (65 %) provenían de Paraguay; 8 (30 %), del Noroeste Argentino, y 1, de Venezuela.

A partir de la semana epidemiológica 6, se evidenciaron los primeros casos autóctonos, que fueron los predominantes a partir de la semana 9 (Figura 1).

Dengue clásico fue la forma de presentación en 130 (83,3 %) pacientes; 26 (16,7 %) tuvieron dengue con signos de alarma. No se registraron casos de dengue grave. Los signos de alarma consistieron en sangrado de mucosas (7/26, 26,9 %), dolor abdominal intenso y sostenido (7/26, 26,9 %), aumento del hematocrito con disminución del número de plaquetas (6/26,

23 %), vómitos persistentes (4/26, 15,3 %), hepatomegalia (1/26, 3,8 %) y acumulación clínica de líquidos (1/26, 3,8 %).

Se analizaron los casos de dengue confirmado ($n = 82$) para describir las manifestaciones clínicas: el 100 % de los pacientes presentó fiebre con una mediana de duración de 5 días (rango: 1-9). Se describen las manifestaciones clínicas en la *Tabla 1*. En el 67 % se presentó una erupción cutánea (*Figura 2*), solo el 23% manifestó prurito.

El hallazgo más frecuente de laboratorio fue la leucopenia, que se observó en el 85 % (70/82) de los casos confirmados. El 64 % (53/82) presentó aumento de transaminasas, con una mediana de GOT de 57,5 (rango: 9-619) y de GPT de 35 (rango: 9-338); el 28 % (23/82), plaquetopenia, y el 18 % (15/82), neutropenia.

El 19,5 % (16/82) de los casos confirmados presentó hemoconcentración. En 14 pacientes (17,1 %), se constató el aumento del hematocrito del 10-19 % con respecto a su valor basal y, en 2 (2,4 %), se registró un aumento mayor del 20 %.

El menor valor de recuento de leucocitos se observó entre el 4.° y el 5.° día del comienzo de los síntomas, con una mediana de $3100/\text{mm}^3$ (rango: 1300-6200), y la recuperación del valor normal, del 8.° al 15.° día. Con respecto al recuento de plaquetas, el menor valor se constató entre el 6.° y el 7.° día de evolución, con una mediana de $150\,000/\text{mm}^3$ (rango: 21\,000-300\,000), y se recuperó el valor normal entre los 8 y los 15 días (*Figura 3*).

Se internaron 35 pacientes (35/156, 23 %); 25 (71,4 %) por presentar dengue con signos de alarma; 8 (22,8 %), para el aislamiento entomológico al inicio del brote epidémico, y 2 (5,7 %), por presentar comorbilidades (1 con

virus de la inmunodeficiencia humana –VIH– y 1 con síndrome de hiper-IgE). Ninguno requirió cuidados intensivos. Como complicación, se mencionó un caso de colecistitis alitiásica. La media de duración de internación fue de 2,9 días ($\pm 1,5$).

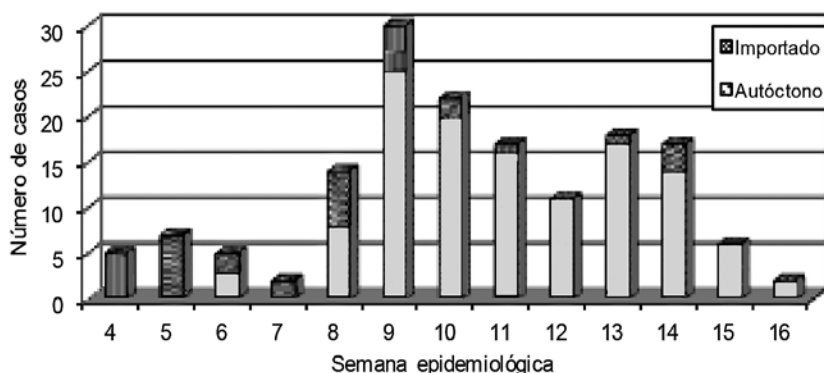
DISCUSIÓN

Según el reporte de la Organización Mundial de la Salud (OMS)/Organización Panamericana de la Salud (OPS), en cuanto al número de casos de dengue y dengue grave en las Américas, en 2016, Argentina informó 76 867 casos probables, 41 207 casos confirmados por laboratorio de virología y 11 defunciones.⁸

TABLA 1. Manifestaciones clínicas de casos de dengue confirmados ($n = 82$)

Manifestaciones clínicas	N (%)
Cefalea	69 (84)
Dolor retroocular	68 (82,9)
Exantema	55 (67)
Mialgias	52 (63,4)
Náuseas y vómitos	42 (51,2)
Dolor abdominal	42 (47,5)
Prurito	19 (23,1)
Diarrea	18 (21,9)
Artralgias	18 (21,9)
Epistaxis	15 (18,2)
Petequias	11 (13,4)
Gingivorragia	5 (6)
Inyección conjuntival	3 (3,6)
Poliartritis	1 (1,2)
Hepatoesplenomegalia	1 (1,2)

FIGURA 1. Distribución de casos autóctonos e importados según la semana epidemiológica



Los primeros casos que se presentaron en nuestro centro eran importados, provenientes de Paraguay en su mayoría (65 %). A partir de la semana epidemiológica 6, se diagnosticaron casos autóctonos, que fueron los que predominaron finalmente y representaron el 83 % del total.

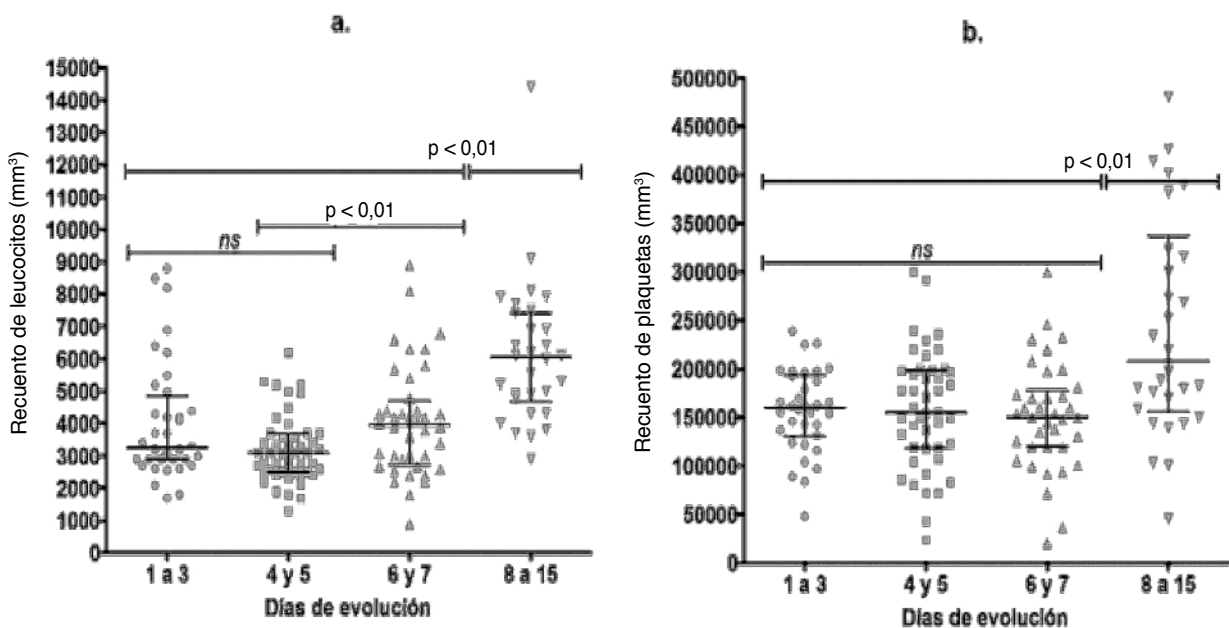
En línea con lo reportado en otros estudios

sobre dengue en pediatría,¹¹⁻¹⁴ las manifestaciones clínicas más frecuentes en nuestros pacientes fueron fiebre, cefalea, dolor retroocular y mialgias. Aproximadamente, la mitad de los casos presentó síntomas abdominales (náuseas, vómitos, dolor abdominal). Las alteraciones del laboratorio más frecuentes fueron la leucopenia

FIGURA 2. Exantema característico de dengue: signo de “islas blancas en marea roja”



FIGURA 3. Variaciones en el valor de leucocitos y plaquetas según los días de evolución



ns: no significativo.

a. Se encontró una diferencia estadísticamente significativa al comparar la media de leucocitos entre el día 4 y 5 y el día 6 y 7; lo mismo sucedió al comparar la media de leucocitos antes del día 7 y a partir del día 8. Test de t, $p < 0,01$.

b. Se encontró una diferencia estadísticamente significativa al comparar el valor promedio de plaquetas antes del día 7 y a partir del día 8. Test de t, $p < 0,01$.

(más importante en los primeros 5 días de enfermedad), la plaquetopenia y el aumento de transaminasas.

Dado que no existe un tratamiento específico, el reconocimiento precoz de los signos de alarma y el control hematológico resulta fundamental para detectar a los niños en riesgo y ofrecerles tratamiento de soporte en forma precoz.¹⁵

Según distintas publicaciones, el dengue sin signos de alarma ni comorbilidades podría tratarse en forma ambulatoria. En cuanto al dengue con comorbilidades, se recomienda un seguimiento ambulatorio estricto o internación en sala general. Si presenta signos de alarma, la recomendación es la internación en sala general y, en caso de dengue grave, el tratamiento deberá realizarse en la sala de Cuidados Intensivos.⁸ En esta serie, se siguieron estas recomendaciones, aunque, al inicio, se internaron pacientes con criterio entomológico.

Se conocen 4 serotipos virales. Los serotipos 2 y 3 se han asociado a casos más graves y mortalidad. La enfermedad genera una respuesta inmunitaria de tipo específico para cada serotipo (homóloga), que es duradera. Existe una inmunidad heteróloga hacia los demás serotipos que persiste por algunos meses y luego desaparece.¹⁵ Los serotipos 1 y 4 fueron los circulantes durante el brote presentado, según la OPS/OMS. En nuestro estudio, solo se constató la circulación del serotipo 1.

Las formas graves se presentan más frecuentemente durante la segunda infección; esto explicaría la falta de casos graves en nuestra serie, ya que nuestros pacientes se presentaron como primer caso de dengue 1. ■

REFERENCIAS

1. Tittarelli E, Lusso SB, Goya S, et al. Dengue Virus 1 outbreak in Buenos Aires, Argentina, 2016. *Emerg Infect Dis*. 2017; 23(10):1684-5.
2. Argentina. Ministerio de Salud. Enfermedades infecciosas: Dengue. Guía para el equipo de salud. 4.ª ed. Buenos Aires: MISAL; 2015. [Consulta: 13 de junio de 2018]. Disponible en: <http://www.msal.gob.ar/images/stories/bes/graficos/0000000062cnt-guia-dengue-2016.pdf>.
3. Shepard DS, Undurraga EA, Halasa YA, Stanaway JD. The global economic burden of dengue: a systematic analysis. *Lancet Infect Dis*. 2016; 16(8):935-41.
4. Grange L, Simon-Loriere E, Sakuntabhai A, et al. Epidemiological risk factors associated with high global frequency of inapparent dengue virus infections. *Front Immunol*. 2014; 5:280.
5. Tittarelli E, Barrero PR, Mistchenko AS, Valinotto LE. Secondary dengue virus infections during the 2009 outbreak in Buenos Aires. *Trop Med Int Health*. 2016; 21(1):28-32.
6. Bhatt S, Gething PW, Brady OJ, et al. The global distribution and burden of dengue. *Nature*. 2013; 496(446):504-7.
7. Pan American Health Organization, World Health Organization. Five-fold increase in dengue cases in the Americas over the past decade. 2014. [Consulta: 16 de noviembre de 2016]. Disponible en: http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article&id=9657&Itemid=1926&lang=en.
8. Argentina. Ministerio de Salud. Boletín integrado de vigilancia. 2016;334,SE44. [Consulta: 10 de agosto de 2018]. Disponible en: <https://www.argentina.gob.ar/salud/epidemiologia/boletines2016>.
9. World Health Organization. Dengue: guidelines for diagnosis, treatment, prevention and control. 2009. [Consulta: 10 de noviembre de 2016]. Disponible en: <http://www.who.int/tdr/publications/documents/dengue-diagnosis.pdf?ua=1>.
10. Morra ME, Altibi AMA, Igtadar S, et al. Definitions for warning signs and signs of severe dengue according to the WHO 2009 classification: Systematic review of literature. *Rev Med Virol*. 2018; 28(4):e1979.
11. Capeding MR, L'Azou M, Manalaysay M, et al. Laboratory-confirmed Dengue in children in three regional hospitals in the Philippines in 2009-2010. *Pediatr Infect Dis J*. 2015; 34(11):1145-51.
12. Verhagen LM, de Groot R. Dengue in children. *J Infect*. 2014; 69(Suppl 1):S77-86.
13. Lovera D, Araya S, Mesquita MJ, et al. Prospective applicability study of the new dengue classification system for clinical management in children. *Pediatr Infect Dis J*. 2014; 33(9):933-5.
14. Azeredo EL, Dos Santos FB, Barbosa LS, et al. Clinical and Laboratory Profile of Zika and Dengue Infected Patients: Lessons Learned From the Co-circulation of Dengue, Zika and Chikungunya in Brazil. *PLoS Curr*. 2018; 10.
15. Kularatne SA. Dengue fever. *BMJ*. 2015; 351:h4661.

Invaginación sigmoidea como presentación clínica de schwannoma de colon. Caso pediátrico

Sigmoid intussusception as a clinical presentation of colonic schwannoma. Pediatric case

Lic. Yurema González Ruiz^a, Lic. Alvira Reyes Delgado^a, Lic. Cristina Gutiérrez Alonso^b, Lic. José I. Franco Rubio^c y Lic. Marina González Herrero.^a

RESUMEN

Los schwannomas son tumores que se originan de las células de Schwann de los nervios periféricos. Su localización en el colon es extremadamente rara y no se han descrito, en la literatura, casos en niños. Por lo general, estos tumores son asintomáticos, pero pueden producir síntomas inespecíficos y gastrointestinales. La presentación como invaginación intestinal es muy infrecuente. Se expone el caso clínico de una paciente de 11 años de edad con un schwannoma de colon manifestado clínicamente como invaginación intestinal de sigma con dolor abdominal, rectorragia y estreñimiento de 10 días de evolución, que precisó resección intestinal con márgenes quirúrgicos libres, con buena evolución posoperatoria.

Palabras clave: schwannoma, colon, neoplasias gastrointestinales, invaginación, sigmoidea.

ABSTRACT

Schwannomas are tumours originating in the Schwann cells of the peripheral nerves. The appearance in the colon is extremely rare, and there are no known cases in the literature of schwannomas of the colon and rectum described in children. These tumours are usually asymptomatic, but can produce non-specific and gastrointestinal symptoms. The clinical presentation as intestinal intussusception is infrequent. We present a case of an 11-year-old girl with sigmoid schwannoma presented clinically as a colonic intussusception with abdominal pain, rectal bleeding and constipation of 10 days. An intestinal resection with free surgical margins was performed.

Keywords: schwannoma, colon, gastrointestinal neoplasms, sigmoid, intussusception.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2019.e68>

Cómo citar: González Ruiz Y, Reyes Delgado A, Gutiérrez Alonso C, Franco Rubio JI, et al. Invaginación sigmoidea como presentación clínica de schwannoma de colon. Caso pediátrico. *Arch Argent Pediatr* 2019;117(1):e68-e71.

- Servicio de Cirugía Pediátrica, Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza, España.
- Servicio de Radiología y Radiodiagnóstico, Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza, España.
- Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza, España.

Correspondencia:

Lic. Yurema González Ruiz: yuremagr@gmail.com

Financiamiento: Ninguno.

Conflicto de intereses: Ninguno que declarar.

Recibido: 29-5-2018

Aceptado: 1-10-2018

INTRODUCCIÓN

Los schwannomas son tumores infrecuentes que se originan de las células de Schwann de los nervios periféricos, que representan, únicamente, el 2-6 % de todos los tumores mesenquimales y el 0,1 % de los tumores benignos del tracto gastrointestinal.^{1,2} La incidencia es similar tanto en hombres como en mujeres y tienden a aparecer a partir de la sexta década de vida, aunque pueden surgir a cualquier edad.^{3,4} Estos tumores pueden presentarse a lo largo de todo el cuerpo, pero se localizan, más frecuentemente, en la cabeza, el cuello y las extremidades superiores e inferiores. En el tracto gastrointestinal, aparecen con mayor incidencia en el estómago (el 83 %) y en el intestino delgado (el 12 %).⁵ La presentación colónica es rara y, cuando aparecen, suelen afectar, en primer lugar, a ciego, seguido de sigma, rectosigma, colon transversal, colon descendente y recto.^{1,2} Los schwannomas de colon y recto se asocian, generalmente, con neurofibromatosis sistémica, como la enfermedad de Von Recklinghausen.⁶ No existen casos descritos en la literatura de schwannomas de colon y recto en niños. Se presenta el caso clínico de una paciente de 11 años de edad con un schwannoma sigmoideo presentado clínicamente como una invaginación intestinal de sigma; ambas patologías son muy raras.

CASO CLÍNICO

Niña de 11 años que acudió al Servicio de Urgencias de nuestro Hospital por dolor abdominal, estreñimiento y rectorragia de 10 días de evolución. La paciente permanecía afebril y hemodinámicamente estable. Al momento de la exploración física, presentaba distensión abdominal y defensa abdominal en el hipogastrio, y, con el tacto rectal, se palpó una masa fibroelástica, redondeada, que prolapsaba por el recto. La analítica mostró leucocitos 13900/mm³, hemoglobina de 13,8 g/dl y marcadores tumorales negativos (antígeno carbohidrato –carbohydrate antigen; CA-19,9,

por sus siglas en inglés–: 10,9 U/ml; antígeno carcinoembriónico –*carcinoembryonic antigen*; CEA, por sus siglas en inglés–: 1 ng/ml). En la radiografía abdominal, existía una dilatación del intestino delgado y del colon, sin evidencia de gas distal en el recto. Tanto en el estudio ecográfico como en la tomografía computada (TC), se evidenció una imagen compatible con invaginación sigmoidea. En la TC, se apreciaba, en el extremo de la invaginación, un nódulo intraluminal, redondeado e hipovascular (Figura 1). Se realizaron un pneumoenema y un hidroenema, que no fueron efectivos. Antes de la intervención, se realizó una colonoscopia, que identificó una tumoración con mucosa isquémica a 10 cm del margen anal. No fue posible el paso del colonoscopio posterior a la masa, que alcanzó un fondo de saco ciego. En la cirugía, se observó

una invaginación de colon sigmoide de 15 cm de longitud. Se consiguió la desinvaginación completa, y se encontró, como cabeza de la invaginación, una tumoración redondeada intraluminal, firme, grisácea, de 4 x 3 x 3 cm, con ulceración de la mucosa (Figura 2). Se realizó la resección del colon sigmoide afecto con márgenes quirúrgicos de 1,5 cm y anastomosis término-terminal. La paciente evolucionó favorablemente y fue dada de alta el séptimo día posoperatorio, sin precisar ningún tratamiento neoadyuvante.

La histopatología del segmento de sigma resecado confirmó una neoplasia sólida intramural, bien delimitada de 4 x 3,2 x 3,2 cm con márgenes quirúrgicos libres de lesión, constituida por una proliferación de células de morfología fusiforme dispuestas en haces cortos entrecruzados, con formación

FIGURA 1. Pruebas de imagen



A. Ecografía abdominal en la que se observa una lesión ecogénica en el hipogastrio sugestiva de invaginación sigmoidea con vascularización preservada.
B, C, D. Corte coronal, transversal y sagital de la tomografía computada, en la que se visualiza una imagen compatible con invaginación sigmoidea con un nódulo hipovascular de 40 mm en el extremo distal.

FIGURA 2. Hallazgos quirúrgicos



A. Imagen de invaginación sigmoidea de aproximadamente 15 cm.
B. Tumoración redondeada intraluminal, grisácea, de 4 x 3 x 3 cm, con ulceración de la mucosa, compatible con schwannoma de colon.

ocasional de empalizadas nucleares. El análisis inmunohistoquímico mostró que las células neoplásicas expresaban S-100, vimentina y CD34, que fueron negativos para actina de músculo liso, desmina, DOG1, CKIT, Ck ae1/ae3 y B-catenina (Figura 3). El índice proliferativo Ki-67 fue bajo (1 %). El índice mitótico no mostró potencial maligno. Por lo tanto, la anatomía patológica confirmó el diagnóstico de schwannoma de colon sigmoide.

Se realizó el estudio genético, que descartó neurofibromatosis y schwannomatosis.

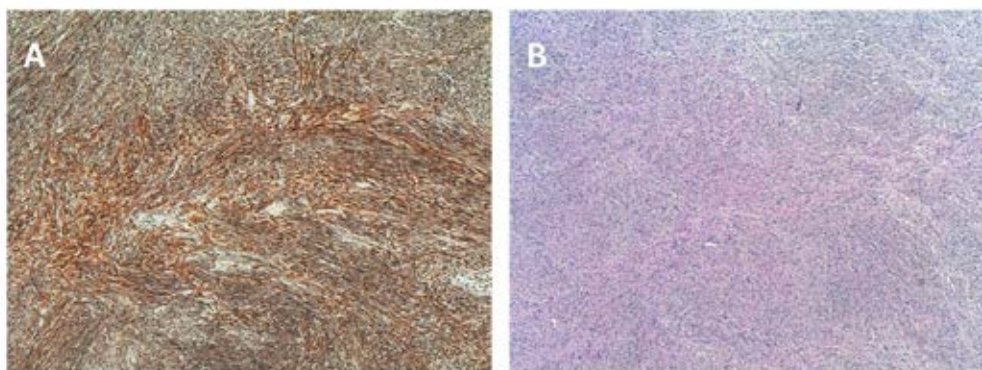
DISCUSIÓN

Verocay describió por primera vez los schwannomas en 1910.³ Desde entonces, los casos de tumores mesenquimales han ido en aumento, debido al desarrollo de las técnicas inmunohistoquímicas de tinción.³ Sin embargo, los schwannomas primarios de colon y recto no asociados a neurofibromatosis sistémica son aún extremadamente raros. Por lo general, los schwannomas son tumores benignos de origen ectodérmico de crecimiento lento que pueden degenerar a tumores malignos (sarcomas) en raras ocasiones.^{1,3} Sin embargo, está descrita la capacidad de degeneración maligna en aquellos casos que no se extirpan.^{3,5} Estos tumores son, generalmente, asintomáticos, pero pueden producir síntomas inespecíficos, como dolor, fatiga y fiebre, y síntomas gastrointestinales, como tenesmo rectal, dolor abdominal, rectorragia, alteraciones deposicionales u obstrucción de colon.^{1,5} La presentación clínica como invaginación es extremadamente rara.

Solo existe un caso descrito en la literatura de una invaginación intestinal secundaria a un schwannoma de sigma, como nuestro caso.² A pesar de que la invaginación intestinal es frecuente en los niños menores de 2 años, es poco habitual en los niños mayores, y, además, la invaginación colocolónica es extremadamente infrecuente (< 5 % de todas las invaginaciones en la edad pediátrica) y son, por lo general, causadas por otras patologías que funcionan como cabeza de invaginación,⁷ como divertículo de Meckel, duplicaciones intestinales, linfomas, hiperplasia nodular linfoidea o malformaciones vasculares.

Las pruebas de imagen son inespecíficas y el diagnóstico del schwannoma intestinal es difícil. El diagnóstico diferencial debe realizarse, principalmente, con los tumores estromales gastrointestinales (*gastrointestinal stromal tumor*; *GIST*, por sus siglas en inglés), debido a su semejanza macroscópica.⁸ Ambos tipos de tumores están localizados en la pared del tracto gastrointestinal y muestran un patrón de crecimiento similar.^{8,9} La TAC muestra una masa intramural homogénea que protruye de la mucosa colónica, lo que se diferencia de los *GIST*, que son masas heterogéneas. No suele haber evidencia de cápsula tumoral, cambios quísticos, formación de cavidades, necrosis o calcificaciones, características que se describen con más frecuencia en los *GIST*.⁹ Generalmente, las pruebas de imagen no confirman el diagnóstico de este tipo de tumores, por lo que es necesaria la biopsia o resección completa, como en nuestro caso, dada la agudeza del cuadro, para alcanzar un diagnóstico definitivo.⁸

FIGURA 3. Anatomía patológica



A. Inmunorreactividad frente a la proteína S-100.

B. Células fusiformes sin atipia en haces entrecruzados.

Macroscópicamente, los schwannomas intestinales suelen presentarse como pólipos bien definidos, lobulados, blanco-amarillentos que pueden ulcerar la mucosa, como se puede observar en la *Figura 2*, y, en raras ocasiones, pueden ser de consistencia dura, sólidos, ulcerados o calcificados.^{1,5} Microscópicamente, se disponen en un patrón de haces entrelazados, rodeados de un infiltrado de células linfoides con centros germinales y pequeños focos de atipia celular con escasa actividad mitótica.¹ En el sistema gastrointestinal, se originan con mayor frecuencia del plexo de Auerbach que del plexo de Meissner.⁵ El análisis inmunohistoquímico de las células tumorales se considera la herramienta diagnóstica óptima para este tipo de tumor y es muy útil para el diagnóstico diferencial con otras lesiones, como *GIST*, tumores autonómicos gastrointestinales (*gastrointestinal autonomic nerve tumors*; *GANT*, por sus siglas en inglés), leiomiomas o leiomiomasarcomas, que pueden presentar un comportamiento más agresivo. Los schwannomas, generalmente, presentan reactividad positiva para S-100, vimentina y la proteína ácida fibrilar gliar (*glial fibrillary acidic protein*; *GFAP*, por sus siglas en inglés), y no presentan reactividad para el receptor transmembrana de la tirosin-kinasa, denominado c-KIT o CD117, CD34, actina o citoqueratinas, que aparecen de forma típica en los tumores *GIST*, *GANT* o tumores musculares.¹⁰ El índice proliferativo Ki-67 se recomienda como indicador de malignidad. Se considera que su positividad ($\geq 5\%$) está estrictamente relacionada con una mayor agresividad tumoral y más del 10 % se consideran malignos.⁵ En nuestro caso, el índice proliferativo Ki-67 fue del 1 %. Tras el diagnóstico, la opción terapéutica de elección se considera la resección radical con márgenes libres, debido a su tendencia de recurrencia local o malignización en aquellos casos que no se tratan.^{2,3} El abordaje quirúrgico dependerá del tamaño del tumor, localización y el patrón histopatológico, en aquellos casos en los que se pueda realizar una

biopsia previa para establecer el diagnóstico anatomopatológico. El pronóstico para estos pacientes es bueno, ya que la recurrencia o la presencia de metástasis son raras.

En conclusión, se presenta un caso clínico extremadamente raro en una niña, tanto por la presencia de un schwannoma sigmoideo como por su presentación clínica como invaginación intestinal de sigma. A pesar de lo poco frecuente que es el schwannoma de colon, se deben conocer sus posibles presentaciones clínicas, características y tratamiento, y tenerlo en cuenta en el diagnóstico diferencial de tumoraciones localizadas en el colon. ■

REFERENCIAS

- Verdú-Fernández MA, Guillén-Paredes MP, García-García ML, García-Marín JA, et al. Schwannoma en colon descendente: presentación de una neoplasia en rara localización. *Rev Esp Enferm Dig.* 2013; 105(8):504-5.
- Petrie BA, Ho JM, Tolan AM. Schwannoma of the sigmoid colon: a rare cause of sigmoidorectal intussusception. *ANZ J Surg.* 2014; 84(12):990-1.
- Wang WB, Chen WB, Lin JJ, Xu JH, et al. Schwannoma of the colon: A case report and review of the literature. *Oncol Lett.* 2016; 11(4):2580-2.
- Kanneganti K, Patel H, Niazi M, Kumbum K, et al. Cecal Schwannoma: A rare cause of gastrointestinal bleeding in a young woman with review of literature. *Gastroenterol Res Pract.* 2011; 2011:142781.
- Çakır T, Aslaner A, Yaz M, Gündüz U. Schwannoma of the sigmoid colon. *BMJ Case Rep.* 2015; 2015:bcr2014208934.
- Zippi M, Pica R, Scialpi R, Cassieri C, et al. Schwannoma of the rectum: A case report and literature review. *World J Clin Cases.* 2013; 1(1):49-51.
- Soccorso G, Puls F, Richards C, Pringle H, et al. A ganglioneuroma of the sigmoid colon presenting as leading point of intussusception in a child: a case report. *J Ped Surg.* 2009; 44(1):17-20.
- Dickson-Lowe RA, James CL, Bailey CMH, Abdulaal Y. Caecal schwannoma: a rare cause of per rectal bleeding in a 72-year-old man. *BMJ Case Rep.* 2014; 2014:bcr2014205643.
- Levy AD, Quiles AM, Miettinen M, Sobin LH. Gastrointestinal schwannomas: CT features with clinicopathologic correlation. *AJR Am J Roentgenol.* 2005; 184:797-802.
- Hou YY, Tan YS, Xu JF, Wang XN, et al. Schwannoma of the gastrointestinal tract: A clinicopathological, immunohistochemical and ultrastructural study of 33 cases. *Histopathology.* 2006; 48(5):536-45.

Papilomatosis traqueobronquial y pulmonar sin compromiso de la laringe tratada con bevacizumab endovenoso en un niño

Tracheobronchial and pulmonary papillomatosis without involvement of the larynx treated with intravenous Bevacizumab in a child

Dra. Giselle Cuestas^a, Dra. Verónica Rodríguez^a, Dra. Flavia Doormann^a, Dr. Patricio Bellia Munzón^a y Dr. Gastón Bellia Munzón^b

RESUMEN

La papilomatosis respiratoria recurrente es una neoplasia benigna infrecuente que, comúnmente, afecta la vía aérea superior con predilección por la laringe. El compromiso traqueobronquial aislado es muy raro.

El diagnóstico y el tratamiento de esta enfermedad constituyen un desafío, debido a su manifestación clínica inespecífica y su naturaleza recurrente.

Se presenta a un varón de 6 años con diagnóstico de asma refractario al tratamiento, sin historia ni evidencia de papilomatosis laríngea. El examen endoscópico reveló papilomatosis traqueobronquial extensa, y la tomografía computada, compromiso pulmonar. Recibió terapia adyuvante con bevacizumab endovenoso, con muy buena respuesta. Se alerta a los pediatras para considerar esta rara neoplasia traqueobronquial en todo niño con síntomas de asma atípicos o que no mejoran con el tratamiento médico convencional.

Palabras clave: papilomatosis respiratoria recurrente, bevacizumab sistémico, niño.

ABSTRACT

Recurrent respiratory papillomatosis is an infrequent benign neoplasm that commonly affects the upper airway with a predilection for the larynx. Isolated tracheobronchial involvement is very rare.

Diagnosis and treatment of this disease is a challenge due to its non-specific clinical manifestation and its recurrent nature. We present a 6-year-old male with a diagnosis of asthma refractory to treatment, without history or evidence of laryngeal papillomatosis. The endoscopic examination revealed extensive tracheobronchial papillomatosis and the computed tomography, pulmonary involvement. He received adjuvant therapy with intravenous Bevacizumab with very good response.

We alert pediatricians to consider this rare tracheobronchial neoplasm in all children with atypical asthma symptoms or in those who do not improve with conventional medical treatment. **Key words:** recurrent respiratory papillomatosis, systemic Bevacizumab, child.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2019.e72>

Cómo citar: Cuestas G, Rodríguez V, Doormann F, Bellia Munzón P, et al. Papilomatosis traqueobronquial y pulmonar sin compromiso de la laringe tratada con bevacizumab endovenoso en un niño. Arch Argent Pediatr 2019;117(1):e72-e76.

INTRODUCCIÓN

La papilomatosis respiratoria recurrente (PRR) es una patología poco frecuente causada por el virus del papiloma humano (VPH), principalmente, los tipos 6 y 11, y tiene predilección por la laringe.¹ El compromiso de la tráquea y de los bronquios, presente en el 8 % y el 3 % de los casos de PRR, respectivamente, ocurre, por lo general, en conjunción con la afección laríngea.^{2,3} La extensión al parénquima pulmonar se evidencia en menos del 1 %.² La PRR que se origina en la tráquea sin lesiones en la laringe es muy rara.⁴ Existen pocos casos documentados en la literatura mundial.^{1,5-8}

Típicamente, los pacientes con papilomatosis laríngea se manifiestan con disfonía y estridor. La presentación clínica de la papilomatosis traqueobronquial es inespecífica. Los síntomas incluyen tos crónica, disnea, estridor bifásico, infecciones respiratorias recurrentes y/o hemoptisis.^{4-6,8} Se puede manifestar con síntomas de enfermedad reactiva de la vía aérea.^{5,6,8}

Esta enfermedad tiene un curso clínico impredecible y tendencia a la recurrencia. Los tratamientos disponibles, tanto quirúrgicos como médicos, son solo paliativos, enfocados a mantener una vía aérea adecuada.³ Un gran desafío terapéutico lo constituyen las lesiones traqueobronquiales y pulmonares no accesibles a la intervención local. La inhibición del factor de crecimiento del endotelio vascular por el

- a. Sección de Endoscopia Respiratoria, División de Otorrinolaringología, Hospital General de Niños "Dr. Pedro de Elizalde", Ciudad de Buenos Aires, Argentina.
b. Servicio de Cirugía, Hospital General de Niños "Dr. Pedro de Elizalde", Ciudad de Buenos Aires, Argentina.

Correspondencia:

Dra. Giselle Cuestas: giselle_cuestas@yahoo.com.ar

Financiamiento: Ninguno.

Conflicto de intereses: Ninguno que declarar.

Recibido: 1-7-2018

Aceptado: 4-10-2018

bevacizumab parece ser una opción nueva y eficaz. Si bien existen casos publicados en la literatura mundial del uso del bevacizumab sistémico para el tratamiento de la papilomatosis traqueobroncopulmonar en pediatría, no hay documentaciones previas en Argentina.⁹⁻¹¹

Se presenta un caso muy raro de PRR con compromiso traqueobronquial y pulmonar sin afección laríngea, y se describe nuestra experiencia con el uso del bevacizumab sistémico.

FIGURA 1. Radiografía cervical simple de perfil. Disminución del calibre traqueal (flecha)



CASO CLÍNICO

Varón de 6 años con diagnóstico de asma que consultó a la Sección de Endoscopía Respiratoria por estridor bifásico y dificultad respiratoria moderada de 1 semana de evolución y tos crónica. Recibía tratamiento con inhalatorios beta agonistas y corticoides sistémicos sin mejoría de los síntomas respiratorios.

Como antecedentes, refirió neumonía recurrente izquierda e intubación endotraqueal con tubo con balón n° 5,5 durante 8 días, debido a una crisis asmática 4 meses atrás. Nació por parto vaginal. No tenía historia previa de papilomatosis laríngea y la madre presentaba citología cervical negativa para VPH.

Con la sospecha de estenosis posintubación, se realizó una radiografía cervical de perfil, en la que se observó la disminución del calibre de la tráquea (Figura 1). Al efectuarse la evaluación endoscópica de la vía aérea con instrumental rígido, se evidenciaron múltiples lesiones de aspecto papilomatoso en toda la extensión de la tráquea y ambos bronquios fuentes, que ocluían la luz de la vía aérea en más del 90 %. La laringe era normal (Figura 2).

Se resecaron las lesiones con instrumental frío y se tomaron múltiples biopsias de diferentes sitios. El paciente presentó un alivio inmediato de los síntomas. La anatomía patológica confirmó el diagnóstico de papilomatosis con micro focos de displasia intensa. La tipificación viral fue positiva para el VPH-11.

Se realizó una tomografía computada (TC) de tórax y se observaron imágenes nodulares menores de 5 mm, algunas de las cuales estaban cavitadas, dispersas en ambos pulmones, y bronquiectasias en el lóbulo inferior izquierdo y la lingula. No se evidenciaron adenopatías (Figura 3).

FIGURA 2. Imágenes endoscópicas. A. Laringe normal. B y C. Papilomas en la tráquea proximal (B) y distal (C)



Al mes de la endoscopia, presentó recurrencia de los síntomas, por lo se realizó otra broncoscopia, en la que se evidenció el rápido crecimiento de las lesiones traqueales, las cuales se resecaron nuevamente.

Por la gravedad del compromiso traqueobronquial y pulmonar, se decidió iniciar un tratamiento con bevacizumab endovenoso (10 mg/kg cada 4 semanas, 6 dosis).

FIGURA 3. A y B. Tomografía computada de tórax, cortes axiales. Se observan lesiones nodulares y cavidades en el parénquima de ambos pulmones y bronquiectasias en el lóbulo inferior izquierdo y llingula

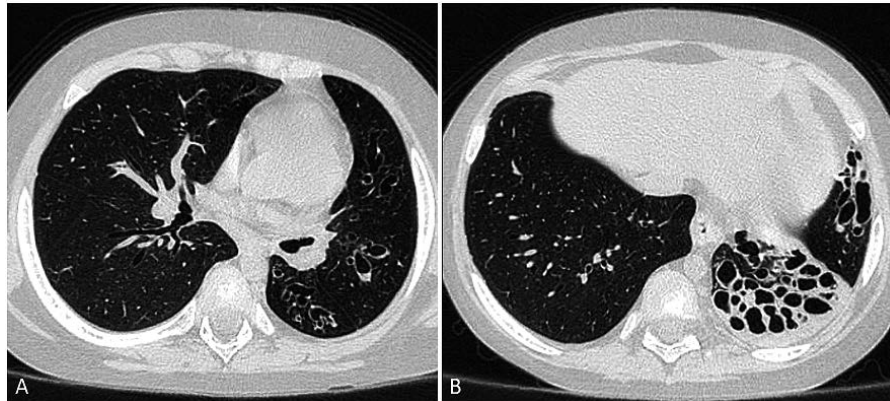
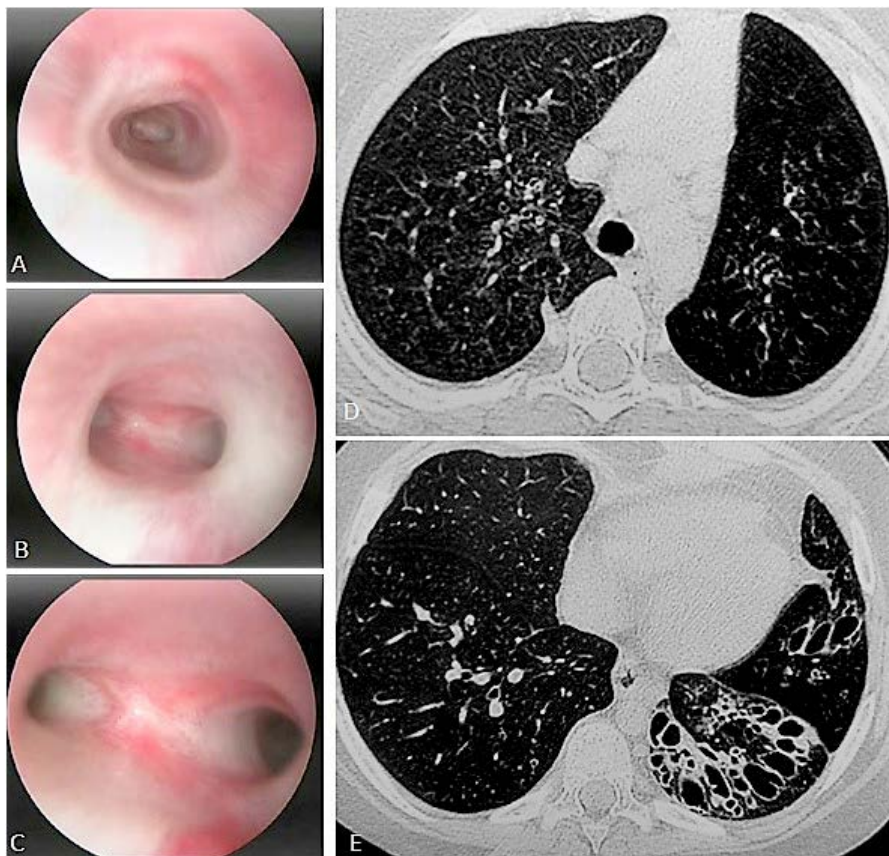


FIGURA 4. Endoscopia (A, B y C) y tomografía computada de tórax (D y E) posteriores al tratamiento sistémico. Tráquea proximal (A) y distal (B) y bronquios fuentes (C) sin lesiones exofíticas. D y E. Sin cambios significativos en el parénquima pulmonar respecto a la tomografía anterior



Se informó a los familiares de los riesgos de esta droga y su uso fuera de las indicaciones autorizadas. El Comité de Ética del Hospital aprobó el tratamiento.

El paciente se internó para la administración de cada dosis de la medicación. Se controló la presión arterial durante la infusión y se realizó un análisis de laboratorio antes y después de la infusión para evaluar la función renal y el perfil metabólico.

No hubo complicaciones. La broncoscopia al mes de haber iniciado el tratamiento sistémico y a los 6 meses reveló una notable mejoría de la enfermedad con escasos papilomas sésiles en la tráquea. La TC después de la sexta dosis no reveló cambios significativos en el parénquima pulmonar respecto a la anterior (*Figura 4*). El paciente no requirió nuevas intervenciones endoscópicas ni presentó progresión de la enfermedad. Continúa en seguimiento por Endoscopia. Se realizará una dosis de mantenimiento con bevacizumab endovenoso cada 3 meses. Se evaluará en forma periódica la eficacia y la seguridad de la medicación y el curso de la enfermedad.

DISCUSIÓN

La prevalencia de la PRR se estima de 1,45 a 2,93 cada 100 000 niños.¹² Las lesiones de la vía aérea inferior se deben, generalmente, a la diseminación de las lesiones laríngeas.¹ El compromiso traqueobronquial aislado que presentaba nuestro paciente es muy raro.

Si bien existen casos de transmisión del VPH después de una cesárea, el principal mecanismo de transmisión de la PRR juvenil es a través del canal de parto de una madre con infección vaginal latente o activa.⁵

La clínica de la papilomatosis traqueobronquial es insidiosa. Por lo general, se inicia con disnea de esfuerzo que progresa lentamente al reposo, y el estridor aparece cuando la obstrucción de la luz traqueal es mayor del 50 %. En ocasiones, se puede presentar con síntomas de hipersensibilidad bronquial.^{5,6,8} Los síntomas de nuestro paciente fueron tratados como asma en el inicio.

No es poco común la demora significativa hasta el diagnóstico apropiado. Diferenciar el asma de otras causas anatómicas de disnea y "sibilancias" puede ser un desafío. La obstrucción de la vía aérea se puede presentar con ruidos respiratorios clínicamente difíciles de distinguir de las sibilancias.¹³ La dificultad en el diagnóstico aumenta en situaciones en las que la obstrucción

de la vía aérea se produce de forma insidiosa.

Los tumores traqueales, los tumores del mediastino, las anomalías de los grandes vasos que comprimen la vía aérea, el reflujo gastroesofágico y la aspiración de cuerpos extraños pueden mimetizar el asma.¹³

El rol de los estudios por imágenes en el diagnóstico diferencial es limitado.⁵ Las lesiones traqueales se pueden ver en la radiografía cervical, especialmente, en proyección lateral. La TC del tórax puede identificar lesiones en la tráquea, los bronquios y el parénquima pulmonar.^{4,5}

La obstrucción fija o reversible en las pruebas de función respiratoria puede ayudar en el diagnóstico, pero no son siempre factibles de realizar en los niños.^{1,5}

La endoscopia es fundamental para identificar las típicas lesiones vascularizadas de características verrugosas blanco-rosadas y evaluar la extensión de la enfermedad. Cuando hay compromiso traqueobronquial, se debe solicitar una TC de tórax.^{2,3} Las lesiones en el pulmón se presentan como nódulos que se cavitan con posterioridad. La anatomía patología confirma el diagnóstico.

La afectación pulmonar es más frecuente en el sexo masculino; se asocia con un curso más agresivo y con un bajo riesgo de transformación maligna (el 1-2 %).^{2,14} No se conoce el mecanismo de diseminación, pero se sugiere la implantación periférica secundaria a manipulaciones de la vía aérea o bien un origen multicéntrico de la enfermedad. La realización de la traqueotomía facilita la diseminación.¹⁵

La presencia del VPH-11 en los papilomas se asocia a la enfermedad más agresiva. En los casos documentados de transformación maligna de las lesiones pulmonares, el VPH-11 fue el subtipo identificado.^{5,14} El aumento de tamaño de una lesión previa y la presencia de adenopatías mediastínicas deben plantear la sospecha de malignidad.¹⁴ La PRR con diseminación intrapulmonar presagia un mal pronóstico.^{3,10}

Existen muchas modalidades de tratamiento para la PRR, pero ninguna de ellas ha demostrado ser completamente eficaz en todos los pacientes. La recurrencia es frecuente porque el VPH puede persistir de manera latente en el tejido normal adyacente a las lesiones.¹

La remoción quirúrgica endoscópica (con instrumental frío, láser o microdebridador) sigue siendo el tratamiento fundamental para asegurar una vía aérea adecuada.^{1,5}

Las indicaciones actuales para el tratamiento médico adyuvante son la necesidad de más de 4 intervenciones por año, la diseminación de la enfermedad y el rápido crecimiento de la lesión que cause la obstrucción de la vía aérea.⁵

El tratamiento adyuvante incluye terapias locales y sistémicas, tales como antivirales (por ejemplo, cidofovir), interferón, bevacizumab y vacuna contra el VPH.⁴

El bevacizumab es un anticuerpo monoclonal contra el factor de crecimiento endotelial vascular, que funcionaría como un inhibidor de la angiogénesis y obstaculizaría el crecimiento de papilomas.^{10-12,14} Su administración sistémica se presenta como una opción de tratamiento efectiva en la PRR con lesiones bronquiales y pulmonares no accesibles al tratamiento local.^{9,10}

El bevacizumab es ampliamente utilizado en el tratamiento del cáncer metastásico. Se ha documentado que es bien tolerado, pero, a veces, se asocia con reacciones adversas graves. Los efectos adversos más frecuentes de esta droga son la hipertensión arterial, la proteinuria y la trombosis.¹¹ Algunos informes indican que el uso del bevacizumab en los niños parece ser seguro, con efectos adversos que son reversibles con la interrupción del tratamiento.¹¹ Se sugiere medir de forma rutinaria la presión arterial durante el tratamiento y después de él por 4-6 meses.¹¹

La PRR sin compromiso de la laringe es muy rara. Su diagnóstico requiere un alto grado de sospecha clínica. En todo niño que no responde a la terapia inicial de asma, se deben considerar otras causas de disnea y "sibilancias"; la endoscopia y la TC son de gran utilidad en el diagnóstico. El bevacizumab sistémico podría representar una estrategia prometedora en el tratamiento de la PRR con compromiso traqueal y broncopulmonar.^{3,11} Es importante el seguimiento del paciente, debido a la tendencia a la recurrencia y a la posibilidad de transformación maligna, y para monitorizar la aparición de posibles efectos adversos del tratamiento a largo plazo.⁵ ■

REFERENCIAS

1. Xue Q, Wang J. Recurrent respiratory papillomatosis arising in trachea not affecting larynx. *Intern Med*. 2010; 49(15):1649-51.
2. Monnier P. Recurrent respiratory papillomatosis. En: Monnier P (ed.). *Pediatric airway surgery. Management of laryngotracheal stenosis in infants and children*. Berlin/Heidelberg: Springer; 2011. Págs.220-7.
3. Rodríguez H, Cuestas G, Álvarez M, Monaje M. Papilomatosis respiratoria recurrente con compromiso pulmonar y de la pared torácica: una rara complicación en un adolescente. *Acta Otorrinolaringol Esp*. 2017; 69(2):110-3.
4. Kalanjeri S, Hoffman S, Farver C, Almeida F. Diffuse tracheal papillomatosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017; 195(1):134-5.
5. Yildirim F, Türk M, Demircan S, Akürek N, et al. Tracheal papilloma treated with cryotherapy and interferon- α : A case report and review of the literature. *Case Rep Pulmonol*. 2015; 2015:356796.
6. Chen Y, Jiang J, Guo L, Huang J. Primary tracheal papilloma disguised as asthma: A case report. *J Asthma*. 2016; 53(10):1090-3.
7. Breen D, Lyons O, Barrett H, Burke C. Isolated tracheal papillomatosis—An infrequent cause of chronic cough. *Respir Med Extra*. 2007; 3(1):21-2.
8. Valentino J, Brame CB, Studtmann KE, Manaligod J. Primary tracheal papillomatosis presenting as reactive airway disease. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2002; 126(1):79-80.
9. Bedoya A, Glisinki K, Clarke J, Lind R, et al. Systemic bevacizumab for recurrent respiratory papillomatosis: A single center experience of two cases. *Am J Case Rep*. 2017; 18:842-6.
10. Mohr M, Schliemann C, Biermann C, Schmidt L, et al. Rapid response to systemic bevacizumab therapy in recurrent respiratory papillomatosis. *Oncol Lett*. 2014; 8(5):1912-8.
11. Zur KB, Fox E. Bevacizumab chemotherapy for management of pulmonary and laryngotracheal papillomatosis in a child. *Laryngoscope*. 2017; 127(7):1538-42.
12. Marsico M, Mehta V, Chastek B, Liaw K, et al. Estimating the incidence and prevalence of juvenile onset recurrent respiratory papillomatosis in publicly and privately insured claims databases in the United States. *Sex Transm Dis*. 2014; 41(5):300-5.
13. Nunn AC, Nouraei SAR, George JP, Sandhu G, et al. Not always asthma: Clinical and legal consequences of delayed diagnosis of laryngotracheal stenosis. *Case Rep Otolaryngol*. 2014; 2014:325048.
14. Xiao Y, Wang J, Han D, Ma L. A case of the intrapulmonary spread of recurrent respiratory papillomatosis with malignant transformation. *Am J Med Sci*. 2015; 350(1):55-7.
15. Wang J, Han DM, Ma LJ, Ye JY, et al. Risk factors of juvenile onset recurrent respiratory papillomatosis in the lower respiratory tract. *Chin Med J (Engl)*. 2012; 125(19):3496-9.

Resolución del caso presentado en el número anterior

Angina de Vincent

Vincent angina

Dra. Florencia Escarrá^a, Dra. María I. Sormani^a, Dra. Mirta Litterio^a, Bqca. Adela Isasmendi^b,
Dr. Maximiliano De Bagge^c y Dra. Adriana Parra

RESOLUCIÓN DEL CASO CLÍNICO

Paciente de 15 años de edad, con vacunas completas, sexualmente activa, residente en la CABA y sin antecedente de viajes en el último año, que consultó por una lesión blanquecina de tipo membranoso que no se desprendía ante la fricción sobre el paladar blando, la úvula y la amígdala derecha, de 5 días de evolución, con aumento progresivo de tamaño. Se asociaba a fiebre, disfagia y odinofagia intensa, adenopatías subángulo mandibulares bilaterales dolorosas, otalgia refleja y lesiones gingivales ulceradas.

Se realizó un análisis de laboratorio que informaba leucocitos: 9620/mm³; hemoglobina: 13; plaquetas: 246 000/mm³. El hepatograma y el proteinograma eran normales.

Se descartó, mediante estudios serológicos, infección por virus de Epstein-Barr, VIH, HVS I y II, y sífilis.

Se tomó un hisopado de fauces para cultivo y PCR: PCR negativa para HVS I y II; en el cultivo, no desarrolló *Corynebacterium diphtheriae* ni *Neisseria gonorrhoeae*. En el examen directo con tinción de Gram, se observó una asociación fusoespirilar (Figura 1) compatible con angina de Vincent.

Recibió tratamiento ambulatorio con 875 mg de amoxicilina -125 mg de ácido clavulánico cada 12 h por 10 días, analgésicos y 1 mg/kg/día de metilprednisona por 3 días con excelente evolución clínica (Figura 2).

a. Servicio de Control Epidemiológico e Infectología.

b. Servicio de Microbiología.

c. Servicio de Otorrinolaringología.

Hospital de Pediatría "Prof. Dr. Juan P. Garrahan",
Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Correspondencia:

Dra. Florencia Escarrá: florescarra@gmail.com

Financiamiento: Ninguno.

Conflicto de intereses: Ninguno que declarar.

Recibido: 2-5-2018

Aceptado: 9-5-2018

Como citar: Escarrá F, Sormani MI, Litterio M, Isasmendi A, et al.
Angina de Vincent. Arch Argent Pediatr 2019;117(1): 59-60.

ANGINA DE VINCENT

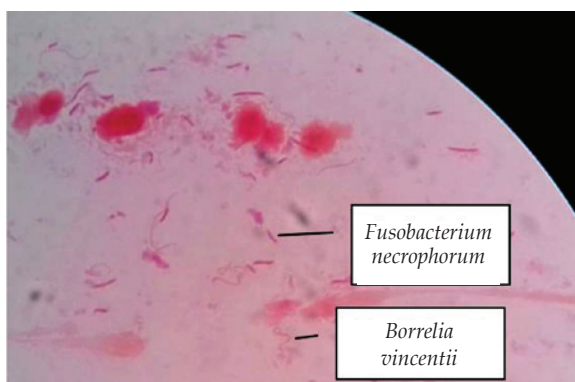
La angina de Vincent (Plaut-Vincent) es una amigdalitis ulceronecrótica unilateral ocasionada por la asociación simbiótica de fusobacterias y espiroquetas ("asociación fusoespirilar"): *Borrelia vincentii* y *Fusobacterium necrophorum*, que, como bacteria anaerobia obligada, ve favorecida su sobrevida por la necrosis del tejido.

Es más frecuente en pacientes jóvenes con higiene dental deficiente, hábito de fumar, estrés emocional y/o inmunosupresión. En pacientes con infección por VIH, las lesiones pueden ser muy extensas, con importante inflamación.^{1,2}

El cuadro clínico consiste en la aparición insidiosa de úlceras dolorosas en las encías y la superficie de las amígdalas, recubiertas de una membrana grisácea, que sangran con facilidad, originan aliento fétido y suelen acompañarse de fiebre o febrícula, adenopatías y afección del estado general. El aspecto de las lesiones puede variar y plantear dificultades para el diagnóstico diferencial de la enfermedad.

En cuanto a los diagnósticos diferenciales de las amigdalitis ulceronecróticas unilaterales, se deben tener en cuenta, en primer término, la faringitis gonocócica, la infección por VIH y la amigdalitis sifilítica.

FIGURA 1: Coloración de Gram en la que se observa el desplazamiento de la flora orofaríngea en favor de la espiroqueta (*Borrelia vincentii*) y el bacilo Gram-negativo anaerobio (*Fusobacterium necrophorum*)



La infección gonocócica faríngea se adquiere a través del sexo oral y, excepcionalmente, a través del beso. Representa del 3 % al 7 % de las infecciones por gonococo en varones heterosexuales y el 10-20 % en mujeres heterosexuales y hombres que tienen sexo con hombres. La mayoría son asintomáticas, pero, en algunos casos, pueden provocar faringoamigdalitis franca y adenopatías cervicales que se resuelven espontáneamente. La faringe, rara vez, es el único lugar infectado.

La infección primaria por VIH se asocia con ulceraciones bucofaríngeas dolorosas de aspecto inespecífico, localizadas, principalmente, en el velo del paladar o en la región amigdalina. El estudio etiológico suele ser negativo, pero se sugiere tomar muestras para descartar una infección por citomegalovirus o por herpesvirus, así como una neoplasia.

En la sífilis primaria, el chancro sifilítico puede ocurrir en la faringe y causar ulceración unilateral de la amígdala con base indurada y adenopatía voluminosa. También en la sífilis secundaria, puede observarse una amigdalitis bilateral asociada a una faringitis difusa, con amígdalas eritematosas, aumentadas de volumen y recubiertas por una fina película de exudado gris pálido.³

La presencia de membranas blanco-grisáceas obliga a descartar difteria, cuya infección subaguda de las fauces produce febrícula, ronquera, dolor y una pseudomembrana necrótica que puede extenderse a la laringe e inducir estridor y obstrucción mortal.³ En la Argentina, no se registran casos desde el año 2006, pero crece la

preocupación por esta enfermedad, ya que, desde 2017, Brasil, Haití, Colombia, R. Dominicana y Venezuela han notificado casos. Entre los confirmados en Venezuela (976 desde el inicio del brote), la población más afectada fue el grupo de 5 a 19 años. La tasa de letalidad acumulada es de 14,5 %.⁴

La gingivoestomatitis herpética es de comienzo agudo y presenta fiebre, malestar general y decaimiento, disfagia y odinofagia intensa, que, muchas veces, se acompaña de otalgia. En el examen clínico, se observan pequeñas perlas hialinas que se extienden al paladar blando, las amígdalas y la úvula. Al cabo de pocas horas, las vesículas se rompen y dejan erosión del epitelio cubierta por un exudado fibrinoide.⁵

En los casos de amigdalitis ulceronecroticas bilaterales, hemorrágicas, a menudo, con gingivitis asociada, debe descartarse leucemia o agranulocitosis aguda.²

Como otros diagnósticos diferenciales, se deberán considerar la faringitis bacteriana, la mononucleosis infecciosa, el carcinoma de amígdala, lesiones traumáticas, infecciones micóticas y enfermedades autoinmunes, como la dermatomiositis y el pénfigo.¹

El diagnóstico es clínico y se confirma mediante el estudio microbiológico del hisopado faríngeo, que muestra la asociación fusoespirilar entre el bacilo Gram-negativo anaerobio, *Fusobacterium necrophorum* o bacilo de Plaut-Vincent, y la espiroqueta, *Borrelia vincentii*.

El tratamiento antibiótico recomendado varía según los autores; las opciones incluyen penicilina, amoxicilina-clavulánico, ampicilina-sulbactam, clindamicina o betalactámicos más metronidazol durante 7-10 días.³

Las complicaciones son infrecuentes, pero se debe tener en cuenta la tromboflebitis de la vena yugular (síndrome de Lemierre), con riesgo de émbolos sépticos, especialmente, pulmonares, y la sepsis grave.■

FIGURA 2. Mejoría de la lesión luego de 48 horas de tratamiento antibiótico



REFERENCIAS

1. Valente RM, Lorient DM, Poledore I, et al. Úlcera bucal. *Arch Argent Dermatol* 2006; 56(2):75-6.
2. De la Fuente Cañibano R, Alañón Fernández MA, Morales Puebla JM. Angina ulceronecrotica unilateral: amigdalitis de Plaut-Vincent. *FMC, Form Med Cont Aten Prim* 2016; 23(4):247-8.
3. Bennett JE, Dolin R, Blaser M. Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. 8th ed. Philadelphia, PA: Elsevier/Saunders; 2015.
4. PAHO/OMS. Actualización epidemiológica: Difteria en las Américas. 16 de abril de 2018, Washington, DC, 2018. [Acceso: 10 de mayo de 2018]. Disponible en: http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_docman&task=doc_view&Itemid=270&gid=44499&lang=es.
5. González Macchi ME, Bernáldez P. Infecciones faríngeas en niños Inmunodeprimidos. *Revista FASO* 2014; 21(2):33-7.

PEDIATRICS. 2018 AUG 13. pii: E20180120.

Vacunación prenatal contra tétanos, difteria y coqueluche y trastornos del espectro autista

Prenatal Tetanus, Diphtheria, Acellular Pertussis Vaccination and Autism Spectrum Disorder

Becerra-Culqui TA, Getahun D, Chiu V, Sy LS, Tseng HF.

Resumen

Introducción: El aumento en la vacunación de las mujeres embarazadas hace que sea importante evaluar los eventos adversos potencialmente relacionados con la vacunación prenatal. Este estudio investiga la asociación entre la vacunación prenatal contra tétanos, difteria y coqueluche y el riesgo de trastornos del espectro autista (TEA) en los hijos.

Métodos: Estudio retrospectivo de cohorte de diadas madre-hijo con nacimientos entre el 1 de enero de 2011 y el 31 de diciembre de 2014 en los hospitales del grupo Kaiser Permanente Southern California. La vacunación triple bacteriana a partir del comienzo del embarazo se obtuvo de las historias clínicas electrónicas. El diagnóstico de TEA se hizo mediante los códigos de la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE), versiones 9 y 10.

Los niños fueron seguidos desde el nacimiento hasta el diagnóstico de TEA, fin de la afiliación o fin del seguimiento (30 de junio de 2017). Se utilizaron los modelos de riesgos proporcionales de Cox para estimar las razones de riesgo (RR) no ajustadas y ajustadas, para la asociación entre vacunación materna con triple bacteriana y TEA, con probabilidad inversa de ponderación del tratamiento para ajustar por confundidores.

Resultados: Las mujeres vacunadas tuvieron mayor posibilidad de ser asiático-americanas o de las islas del Pacífico, ser nulíparas, tener mayor nivel educativo, recibir la vacuna antigripal en el embarazo y llegar al término. Un TEA se diagnosticó en 1341 (1,6 %) niños; la incidencia fue 3,78/1000 personas-año en el grupo expuesto a la vacuna vs. 4,05/1000 personas-año en el grupo no expuesto (RR 0,98; IC 95 % 0,88-1,09). El análisis de probabilidad inversa ajustado por la ponderación del tratamiento reveló que la vacunación prenatal con triple bacteriana no se asoció con un aumento del riesgo de TEA (RR 0,85; IC 95 % 0,77-0,95).

Conclusiones: La vacuna triple bacteriana no se asoció con un aumento del riesgo de TEA. Se recomienda la vacunación de las mujeres embarazadas para proteger a los niños quienes presentan el mayor riesgo de muerte luego de una infección por pertussis.

Comentario

La vacunación durante el embarazo es una estrategia efectiva para prevenir o disminuir la gravedad de infecciones en las embarazadas y sus recién nacidos.¹⁻⁵ Sin embargo, su aceptación se ve dificultada por preguntas en relación a la seguridad para el feto y para la madre¹ y, por ello, el aporte de este trabajo de Becerra-Culqui y col. es de gran importancia.

Bordetella pertussis es responsable de una infección que en los niños, sobre todo en los menores de 3 meses, se asocia a elevada morbi-mortalidad.^{1,3-5} Dicha vulnerabilidad podría disminuir hasta un 90 % a través de la vacunación materna con la triple bacteriana acelular (dTpa) y el consecuente pasaje transplacentario de anticuerpos.⁴ Distintos estudios evaluaron la seguridad de la vacuna durante el embarazo administrada sola, en asociación con la vacuna contra Influenza, así como también la relación temporal con dosis previas, por ejemplo en embarazos anteriores, y todos los resultados son reaseguradores, ya que no demostraron un incremento de eventos adversos clínicamente significativos.⁴⁻⁵ Sin embargo, si bien existe evidencia sólida de que la vacunación en la etapa postnatal no se asocia a trastornos del espectro autista (TEA),¹ la evidencia es más limitada en embarazadas.

Becerra-Culqui y col. realizaron un estudio de cohorte retrospectivo, con 81 993 embarazadas y sus niños, y no encontraron un incremento de riesgo de TEA en el grupo vacunado contra los no vacunados. El seguimiento fue entre 1,2 y 6,5 años, y se realizó diagnóstico de TEA en uno de 1341 niños (1,6 %), cifras similares a las descritas en la literatura. El hazard ratio (HR) no ajustado fue 0,98 (IC 95 % 0,88-1,09) y el HR ajustado 0,85 (IC 95 % 0,77-0,95). Este trabajo, con un número muy elevado de pacientes, arroja más tranquilidad a la vacunación con la dTpa durante el embarazo.

Si bien es necesario continuar con la vigilancia a largo plazo y existen varios aspectos controversiales, como el momento ideal de vacunación, o si los anticuerpos maternos podrían disminuir la respuesta inmunológica de los niños al ser vacunados durante la infancia.⁴ La evidencia apoya el uso y la seguridad de la vacuna dTpa durante el embarazo.

Dr. César H. Meller
Servicio de Obstetricia
Unidad de Medicina Fetal
Hospital Italiano de Buenos Aires
Buenos Aires, Argentina

Referencias

1. Swamy GK, Heine RP. Vaccinations for pregnant women. *Obstet Gynecol.* 2015;125(1):212-26.
2. Argentina. Ministerio de Salud. Vacunas durante el embarazo. [Consulta: 3 de septiembre de 2018] Disponible en: <https://www.argentina.gob.ar/salud/vacunas/vacunacion-embarazadas>
3. ACOG Committee Opinion No. 741 Summary: Maternal Immunization. *Obstet Gynecol.* 2018;131(6):1188-91.
4. Omer SB. Maternal immunization. *N Engl J Med.* 2017;376(25):2497.
5. Fortner KB, Nieuwoudt C, Reeder CF, Swamy GK. Infections in pregnancy and the role of vaccines. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2018;45(2):369-88.

N ENGL J MED. 2018 AUG 2; 379(5):454-463.

Seguridad y efectos adversos de la rifampicina comparada con isoniácida en niños

Safety and side effects of rifampin versus isoniazid in children

Diallo T, Adjomey M, Ruslami R, Trajman A, et al.

Resumen

Introducción: El tratamiento de la infección latente por *Mycobacterium tuberculosis* en niños es importante debido a su vulnerabilidad a formas de la enfermedad tuberculosa que amenazan la vida. El tratamiento estándar actual -9 meses de isoniácida- ha sido asociado con pobre adherencia y efectos tóxicos, que han complicado la efectividad de la droga. En adultos, el tratamiento con 4 meses de rifampicina ha mostrado ser más seguro y con mayor tasa de cumplimiento que 9 meses de isoniácida.

Métodos: En este estudio multicéntrico y abierto, asignamos aleatoriamente 844 niños (< 18 años de edad) con infección latente por *M. tuberculosis* a recibir 4 meses de rifampicina o 9 meses de isoniácida. La medida de resultado primaria fue eventos adversos de grado 1 a 5 que resultan en discontinuación permanente de la droga asignada. Las medidas de resultado secundarias fueron adherencia al tratamiento, perfil de efectos adversos y eficacia. Grupos de revisión independiente, cuyos miembros desconocían el grupo de tratamiento asignado,

asignaron todos los efectos adversos y la progresión a tuberculosis activa.

Resultados: De los niños aleatorizados, 829 fueron elegibles para su inclusión en un análisis por intención de tratamiento modificado. Un total de 360 de 422 niños (85,3 %) en el grupo rifampicina completaron el tratamiento por protocolo, comparado con 311 de 407 (76,4 %) en el grupo isoniácida (diferencia ajustada en la tasa de cumplimiento de tratamiento, 13,4 puntos porcentuales; IC95 % 7,5 a 19,3). No hubo diferencia entre grupos en la tasa de eventos adversos, con menos de 5 % de los niños en los grupos combinados con eventos adversos grados 1 o 2 que fueron considerados como posiblemente relacionados con la droga del estudio. Se diagnosticó tuberculosis activa, incluyendo un caso resistente a la isoniácida, en 2 niños del grupo isoniácida durante 542 personas-año de seguimiento, comparado con ningún caso en el grupo rifampicina durante 562 personas-año (tasa de diferencia, -0,37 casos por cada 100 personas-año; IC95 %; -0,88 a 0,14).

Conclusión: En niños menores de 18 años de edad, el tratamiento con 4 meses de rifampicina tiene similares tasas de seguridad y eficacia, pero mejor tasa de adherencia que 9 meses de tratamiento con isoniácida.

Comentario

La tuberculosis es una enfermedad con una historia de siglos de rechazo y estigma social que dificulta su adecuado manejo.

En Argentina muchos creen que solo se producen algunos casos aislados que aparecen en los titulares de noticias periodísticas, sin embargo, desde hace 4 años en nuestro país hay un aumento sostenido del número de enfermos de tuberculosis. En 2016 se notificaron 11 560 casos, 26,5 casos por 100 000 habitantes, esta tasa fue un 6 % superior a la de 2015. El 17 % de esos pacientes son menores de 20 años, y en aproximadamente el 40 % de ellos se desconoce si completaron su tratamiento.¹ La principal forma de diagnosticar precozmente los casos pediátricos es mediante el estudio de contactos; sin embargo, solo el 37,5 % de los menores de 5 años y el 5 % de los adolescentes de 15 a 19 años se detectaron con esta modalidad.¹

La OMS ha diseñado la "Estrategia Mundial Fin de la Tuberculosis"² que propone para el año 2035 reducir un 95 % las muertes por la enfermedad y un 90 % la tasa de incidencia con respecto al año 2015. Una de las herramientas principales de esta estrategia es la prevención.³

Estudiar a los contactos cuando se diagnostica un enfermo de tuberculosis permite hallar otros enfermos aún no detectados y tratar a los individuos expuestos o infectados (quimioprofilaxis), con fármacos eficaces como la isoniacida o la rifampicina, para prevenir el desarrollo de la enfermedad y cortar la cadena de transmisión.⁴

La OMS sugiere adaptar los esquemas preventivos según las necesidades de cada país. Para los tratamientos alternativos al de 6 meses con isoniacida hay un grado de evidencia bajo o moderado.³ En este sentido el estudio de Diallo et al., incluye un importante número de niños provenientes de diferentes países, y demuestra la seguridad y eficacia de la quimioprofilaxis con 9 meses de isoniacida o 4 meses de rifampicina, con un 98 % de seguimiento completo. Observaron que el tratamiento más corto tuvo mejor adherencia y también comprobaron la efectividad de ambos esquemas en forma autoadministrada y la buena tolerancia a las dosis sugeridas en las últimas guías para niños pequeños.

Dra. Norma E. González
Jefa de Unidad Neumotisiología
Hospital General de Niños Pedro de Elizalde
Buenos Aires. Argentina

Referencias

1. Argentina. Ministerio de Salud. Boletín sobre Tuberculosis en la Argentina. Marzo 2018. [Consulta: 17 de agosto de 2018]. Disponible en: http://www.msal.gob.ar/images/stories/bes/graficos/0000001141cnt-2018-04_boletin-epidemiologico-tuberculosis.pdf
2. Organización Mundial de la Salud. Estrategia Fin a la Tuberculosis: objetivos e indicadores. [Consulta: 17 de agosto de 2018]. Disponible en: <http://www.who.int/tb/strategy/end-tb/es/>
3. World Health Organization. Latent tuberculosis infection: updated and consolidated guidelines for programmatic management. Geneva: World Health Organization; 2018.
4. Comité Nacional de Neumonología. Criterios de diagnóstico y tratamiento de la tuberculosis infantil. Buenos Aires; Sociedad Argentina de Pediatría. [Consulta: 17 de agosto de 2018] Disponible en: <https://www.sap.org.ar/uploads/consensos/criterios-de-diagn-oacutestico-y-tratamiento-de-la-tuberculosis-infantil-nbsp2016.pdf>

LANCET. 2018 AUG 18;392(10147):557-568.

Esteroides orales para el tratamiento de la otitis media con efusión en pediatría: estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo

Oral steroids for resolution of otitis media with effusion in children (OSTRICH): a double-blinded, placebo-controlled randomised trial

Francis NA, Cannings-John R, Waldron CA, Thomas-Jones E, Winfield T, Shepherd V, Harris D, Hood K, Fitzsimmons D, Roberts A, Powell C, Gal M, Butler CC.

Resumen

Introducción: Los niños con pérdida auditiva persistente por otitis media con efusión, son habitualmente tratados con cirugía. Se podrían ampliar las opciones terapéuticas a través de un tratamiento médico seguro, de bajo costo y efectivo. Las investigaciones realizadas sobre los beneficios de los esteroides orales fueron de baja calidad y de bajo poder. El objetivo fue investigar si un tratamiento corto con esteroides orales podría lograr una audición aceptable en niños con otitis media persistente con efusión y pérdida auditiva.

Métodos: Estudio aleatorizado, paralelo, doble ciego, controlado con placebo. Se incluyeron niños de 2-8 años con síntomas atribuibles a otitis media con efusión por al menos 3 meses e hipoacusia bilateral confirmada. Los pacientes se reclutaron en 20 servicios de otorrinolaringología, audiología pediátrica y departamentos ambulatorios de medicina audiovestibular de Inglaterra y Gales. Los pacientes fueron asignados en forma aleatoria (1:1) a tratamiento con prednisolona (esteroide oral) o placebo, mediante un sistema generado por computadora, estratificado por sitio y edad del niño. El resultado principal fue audición aceptable confirmada por audiometría a las 5 semanas. Todos los análisis se hicieron por intención de tratar. El estudio fue registrado en el ISRCTN Registry, número ISRCTN49798431.

Resultados: Entre el 20 de marzo de 2014 y el 5 de abril de 2016, se estudiaron 2016 niños de los cuales 389 fueron aleatorizados; 200 fueron asignados a recibir esteroides orales y 189 a recibir placebo. La audición fue evaluada a las 5 semanas en 183 niños del grupo esteroides y 180 en el grupo placebo. Una audición aceptable se observó en 73 (40 %) de los niños en el grupo

esteroides y en 59 (33 %) del grupo placebo (diferencia absoluta 7 % [IC 95 % -3 a 17], número necesario para tratar 14; odds ratio ajustado 1,36 [IC 95 % 0,88-2,11]; $p=0,16$). No hubo diferencias significativas en eventos adversos o mediciones de calidad de vida entre los grupos.

Interpretación: La otitis media con efusión en los niños con hipoacusia documentada y síntomas por al menos 3 meses, tienen un alto índice de resolución espontánea. Un curso corto de prednisolona no es un tratamiento efectivo para la mayoría de los niños de 2-8 años con otitis media con efusión persistente pero es bien tolerado. Uno de 14 niños puede mejorar su audición pero no su calidad de vida. Los debates sobre la vigilancia expectante y otras intervenciones deben ser apoyados por esta evidencia.

Comentario

La otitis media con efusión (OME) está definida por la presencia de fluido en el oído medio sin signos ni síntomas de infección aguda. Es una condición común en la infancia. El 90 % de los niños lo presentan al menos una vez antes de los 5 años de edad, pudiendo presentar hasta 4 episodios por año en promedio siendo la prevalencia aun mayor en niños con síndrome de Down o fisura palatina (60-85 %).

La mayoría de los episodios se resuelven espontáneamente en los 3 primeros meses; 30-40 % de los niños presentan episodios recurrentes; 25 % de los episodios persisten por más de 3 meses y entre 5 y 10 % son persistentes por más de un año.

La OME puede ser asintomática por largos períodos y por tanto subdiagnosticada cuando no se realiza la otoscopia sistemática con la pericia necesaria.

La sintomatología incluye hipoacusia conductiva, pérdida de equilibrio, alteraciones del habla, mal desempeño escolar, trastornos de comportamiento, malestar auditivo, otitis media aguda recurrente y empeoramiento de la calidad de vida y menos frecuentemente, otitis media crónica simple y colestomatosa.

En los procesos crónicos (OME > 3 a 6 meses) se produce metaplasia mucosa del oído medio y formación de biofilm. Los tubos de ventilación transtimpánicos permiten la oxigenación del oído medio, reversión de dicha metaplasia y restitución de la funcionalidad. Por este motivo es el tratamiento de elección aunque no está exento de complicaciones.

Si bien existe evidencia de beneficio a corto plazo de la utilización de corticoides en el tratamiento de la OME, pierde valor en el seguimiento a largo plazo. El mayor efecto se logra asociado a tratamiento

antibiótico. No se ha visto mejoría significativa asociada al uso de corticoides tópicos.

Teniendo en cuenta que muchos pacientes resolverán la OME en forma espontánea es muy importante hacer hincapié en que el presente estudio incluyó pacientes con OME por más de tres meses ya que esta es la población susceptible de requerir tratamiento quirúrgico. Además de un correcto diseño metodológico, este punto le aporta el mayor interés al estudio para corroborar el pobre resultado del papel del tratamiento corticoideo en esta patología.

Dra. Mariana L. Juchli

Médica de Planta en la División Otorrinolaringología del Hospital Pedro de Elizalde y en CEMIC.

Referencias

- Filkenstein A, Beltrán C, Caro J. Actualización en Otitis Media con Efusión: Revisión Bibliográfica. *Rev Otorrinolaringol Cir Cabeza Cuello*. 2006; 66:247-55.
- Rosenfeld RM, Shin JJ, Schwartz SR, Coggins R, et al. Clinical Practice Guideline: Otitis Media with Effusion (Update). *Otolaryngology Head Neck Surg*. 2016; 154(1 Suppl):S1-S41.
- Williamson I. Otitis media with effusion in children. *BMJ Clin Evid*. 2015; 2015:0502.

N ENGL J MED. 2018 AUG 30;379(9):834-845.

Detección de poliovirus tipo 2 luego de la suspensión global de la vacuna oral trivalente

Type 2 poliovirus detection after global withdrawal of trivalent oral vaccine

Blake IM, Pons-Salort M, Molodecky NA, Diop OM, Chenoweth P, Bandyopadhyay AS, Zaffran M, Sutter RW, Grassly NC.

Resumen

Introducción: Las campañas masivas con vacuna oral antipoliovirus, llevó al mundo casi a la erradicación del poliovirus silvestre. Sin embargo, para completar la erradicación, la vacuna oral contra el poliovirus debe suspenderse, para prevenir epidemias por poliovirus de la vacuna. La suspensión global sincronizada de la vacuna oral comenzó con el componente serotipo 2 en abril de 2016 que presentó la primera prueba de la posibilidad de erradicar todos los poliovirus.

Métodos: Se analizaron los datos de seguimiento global sobre la detección de poliovirus Sabin serotipo 2 y poliovirus derivados serotipo 2 (definido como cepas de la vacuna que

difieren al menos en 0,6 % del poliovirus Sabin tipo 2 en su genoma viral) en muestras de materia fecal de 495 035 niños con parálisis flácida de 118 países y en 8528 muestras de aguas residuales de 4 países con alto riesgo de transmisión. Las muestras se tomaron desde el 1 de enero de 2013 al 11 de julio de 2018. Se utilizó regresión logística con suavizado espaciotemporal bayesiano para identificar y mapear los factores de riesgo para detección persistente del poliovirus Sabin 2 y poliovirus derivado.

Resultados: La prevalencia de poliovirus Sabin 2 en muestras de materia fecal disminuyó de 3,9 % (intervalo de confianza [IC] 95 % 3,5-4,3) en el momento de suspensión del componente serotipo 2 de la vacuna oral hasta 0,2 % (IC 95 % 0,1-2,7) a los 2 meses después de la suspensión, y el índice de detección en muestras de aguas residuales declinó de 71,0 % (IC 95 % 61,0-80,0) a 13 % (IC 95 % 8,0-20,0; en el mismo periodo). Sin embargo, 12 meses después de la suspensión de este componente en la vacuna oral, continuaba la detección del poliovirus Sabin 2 en muestras de materia fecal (< 0,1 %; IC 95 % < 0,1-0,1) y aguas residuales (8,0 %; IC 95 % 5,0-13,0) por el uso de vacuna oral monovalente con poliovirus 2 en respuesta a brotes epidémicos por poliovirus 2 derivados de la vacuna. Nueve brotes epidémicos se informaron después de la suspensión de la vacuna oral y estuvieron asociados a la baja cobertura de las inmunizaciones de rutina (odds ratio 1,64; IC 95 % 1,14-2,54 por cada 10 % de descenso absoluto) y bajos niveles de inmunidad comunitaria (odds ratio 2,60; IC 95 % 1,35-5,59 por cada 10 % de descenso absoluto) en países afectados.

Conclusiones: Un nivel alto de inmunidad comunitaria ha facilitado la declinación en la prevalencia del poliovirus Sabin 2 después de la suspensión del componente poliovirus 2 de la vacuna oral y restringió la circulación del poliovirus 2 derivado de la vacuna hacia áreas conocidas por su alto riesgo de transmisión. Es de alta prioridad la prevención de los brotes epidémicos por poliovirus 2 derivado de la vacuna en estas determinadas áreas antes de la formación de cohortes sustanciales de niños susceptibles al poliovirus 2.

Comentario

La certificación de la erradicación del poliovirus salvaje tipo 2 condujo el cambio sincronizado de la estrategia de vacunación que incluyó el retiro del componente tipo 2 de la vacuna OPV (OPV2) en

Abril de 2016.¹ Brotes de poliovirus derivados tipo 2 (VDPV2) han sucedido posteriormente² y la utilización de vacuna OPV2 monovalente para el control plantea un riesgo de una nueva reemergencia de VDPV2.³

El estudio analiza la vigilancia de OPV2 y los VDPV2 de muestras fecales de parálisis aguda flácida de 118 países y de aguas residuales de más de 30 países desde enero de 2013 a Julio de 2018 (no se reportaron datos de Región de las Américas y Pacífico Occidental).

Los resultados más destacados que sucedieron después del retiro de OPV2 fueron:

- *Reducción global de la prevalencia de OPV2 de 3,9 % (IC 95 % 3,5-4,3) a 0,2 % (IC 95 % 0,1-2,7) en las muestras fecales y de 71 % (IC 95 % 61-80) a 13 % (IC 95 % 8-20) en muestras ambientales de marzo de 2016 a junio de 2016 respectivamente.*
- *Reporte de 9 brotes de VDPV2 (108 casos) en 5 países: Nigeria, Pakistán, República Democrática del Congo, Somalia y Siria. Los brotes se asociaron a la baja cobertura de vacunación e inmunidad de la población para polio tipo 2.*
- *Detección de OPV2 a los 12 meses del retiro en muestras de materia fecal y en muestras ambientales relacionadas al uso de OPV2 monovalente.*

Se concluye que niveles elevados de inmunidad de la población al momento del retiro de OPV2 facilitaron la disminución de la circulación de OPV2 y la detección de VDPV2 se ha restringido en áreas conocidas de alto riesgo. El control a tiempo de los brotes de VDPV2 es crítico a medida que aumentan las cohortes de niños que no recibieron OPV2.

El éxito de la erradicación global de polio dependerá de la erradicación de todos los tipos de poliovirus.

Dra. Vanesa E. Castellano

Epidemiología. Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez.

Ciudad de Buenos Aires.

Coordinación Médica del Vacunatorio de la Clínica Privada Monte Grande.

Presidenta de la Subcomisión de Becas y Premios.

Sociedad Argentina de Pediatría.

Referencias

1. World Health Organization. Polio Eradication and Endgame Strategic Plan 2013-2018. Geneva: WHO; 2013. [Consulta: 18 de octubre de 2018]. Disponible en: http://polioeradication.org/wp-content/uploads/2016/07/PEESP_EN_A4.pdf
2. Global Polio Eradication Initiative World Health Organization. Polio Now. [Consulta: 18 de octubre de 2018]. Disponible en: <http://polioeradication.org/polio-today/polio-now/>
3. Kroiss SJ, Famulare M, Lyons H, McCarthy KA, et al. Evaluating cessation of the type 2 oral polio vaccine by modeling pre- and post-cessation detection rates. *Vaccine*. 2017; 35(42):5674-81.

JAMA.2017;318(10):907-908.

¿Qué debería hacer si escucho un llamado para asistencia médica en un avión?

What should I do when I hear the call for medical assistance in a plane?

Eastwood GL.

“¿Si hay un doctor abordo, por favor podría presentarse a un miembro de la tripulación?”

Reflexivamente, mi mano se levanta para presionar el botón. Siete veces he respondido a dichos pedidos. La mayoría de las veces, todo anduvo bien. Dos veces pensé que el pasajero había tomado demasiado alcohol. Una vez reconforté a una mujer ansiosa. En otra oportunidad un joven recluta que se dirigía al entrenamiento básico tenía un dolor en el brazo inexplicable. Algunas veces fue más serio. Un hombre con dolor abdominal me dijo que tenía cáncer y necesitaba mi atención y que lo tranquilizara. Una mujer tuvo una emergencia cardíaca y tuve que pedir un aterrizaje de emergencia. Otra emergencia en un vuelo trans-Pacífico requirió la atención de varios médicos.

Siempre me pregunto “¿Quién más abordo está capacitado para ayudar pero no respondió? ¿Hay alguien mejor capacitado que yo?”. Después me pregunto ¿por qué respondo? Pienso en lo que significa ser médico y en las posibles limitaciones a mi obligación de responder. Además, si tengo obligación de responder ¿tendría también la obligación de estar preparado para responder siempre que vuelo?

He reflexionado sobre estas preguntas por largo tiempo. A medida que me he distanciado del cuidado directo de los pacientes, estos interrogantes tomaron nueva relevancia. He practicado como internista y gastroenterólogo pero en los últimos 25 años he sido decano de una facultad de medicina o presidente de un centro médico académico y no he tenido responsabilidad directa sobre la atención de los pacientes. Sin embargo, durante estos años, ocurrieron cuatro de mis siete respuestas al llamado de ayuda durante el vuelo.

Sé que la incidencia de emergencias médicas en vuelo que implican comunicación con expertos en tierra es alrededor de 1/6000 vuelos. Y, aunque hay una subestimación para todas las emergencias en vuelo, aun así, con siete oportunidades, parece que he tenido más de mi parte. Sin embargo, cada vez que subo a un avión, me pregunto, ¿será mi turno de nuevo esta vez?

Comentario

Sin duda el artículo de Eastwood toma, la mayoría de los dilemas que “pasan por la cabeza” de cualquier médico cuando, desde la cabina del avión preguntan: ¿hay un médico a bordo?

La problemática del autor, se parece a la del pediatra ya que Eastwood, refiere haber dejado la actividad asistencial hace mucho tiempo y los pediatras dejamos de atender adultos hace mucho tiempo también.

En mi caso particular no tengo ninguna duda en levantarme pero siento estrés cuando se trata de un adulto. De todas formas el escenario de incertidumbre del ¿hay un médico a bordo? siempre es alto, ya que no sabemos si el caso es grave, o si se trata de un paciente adulto o niño.

Coincido con el autor en que hay que levantarse y ayudar en lo que se pueda, y no solo creo que el compromiso es con el paciente que reclama asistencia médica, sino también con algún otro colega que ya está junto a la persona enferma.

En dos oportunidades me han consultado si el caso ameritaba aterrizar de emergencia y la verdad es que para nosotros, es más fácil definir si el paciente requiere una punción lumbar que ordenar un aterrizaje. Y digo esto porque el supuesto “riesgo de vida” que justifica el aterrizaje en la mayoría de las veces no es muy claro debido a la falta de recursos diagnósticos.

Las dos veces solicité hablar con el médico de la aerolínea, para consensuar criterios y “repartir” responsabilidad. Pero lo más importante es que este llamado resulta tranquilizador.

Cabe preguntarse si asistir a un sujeto enfermo en el avión es una obligación o una decisión personal.

El diccionario de la Real Academia Española define obligación como aquello que resulta como una imposición o exigencia moral que debe regir la voluntad libre o vínculo que sujeta a hacer o abstenerse de hacer algo, establecido por precepto de ley, por voluntario otorgamiento o por derivación recta de ciertos actos.

Y por otro lado define decisión como determinación que se toma o se da en una cosa dudosa.

Me quedo con la primera.

Dr. Norberto Giglio

Médico Pediatra Magister en Farmacoepidemiología
Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez

ARCH DIS CHILD. SEPT 2018;1-1.

Carta al Editor: La distracción a través de la realidad virtual para los procedimientos dolorosos en el departamento de emergencia pediátrico

Letter: Virtual reality distraction from painful procedures in the paediatric emergency department

Knight K, McClenaghan CE, Singh B.

La tecnología de realidad virtual (RV) montada en dispositivos cefálicos, permite a un individuo sumergirse en un medio simulado interactivo a través de un casco portátil. Hay cada vez mayor evidencia sobre la aplicación de la aplicación en un medio interactivo.^{1,2} Nuestra hipótesis fue que la RV podría reducir la ansiedad y el dolor en niños que deben pasar por procedimientos dolorosos (canalización, venopuntura, cierre de una herida o remoción de un cuerpo extraño en el Departamento de Emergencias Pediátricas (DEP). Se comparó cuán distraídos estaban los niños con RV en comparación con un grupo equivalente de niños con métodos tradicionales de distracción, un especialista en juegos y la elección del niño de libros, juegos o computadoras.

Los niños de 5 años o más, sin lesión de cabeza, cuello o facial, ni historia de epilepsia, sin náuseas ni vómitos, fueron elegibles para su inclusión. Se reclutaron 20 pacientes en cada grupo. Un observador evaluó cuán distraído estaba el niño durante el procedimiento mediante la *Children's Emotional Manifestation Scale* (CEMS) y se clasificó la percepción del dolor mediante la escala *Face Legs Arms Cry Consolability* (FLACC).

Los pacientes con RV estaban más distraídos que los que recibieron DT; puntaje medio CEMS 5 con RV y 6 con DT pero esto no fue estadísticamente significativo ($p: 0,74$). Los pacientes con RV mostraron menos conductas reactivas ante el dolor que el grupo control (puntaje FLACC 0 vs. 1,5; $p=0,004$). La devolución escrita de parte de los padres fue positiva y el plantel profesional se mostró entusiasmado con el éxito de la nueva tecnología para la distracción del niño.

Un 30 % de los casos que usaron RV ocurrieron fuera de los honorarios habituales. Esto indica que la distracción por RV puede usarse fuera del horario normal aunque no haya especialistas en juegos disponibles.

Hay limitaciones al uso de la RV. No sirve

para niños pequeños que no comprenden el concepto de usar un casco para experimentar un ambiente virtual. Para estos niños, la DT más el confort provisto por un familiar continua siendo el estándar de oro. Los niños que tienen lesiones craneanas o faciales que requieren suturas, tampoco serían candidatos al uso del casco, que dificulta el acceso al área lastimada.

También hay implicancias de higiene si el casco no está construido con materiales que cumplen con el control de infecciones. Permanece incierto si la RV podría impactar en el desarrollo de la corteza visual³; es por ello que la RV no se debería usar por tiempos prolongados, limitando su uso a la distracción solamente durante los procedimientos que duran menos de 15 minutos.

El uso del casco de RV no sustituye las habilidades y experiencia de un especialista en juegos quien puede dar distracción individualizada a los niños, al margen de la edad o presentar situaciones médicas complejas. La RV es una nueva herramienta que se suma a una variedad de métodos de distracción que utilizan los especialistas en juego en el DEP pero su uso debería ser juzgado sobre una base individual. El casco de RV puede proveer al plantel del DEP de una manera de ofrecer distracción durante los procedimientos a niños, si no hay un especialista en juegos disponibles.

Comentario

La tecnología por realidad virtual (RV) se trata de un sistema basado en la utilización de distintos programas informáticos y dispositivos como lentes y auriculares, cuyo fin es producir una apariencia de realidad simulada e interactiva que permite al usuario tener la sensación de estar en otro lugar distinto. De esta forma, se puede inducir al usuario hacia el estado emocional propuesto a través de imágenes proyectadas en 3 dimensiones. Se han estudiado utilidades para esta tecnología en diversas áreas de la medicina y específicamente de la pediatría. Según las afirmaciones de este trabajo, los niños que son sometidos a procedimientos dolorosos cortos (menos de 15 minutos de duración), obtienen beneficio al lograr distraerse con este método y por ende obrar como un método alternativo de analgesia no farmacológica.

Distintos artículos coinciden con los resultados de este trabajo como por ejemplo en el manejo de niños quemados,¹ en tratamientos oncológicos² y en la colocación de venopunturas.³ En una revisión sistemática y metaanálisis en donde se incluyeron 16 estudios que examinaron 656 individuos, se sugirió

una reducción ($p = 0,006$) en la puntuación del dolor con la RV. Sin embargo, hubo un alto grado de heterogeneidad estadística por lo que se concluye con la necesidad de continuar con nuevos estudios.⁴

Esta tecnología tiene sus limitaciones puesto que no puede ser utilizada en niños pequeños que no comprendan el concepto de ambiente virtual y que difícilmente se colocarían el equipo necesario. Para ellos, los métodos tradicionales junto con el acompañamiento de un familiar continúan siendo los de elección. Por otro lado, se deben tener en cuenta las repercusiones higiénicas si los dispositivos no están elaborados con materiales que sean compatibles con el control de infecciones. Algo más controvertida es la postura que no se puede asegurar el posible impacto de la tecnología de RV en el desarrollo de la corteza visual; por esta razón, este método no debe ser utilizado por períodos prolongados, sino limitar su uso para distracción solo durante procedimientos cortos.

Se requieren investigaciones adicionales para validar estos hallazgos y por sobre todo establecer los costos y beneficios además de la configuración clínica óptima para su utilización dentro de cada institución.

Dr. Diego S. Enriquez

Médico pediatra - neonatólogo UBA

Jefe Dpto. Pediatría SIMMER

Simulación Médica Roemmers

Referencias

- Schmitt YS, Hoffman HG, Blough DK, Patterson DR, et al. A randomized, controlled trial of immersive virtual reality analgesia, during physical therapy for pediatric burns. *Burns*. 2011; 37(1):61-8.
- Gershon J, Zimand E, Lemos R, Rothbaum BO, et al. Use of virtual reality as a distractor for painful procedures in a patient with pediatric cancer: a case study. *Cyberpsychol Behav*. 2003; 6(6):657-61.
- Gold JI, Kim SH, Kant AJ, Joseph MH, et al. Effectiveness of virtual reality for pediatric pain distraction during IV placement. *Cyberpsychol Behav*. 2006; 9(2):207-12.
- Chan E, Foster S, Sambell R, Leong P. Clinical efficacy of virtual reality for acute procedural pain management: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2018; 13(7):e0200987.

N ENGL J MED. 2018 JUN 28;378(26):2497-2505.

Análisis combinado de estudios de seguridad de beta-agonistas de larga duración en asma

Combined analysis of asthma safety trials of long-acting β_2 -agonists

Busse WW, Bateman ED, Caplan AL, Kelly HW, et al.

Resumen

Introducción: Los problemas con la seguridad de los beta-agonistas de larga duración (LABA) en el manejo del asma fueron identificados inicialmente en un gran estudio post-comercialización en el cual se observó aumento del riesgo de muerte. En 2010, la FDA estableció que las 4 compañías que comercializaban LABAs para el tratamiento del asma llevaran a cabo estudios clínicos aleatorizados y controlados comparando la seguridad de la terapia combinada de corticoides inhalatorios y LABA contra el tratamiento de solo corticoides inhalatorios, en adolescentes (12 a 17 años de edad) y adultos. Las compañías, en conjunto con la FDA, armonizaron sus métodos de investigación para permitir que un comité independiente efectuara un análisis final combinado de los cuatro estudios.

Métodos: Como miembros del comité independiente efectuamos un análisis de los cuatro estudios comparando corticoides inhalatorios más LABA (terapia combinada) contra sólo corticoides inhalados. La medida de resultado primaria estuvo compuesta por intubación relacionada por asma y muerte. Las medidas de resultado secundarias incluyeron eventos relacionados con asma y exacerbaciones de asma.

Resultados: Entre los 36 010 pacientes en el estudio por intención de tratamiento se encontraron, en cuatro pacientes, 3 intubaciones relacionadas con asma (2 en el grupo tratado con corticoides inhalados y uno en el de tratamiento combinado) y 2 muertes relacionadas con asma (ambas en el grupo de tratamiento combinado). En el análisis secundario de eventos serios relacionados con asma (compuesto por hospitalización, intubación o muerte), 108 de 18 006 pacientes (0,60 %) en el grupo con corticoides inhalatorios y 119 de 18 004 pacientes (0,66 %) en el grupo de terapia combinada, tuvieron al menos un evento (riesgo relativo en el grupo combinado, 1,09; IC 95 % 0,83 a 1,43; $P = 0,55$); 2100 pacientes en el grupo corticoide inhalatorio (11,7 %) y 1768 en el grupo terapia combinada (9,8 %) tuvieron al menos una exacerbación de asma (riesgo relativo 0,83; IC95 % 0,78 a 0,89; $P < 0,001$).

Conclusión: La terapia combinada con LABA más corticoides inhalatorios no resultó en un riesgo significativamente más elevado de eventos serios relacionados con asma que el tratamiento sólo con corticoide inhalatorios, pero mostró significativamente menos exacerbaciones de asma.

Comentario

El asma es la enfermedad crónica más frecuente en la población pediátrica.¹ Diversas guías internacionales sugieren la utilización escalonada de corticoides inhalados (CI) solos o en combinación con beta agonistas de acción prolongada (long acting beta agonist - LABA), para alcanzar el control de los síntomas diarios.²⁻⁴ Si bien en la actualidad los CI son fármacos ampliamente utilizados para el manejo del asma, los LABA han suscitado ciertas controversias respecto a su seguridad.

Dos importantes estudios y un meta-análisis llevados a cabo en adultos asmáticos reportaron un aumento del riesgo de muerte por asma con el uso regular del salmeterol.⁵⁻⁷ Tras los resultados obtenidos en el estudio SMART,⁷ la Administración de Alimentos y Drogas (Food and Drug Administration - FDA) de los Estados Unidos de América, se expidió en dicho tema, ordenando a las empresas farmacéuticas a colocar un aviso de atención (black box warning) en aquellos fármacos que contengan LABA. En dicho aviso se debe informar que la utilización de los mismos podría incrementar el riesgo de muerte relacionado con el asma. Al mismo tiempo, una serie de estudios demostraron que dicho aumento de riesgo no estaba presente cuando al LABA, a dosis fija, se lo combinaba con un CI.^{8,9} No obstante, una mayor cantidad de estudios eran necesarios para reforzar dichos hallazgos, por lo cual la FDA encomendó a las empresas farmacéuticas que lleven a cabo estudios en población adulta, adolescente y pediátrica. Dos estudios multicéntricos, que incluyeron adolescentes (> 12 años) y adultos, determinaron que la utilización del LABA (salmeterol o formoterol), a dosis fija, combinado con un CI (fluticasona o budesonida) no se asociaba con un aumento de riesgo de eventos adversos serios (EAS) relacionados al asma.^{10,11} Si bien la seguridad de los LABA se certificaba en la población adulta, en los niños aún no se había evaluado.^{9,12} El Estudio Vestri publicado en 2016¹³ respondió estos interrogantes. En una población de 6208 niños entre 4 y 11 años, encontraron que no hubo un aumento de riesgo de EAS relacionados con el asma en aquellos que recibieron la combinación de propionato de fluticasona + salmeterol con respecto a los que recibieron propionato de fluticasona durante el periodo de seguimiento.

La presente publicación es un análisis combinado de 4 Estudios Clínicos, llevados a cabo previamente, respecto a la seguridad de los LABA. Los miembros designados del Comité realizaron el análisis sobre bases previamente acordadas. Sobre una población de 36010 pacientes ocurrieron 3 intubaciones relacionadas con asma, 2 correspondieron al grupo que recibió solo CI. Hubo 2 muertes relacionadas con

asma, ambas en el grupo de terapia combinada. Se efectuó además un análisis compuesto de 3 variables (hospitalización, intubación y muerte). Este índice ocurrió en 108 de 18006 (0,60 %) y 119 de 18004 (0,66 %) de pacientes que recibieron solo CI y terapia combinada, respectivamente ($P=0,55$). Por otra parte, 2100 pacientes del grupo CI (11,7 %) y 1768 pacientes del grupo combinado (9,8 %), presentaron al menos una exacerbación asmática ($P<0,001$).

Las conclusiones de este análisis conjunto son que la terapia combinada (CI + LABA), comparada con aquellos que solo recibieron CI, no resulta de un riesgo aumentado de eventos serios relacionados con el asma, pero si demostró una significativa reducción de las exacerbaciones por asma.

Dr. Alejandro Teper

Jefe del Centro Respiratorio "Dr. Alberto Álvarez".
Hospital de Niños "Ricardo Gutiérrez"

Referencias

1. World Health Organization. Asthma. Fact sheet no. 307. Updated November 2013. [Consulta: 18 de octubre de 2018]. Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs307/en>
2. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention (2016 update). [Consulta: 18 de octubre de 2018]. Disponible en: <http://www.ginasthma.com/>
3. British Thoracic Society. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. British guideline on the management of asthma: a national clinical guideline 2008 (revised January 2012). Edinburgh; Scottish Intercollegiate Guidelines Network: 2012.
4. Australia's National Guidelines for Asthma Management. Update october 2016. [Consulta: 18 de octubre de 2018]. Disponible en: <https://www.asthmahandbook.org.au/>
5. Castle W, Fuller R, Hall J, Palmer J. Serevent nationwide surveillance study: comparison of salmeterol with salbutamol in asthmatic patients who require regular bronchodilator treatment. *BMJ*. 1993;306(6884):1034-7.
6. Salpeter SR, Buckley NS, Ormiston TM, Salpeter EE. Meta-analysis: effect of long-acting beta-agonists on severe asthma exacerbations and asthma-related deaths. *Ann Intern Med*. 2006; 144(12):904-12.
7. Nelson HS, Weiss ST, Bleecker ER, Yancey SW, et al. The Salmeterol Multicenter Asthma Research Trial: a comparison of usual pharmacotherapy for asthma or usual pharmacotherapy plus salmeterol. *Chest*. 2006; 129(1):15-26.
8. Levenson M. Long-acting beta-agonists and adverse asthma events meta-analysis. Silver Spring, MD; Food and Drug Administration: 2008.
9. Weatherall M, Wijesinghe M, Perrin K, Harwood M, et al. Meta-analysis of the risk of mortality with salmeterol and the effect of concomitant inhaled

- corticosteroid therapy. *Thorax*. 2010; 65(1):39-43.
10. Stempel DA, Raphiou IH, Kral KM, Yeakey AM, et al. Serious asthma events with fluticasone plus salmeterol versus fluticasone alone. *N Engl J Med*. 2016; 374(19):1822-30.
 11. Peters SP, Bleecker ER, Canonica GW, Park YB, et al. Serious asthma events with budesonide plus formoterol vs. budesonide alone. *N Engl J Med*. 2016; 375(9):850-60.
 12. McMahon AW, Levenson MS, McEvoy BW, Mosholder AD, et al. Age and risks of FDA-approved long-acting β_2 -adrenergic receptor agonists. *Pediatrics*. 2011; 128(5):e1147-54.
 13. Stempel DA, Szeffler SJ, Pedersen S, Zeiger RS, et al. Safety of adding salmeterol to fluticasone propionate in children with asthma. *N Engl J Med*. 2016; 375(9):840-9.

PEDIATRICS. 2018; 142(3). pii: E20180236.

Radiografía de tórax negativa y riesgo de neumonía

Negative chest radiography and risk of pneumonia

Lipsett SC, Monuteaux MC, Bachur RG, Finn N, Neuman MI.

Resumen

Introducción y objetivo: la habilidad de la radiografía de tórax (RxT) para descartar el diagnóstico de neumonía en niños es poco clara. Nosotros buscamos determinar el valor predictivo negativo de la RxT en niños en los que se sospecha neumonía.

Métodos: se enrolaron prospectivamente niños de 3 meses a 18 años de edad, en los que se obtuvo una RxT por sospecha de neumonía en un Departamento de Emergencias Pediátricas de tercer nivel. Se excluyeron aquellos niños que se encontraban recibiendo antibióticos en ese momento y aquellos con condiciones médicas crónicas subyacentes. La medida de resultado primaria fue definida como el diagnóstico de neumonía efectuado por un médico de planta, independientemente de los hallazgos radiográficos. Los resultados de la RxT fueron clasificados como positivos, dudosos o negativos, de acuerdo con la interpretación de un radiólogo. Los niños con RxT negativas y sin diagnóstico clínico de neumonía fueron seguidos por 2 semanas después de su visita al Departamento de Emergencias. Aquellos niños en los que se diagnosticó neumonía durante el periodo de seguimiento fueron considerados como falsos negativos de la RxT en el momento de la visita al Departamento de Emergencias.

Resultados: se incluyeron 683 niños durante un periodo de estudio de dos años, con una edad mediana de 3,1 años (IIQ 1,4-5,9 años). Encontramos 454 niños (72,8 %) con RxT negativa; 44 de esos niños (8,9%) fueron diagnosticados clínicamente como neumonía y 42 (9,3 %) recibieron antibióticos por otro síndrome bacteriano. De los 411 niños con RxT negativa que fueron manejados sin antibióticos, 5 fueron diagnosticados posteriormente con neumonía dentro de las 2 semanas (valor predictivo negativo de la RxT 98,8 %; IC 95 % 97,0-99,6 %).

Conclusión: una radiografía de tórax negativa excluye neumonía en la mayoría de los niños. Los niños con radiografía de tórax negativa y baja sospecha clínica de neumonía pueden ser observados sin tratamiento antibiótico en forma segura.

Comentario

La iniciativa Atención Integrada de las Enfermedades Prevalentes de la Infancia (AIEPI) de la OMS incluyó, como unas de sus herramientas fundamentales para limitar la mortalidad infantil por neumonía, el uso de un algoritmo diagnóstico muy simple (tos + taquipnea = neumonía) y un generoso empleo de antibióticos (aun considerando que más de la mitad de los casos eran de etiología viral).¹ A pesar de su elevada sensibilidad, la extremadamente baja especificidad de la definición de caso indujo un uso masivo de antibióticos. La dificultad en discernir la etiología de las neumonías en la infancia ha sido excusa aún hasta hoy para el empleo innecesario de antibióticos.

El actual crecimiento de la resistencia microbiana impone un uso más racional de los antibióticos. En este contexto, la simple radiografía de tórax se presenta como una herramienta idónea y accesible para colaborar en la toma de decisiones terapéuticas debidamente fundadas, en niños con neumonía adquirida en la comunidad.

En este estudio, Lipsett y colaboradores rescatan la capacidad de la radiografía de tórax para descartar la etiología bacteriana en niños con neumonía adquirida en la comunidad. Ellos encontraron que la sospecha de neumonía pudo ser descartada con precisión en niños con sospecha clínica de neumonía en los que la radiografía de tórax no mostraba evidencia de la misma (valor predictivo negativo de 98,8 %), reforzando el concepto que estos niños pueden ser manejados sin el uso de antibióticos con razonable seguridad.

La radiografía de tórax ha probado capacidad para descartar la etiología bacteriana, es decir, para decidir cuándo no usar antibióticos. Esta capacidad diagnóstica se incrementa cuando se emplean otros elementos diagnósticos junto con las imágenes.²

Se debe revalorar el rol de este valioso auxiliar para colaborar en limitar el empleo innecesario de antibióticos.

Dr. Fernando Ferrero

*Hospital General de Niños Pedro de Elizalde,
Buenos Aires*

Referencias

1. World Health Organization. Acute respiratory infections in children: case management in small hospitals in developing countries – A manual for doctors and other senior health workers. Programme for the Control of Acute Respiratory Infections. Geneva; World Health Organization: 1990.
2. Torres FA, Pasarelli I, Cutri A, Ossorio MF, et al. Impact assessment of a decision rule for using antibiotics in pneumonia: a randomized trial. *Pediatr Pulmonol.* 2014;49(7):701-6.

Año XV

ENERO DE 1944

TOMO XXI. N° 1

ARCHIVOS ARGENTINOS DE PEDIATRIA

PUBLICACIÓN MENSUAL

*Organo Oficial de la Sociedad Argentina de Pediatría*OBJECIONES PEDIATRICAS
A LA ACTUAL NOMENCLATURA DE CAUSAS DE MUERTE

POR EL

DR. FRANCISCO J. MENCHACA

En ninguna etapa evolutiva de la Medicina se ha asistido a una producción bibliográfica tan abundante como la que observamos en nuestra época. Día a día las publicaciones y revistas médicas nos informan sobre los nuevos agentes terapéuticos que van aflorando del permanente bucear en la patología humana, cumplido por esa ingente cantidad de estudiosos que ha hecho de la investigación científica, el fin primordial de sus vidas.

Este tan valioso como ponderable esfuerzo se lleva a cabo tanto en el campo de la medicina curativa como en el de la preventiva: esta última también aguza su técnica, pues la experiencia le indica que las dificultades a medida que pierden en intensidad ganan en sutileza. Y “no hay enemigo pequeño”, se han dicho los higienistas.

La extensión de estos conceptos al terreno de la medicina infantil explicará el presente intento nuestro de descartar un aspecto de la lucha contra las enfermedades de la infancia no desprovisto de valor y trascendencia. Nos referimos al perfeccionamiento del estudio estadístico de las causas de muerte. La estadística, bien lo sabemos, es nuestra brújula; ella nos guía con ahorro de tiempo, trabajo y dinero. Su colaboración nos resulta ciertamente preciosa. Menester es, entonces, afinar tan útil método para que no resulte un procedimiento rígido y estático, sino una norma dinámica y viva.

Estas consideraciones son las que nos mueven a intentar desde nuestra atalaya pediátrica, una crítica constructiva de la actual nomenclatura internacional de causas letales. Lejos de nosotros la intención de hacer cargo alguno, solo deseamos conseguir el máximo rendimiento de la estadística puntualizando defectos y sugiriendo las condignas medidas de corrección.

— 4 —

Descartaremos en primer lugar el error habido en titular al capítulo XV, "*Enfermedades peculiares del primer año de vida*", ya que las afecciones que comprende son, todas, causas de muerte del *recién nacido*. Véase sino:

158 Debilidad congénita.

159 Nacimiento prematuro (excepto mortinatos).

160 Lesión durante el nacimiento (excepto mortinatos).

- a) Hemorragia intracraneal o raquídea, debida a lesión durante el nacimiento: aa, con mención de operación, ab, sin mención de operación.
- b) Otras lesiones intracraneales o raquídeas durante el nacimiento: ba, con mención de operación; bb, sin mención de operación.
- c) Otras lesiones durante el nacimiento: ca, con mención de operación; cb, sin mención de operación.

161 Otras enfermedades peculiares al primer año de vida.

- a) Asfixia durante o después del nacimiento, atelectasia.
- b) Intoxicación debida a toxemia materna.
- c) Infecciones del recién nacido, comprendiendo pénfigo no sífilítico.
- d) Melena neonatorum.
- e) Otras enfermedades especificadas (incluso gangrena o hemorragia del ombligo, ictericia neonatal, hepatitis catarral aguda).

Vemos claramente lo incorrecto del título del capítulo XV.

Si continuamos el análisis de la nomenclatura, nuestro enfoque pediátrico nota la ausencia de términos que son de nuestro manejo diario, tales como "toxicosis", "intoxicación alimenticia", "atrepsia", "descomposición" y "atrofia". Podrá pensarse que el empleado estadígrafo que recibe certificados con esos diagnósticos los ha de incluir en "diarreas y enteritis". Pero este procedimiento, además de quedar librado a la versación médica del empleado (que no es suficientemente satisfactoria la mayoría de las veces), no resulta correcta en ciertas circunstancias, por ejemplo en aquellas descomposiciones que mueren sin diarreas. Sucede con frecuencia, lo hemos podido constatar personalmente, que gran cantidad de aquellas defunciones van a engrosar anónimamente el mal titulado capítulo "*Enfermedades peculiares del primer año de vida*", substrayéndose a "diarrea y enteritis" que es lo que se tiene por índice de la mortalidad por trastornos nutrodigestivos del lactante.

Se nos ocurre que para evitar tal lamentable dispersión, convendría establecer un capítulo titulado: "*Enfermedades nutritivo digestivas del 0 a 1 año*", el cual podría subdividirse así:

— 5 —

- a) Dispepsia y enteritis (incluyendo gastroenteritis, enterocolitis, colitis, infección intestinal no especificada como bacilar o amebiana).
- b) Toxicosis (intoxicación alimenticia, cólera infantil, exicosis).
- c) Distrofia.
- d) Descomposición, atrofia y atrepsia.

Otro aspecto del actual código de muertes que debe considerarse es el siguiente: En el rubro 123 se reúnen "Otras enfermedades de los intestinos, incluyéndose infección intestinal por *B. coli*". Esta especificación hace que nos preguntemos: ¿no es esta última infección una inflamación del intestino?, y entonces, ¿por qué no se la incluye en las "enteritis"? Esta dualidad de criterio hace que los frecuentes certificados que en nuestro medio se llenan con el diagnóstico de "infección intestinal" en lactantes, escapen a "diarrea y enteritis" que, como dijimos antes, es la norma que hasta ahora tenemos para juzgar la mortalidad por afecciones nutro-digestivas.

Llevando nuestro análisis a otras causas de muerte encontramos en el rubro 75, titulado "Enfermedades del bazo", a la enfermedad de Banti. Nos parece que por ahora esta afección estaría más correctamente ubicada en el rubro 76, "Otras enfermedades de la sangre y de los órganos hematopoyéticos". En este último rubro es dable observar: "Hemoglobinemias" denominación que etimológicamente no indica con claridad a qué trastorno patológico se refiere. Asimismo puede constatar en ese capítulo de enfermedades sanguíneas la falta de causas letales como "anemia eritroblástica", "ictericia hemolítica", "anemia hemolítica" y "hemorragia por hipoprotrombinemia". Todos los certificados que llegan con este diagnóstico van a engrosar sin mayor pena ni gloria el rubro "Otras enfermedades de la sangre y de los órganos hematopoyéticos" que muy poco dice al puericultor o el obstetra.

Ciertas situaciones confusas se originan en lo poco explícita que resulta la nomenclatura en algunas circunstancias. Así por ejemplo en el mal titulado capítulo "*Enfermedades peculiares al primer año de vida*" encontramos en el rubro 160: "Lesiones durante el nacimiento", que en el inciso a) comprende: "hemorragia intracraneal o raquídea debida a lesión durante el nacimiento". En otro lado, en "*enfermedades del sistema nervioso y órganos de los sentidos*", leemos en el rubro 83: "lesiones intracraneales de origen vascular" cuyo inciso a) dice: "hemorragia cerebral (no debida a lesión sufrida al nacer)". Sucede, de tal modo, que si llega a la oficina demográfica un certificado por hemorragia cerebral o meníngea en un recién nacido de 3 ó 4 días de edad, en el que el médico, no agregó "sufrida al nacer", ese caso va al capítulo de sistema nervioso, substrayéndose al rubro que agrupa las causas de muerte del recién nacido. Y el día que se desee establecer el valor de la profilaxis del síndrome hemorrágico del neonato, las cifras no podrán ser suficientemente útiles. Este

— 6 —

síndrome hemorrágico, creemos, debe merecer rubro especial en la futura nomenclatura.

Existen otras situaciones que pueden prestarse a discusión, como lo de incluir a la enfermedad de Bouillaud en el mismo capítulo que las avitaminosis o la reunión de las defunciones por “diarrea y enteritis” hasta la edad de 2 años, cuando lo que interesa más es de 0 a 1 año, y así algunos otros defectos motivados, sin duda, en la imposibilidad que tiene la nomenclatura para marchar en rigurosa isocronía con las nuevas etiologías y patogenias que se van adjudicando a las enfermedades humanas.

De todo lo que antecede nos parece que se desprende la necesidad de establecer un plan orientado a conseguir la máxima contribución de la estadística en la lucha contra la mortalidad infantil. Este plan podría tener dos fines o directivas principales: a) establecer las modificaciones de la nomenclatura que podrían denominarse “de fondo”, y b) confeccionar indicaciones aclaratorias para los servicios estadigráficos a fin de facilitar la labor de éstos.

Una circunstancia propicia se presenta para cristalizar estos anhelos: en el próximo mes de octubre deberá realizarse en Méjico, el Congreso Interamericano de Demografía donde padrá ser contemplado el problema que presentamos, ya que en su solución deben colaborar todos los países ahí representados. Y no puede ser más favorable la presente situación internacional. Pocas veces en la historia del Nuevo Mundo hemos oído más los términos: “confraternidad de América”, “cooperación interamericana” y “panamericanismo”. Nosotros, los pediatras, somos convencidos sinceros de la verdad que encierran estas palabras. Tal vez algún espíritu suspicaz encuentre cierta ingenuidad u optimismo simplista en tal postura. Puede que parezcamos tenerlo. Es posible que esa apariencia nos sea comunicada por la sutil e inmaculada materia que manejamos: el niño. Pero ha de saberse también que esta misma materia es capaz de transmitirnos otra de sus singulares propiedades: la pujanza permanente de su desarrollo. Por tal causa no extrañe si tanto puericultores como pediatras arrimamos a una idea inicial el potente empuje de nuestra acción sostenida y tozuda.

Empeñémonos en obtener el máximo aporte de la estadística en la lucha contra las noxas que diezman la infancia. El éxito no será pronto, ni fácil. Pero, estudio y trabajo mediante, lo conseguiremos.

CONCLUSION

Vista la necesidad de revisar con criterio pediátrico la actual nomenclatura de causas de muerte, proponemos a la Sociedad Argentina de Pediatría que por la vía pertinente se dirija al Congreso Interamericano de Demografía solicitando la constitución de un Comité de pediatras y puericultores que colabore en el estudio del código de causas de defunción.

Resúmenes de trabajos seleccionados publicados en las revistas de las Sociedades de Pediatría del Cono Sur 2017

Selected abstracts of papers published in the journals of the Pediatric Societies of Southern Countries 2017

En la XXIII Reunión de Editores de Revistas de Sociedades de Pediatría del Cono Sur, efectuada en Antofagasta, Chile, el 5 de octubre de 2018, se seleccionaron doce trabajos entre todos los publicados en 2017.

En esta sección los reproducimos por país, según orden alfabético.

Arch Argent Pediatr. 2017;115(1):5-11

Presión arterial elevada en niños y adolescentes escolarizados de Argentina en los últimos 25 años: revisión sistemática de estudios observacionales

High blood pressure in school children and adolescents in Argentina over the past 25 years: A systematic review of observational studies

Alejandro Díaz y Luciana Calandra

RESUMEN

Introducción. En los últimos años, la hipertensión ha sido reconocida como un importante problema de salud en la población pediátrica. Con el fin de estimar la prevalencia de presión arterial elevada y factores de riesgo cardiovascular en niños y adolescentes de la República Argentina, se realizó una revisión sistemática de los estudios observacionales publicados durante el período 1998-2014.

Población y métodos. Se realizó una búsqueda bibliográfica en MEDLINE, SciELO y LILACS sobre estudios de prevalencia de presión arterial elevada en niños y adolescentes escolarizados de Argentina. Se incluyeron estudios y encuestas en los que se había medido la presión arterial a niños y adolescentes (5-20 años) de acuerdo con el *Cuarto informe sobre el diagnóstico, evaluación y tratamiento de la presión arterial elevada en niños y adolescentes* de la Academia Americana de Pediatría.

Resultados. Se identificaron 14 publicaciones. La prevalencia agrupada sobre 11 706 sujetos (modelo de efectos aleatorios) fue del 6,61 % (IC 95 %: 4,30-9,37). La prevalencia cruda fue de 7,35 % (IC 95 %: 6,88-7,83). La presión arterial elevada fue más prevalente en los adolescentes que en los niños ≤ 10 años (7,4 % vs. 4,3 %, $P = 0,001$) y en los varones más que en las mujeres (11,2 % vs. 6,8 %, $P = 0,001$). Los factores de riesgo más comunes fueron el sedentarismo (50 %), el sobrepeso (15,4 %), la obesidad abdominal (13,7 %), la obesidad (11,5 %) y el tabaquismo (6,5 %).

Conclusiones. Nuestros datos muestran que la prevalencia encontrada de presión arterial elevada y de factores de riesgo cardiovasculares en niños y adolescentes escolarizados es alta, lo que representa un problema de salud pública muy importante en Argentina.

Palabras clave: hipertensión, niño, adolescente, epidemiología, revisión sistemática.

ABSTRACT

Introduction. Over the past years, hypertension has been recognized as an important health problem in the pediatric population. A systematic review of observational studies published between 1988 and 2014 was conducted to estimate the prevalence of high blood pressure and cardiovascular risk factors among children and adolescents in Argentina.

Population and methods. A bibliographic search was done in MEDLINE, SciELO, and LILACS to look for studies on high blood pressure prevalence in school children and adolescents in Argentina. Studies and surveys that had included the measurement of blood pressure in children and adolescents (aged 5-20 years) according to the Fourth Report on the Diagnosis, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure in Children and Adolescents by the American Academy of Pediatrics were included in this study.

Results. Fourteen publications were identified. The pooled prevalence in 11 706 subjects (random effects model) was 6.61 % (95 % confidence interval [CI]: 4.30-9.37). The crude prevalence was 7.35 % (95 % CI: 6.88-7.83). High blood pressure was more prevalent among adolescents than children ≤ 10 years old (7.4 % versus 4.3 %, $P = 0.001$), and among boys than girls (11.2 % versus 6.8 %, $P = 0.001$). The most common risk factors included a sedentary lifestyle (50 %), overweight (15.4 %), abdominal obesity (13.7 %), obesity (11.5 %), and smoking (6.5 %).

Conclusions. Our data show that the prevalence of high blood pressure and cardiovascular risk factors in school children and adolescents is high, and this accounts for a very important public health problem in Argentina.

Key words: hypertension, child, adolescent, epidemiology, systematic review.

Texto completo: [ver](#)

Arch Argent Pediatr. 2017;115(6):547-555

Prevalencias de bajo peso y pequeño para la edad gestacional en Argentina: comparación entre el estándar INTERGROWTH-21st y una referencia argentina

Prevalence of underweight and small for gestational age in Argentina: Comparison between the INTERGROWTH-21st standard and an Argentine reference

Gabriela B. Revollo, Jorge I. Martínez, Carlos Grandi, Emma L. Alfaro y José E. Dipierri

RESUMEN

Introducción. Bajo peso al nacer (<2500 g) incluye recién nacidos pretérmino y a término pequeños para la edad gestacional (PEG) (< P10). La Organización Mundial de la Salud define bajo peso (BP) como peso al nacer < P3 peso/edad. Internacionalmente, no existe consenso sobre estándares y/o referencias de peso al nacer por edad gestacional (EG) para evaluar PEG y BP en pretérminos. Se determinó la prevalencia de BP y PEG con el estándar INTERGROWTH-21st y la referencia poblacional argentina de Urquía, y se analizó la concordancia de las prevalencias entre ambas herramientas.

Población y métodos. Estudio observacional, analítico y retrospectivo realizado sobre los nacimientos registrados en 2013 en el Ministerio de Salud de la Nación. Los criterios de exclusión fueron EG < 24⁺⁰ - > 42⁺⁶ semanas, embarazo gemelar y ausencia de datos de peso, EG y sexo. Se calcularon las prevalencias por sexo, regiones y categorías de prematuridad de BP y PEG con el estándar y la referencia. La concordancia se evaluó con Kappa.

Resultados. Las prevalencias de BP y PEG fueron más altas con el estándar en pretérmino; lo contrario se observó en recién nacidos a término. La significación estadística varió según categorías de EG, sexo y regiones. Las prevalencias más altas se presentaron en regiones del norte argentino y las concordancias entre prevalencias oscilaron entre débiles y muy buenas.

Conclusiones. Las concordancias de prevalencias de BP y PEG obtenidas con el estándar y la referencia en pretérmino y a término fueron moderadas, y se observó variabilidad interregional. Los resultados plantean nuevas perspectivas auxológicas en la evaluación epidemiológica del retardo del crecimiento intrauterino en Argentina.

Palabras clave: gráficos de crecimiento, retardo del crecimiento fetal, recién nacido pequeño para la edad gestacional, prevalencia.

ABSTRACT

Introduction. The term "low birth weight" (<2500 g) encompasses preterm newborns and term newborns small for gestational age (SGA) (< P10). The World Health Organization defines underweight as a birth weight < P3 of weight/age. There is no consensus at an international level about which standards and/or references related to birth weight for gestational age (GA) should be used to assess SGA and underweight among preterm newborns. Underweight and SGA prevalence was determined using the INTERGROWTH-21st standard and Urquía's reference for the Argentine population, and agreement between the prevalence observed with both tools was analyzed.

Population and methods. Observational, analytical, and retrospective study based on all births occurred in 2013 as reported by the Argentine National Ministry of Health. Exclusion criteria were GA < 24⁺⁰ - > 42⁺⁶ weeks, twin pregnancy, and missing data on weight, GA, and sex. Prevalence was estimated by sex, region, and prematurity category for underweight and SGA according to the standard and the reference. Agreement was assessed using the Kappa index.

Results. The prevalence of underweight and SGA was higher according to the standard among preterm newborns; the contrary was observed among full-term newborns. Statistical significance varied based on GA category, sex, and region. A higher prevalence was observed in the northern regions of Argentina, and agreement among prevalence values ranged from weak to very good.

Conclusions. Prevalence agreement of underweight and SGA observed according to the standard and the reference among preterm and full-term newborn infants was moderate, with interregional variability. Results propose new auxological perspectives in the epidemiological assessment of intrauterine growth restriction in Argentina.

Key words: growth charts, intrauterine growth restriction, small for gestational age newborn, prevalence.

Texto completo: [ver](#)

Rev Soc Bol Ped. 2016;55(3):155-60

Evaluación de la calidad de vida en pacientes asmáticos pediátricos, en el Hospital del Niño “Dr. Ovidio Aliaga Uría” entre los meses septiembre 2016 a enero 2017

Quality of life assessment in pediatric asthmatic patients, at the Hospital del Niño “Dr. Ovidio Aliaga Uría” between the months September 2016 to January 2017

Jorge Ortiz, Alfredo Mendoza y Natalia Nuñez del Prado

RESUMEN

Objetivo. Determinar la calidad de vida en niños de 3 a 15 años con diagnóstico y tratamiento de asma que realizan seguimiento en la consulta de inmuno-alergología del Hospital del Niño “Ovidio Aliaga Uría” de la ciudad de La Paz, (institución de tercer nivel y centro de referencia nacional) entre los meses de septiembre 2016 y enero 2017.

Material y métodos. Se trata de un estudio observacional de cohorte donde se estudiaron a 54 niños que acudieron a la consulta con el diagnóstico de asma sin comorbilidades asociadas ni enfermedades agudas en curso. El instrumento de medición fue el cuestionario PAQLQ que se replanteó de acuerdo a las características de actividades locales con rectificación mínima de la traducción y sin modificar los dominios evaluados.

Resultados. Se evaluaron 54 pacientes, 36 varones y 18 mujeres, el rango de edad fue 3 a 15 años, con un promedio de 5,6 años (desvío estándar 2,4). Para evaluar el grado de impedimento se calificó como 1 lo más limitante y 7 refleja la menor limitación. El promedio de la limitación fue de 5,35. Se observó en 46 niños que la actividad que más afecta es el correr (46 pacientes), seguido de realizar actividad deportiva, subir gradas o cuesta arriba, siendo el resto de actividades poco referidas. Entre los dominios evaluados, las preguntas 1, 2 y 3 evalúan actividades, siendo el promedio de limitación 5,17 con un desvío estándar de 0,3, las preguntas 4, 5 y 6 responsables de evaluar los sentimientos muestran un promedio de 5,3 con un desvío estándar de 0,2 y las preguntas 7, 8 y 9 que evalúan las emociones dieron un promedio de limitación de 5,59 y un desvío estándar de 0,2.

Conclusiones. El cuestionario fue adaptado de forma adecuada al medio local y los cuidadores y niños respondieron con facilidad a las preguntas. La evaluación de la calidad de vida del paciente pediátrico con asma sin comorbilidades asociadas, enfermedad en tratamiento y controlada es satisfactoria, mostrando una limitación escasa en los dominios evaluados, observando que el dominio de mayor limitación fue el que refleja las actividades.

Palabras clave: Cuestionario, PAQLQ, asma, dominio, actividades.

ABSTRACT

Objective. To determine the quality of life in children aged 3 to 15 years with diagnosis and treatment of asthma who follow up at the immunological allergy clinic of the Hospital of the Child “Ovidio Aliaga Uría” in the city of La Paz, (center of national reference) between the months of September 2016 and January 2017.

Material and methods. This is an observational cohort study in which 54 children who attended the consultation with the diagnosis of asthma without associated comorbidities or acute diseases were studied. The measurement instrument was the PAQLQ questionnaire that was re-planned according to the characteristics of local activities with minimal translation rectification and without modifying the domains evaluated.

Results. Fifty-four patients were evaluated, 36 male and 18 female. The age range was 3 to 15 years, with an average of 5.6 years (standard deviation 2.4). In order to assess the degree of impairment, we qualified rated 1 as the most limiting and 7 reflects the least limitation. The average limitation was 5.35 it was observed in 46 children that the activity that affects children the most is running (46 patients), followed by sports activity, climbing stairs or uphill, with other activities little mentioned. Among the domains evaluated, questions 1, 2 and 3 evaluate activities with the average limitation being 5.17 with a standard deviation of 0.3; questions 4, 5 and 6 responsible for evaluating feelings show an average of 5.3 with a standard deviation of 0.2 and questions 7, 8 and 9 that evaluate the emotions gave a limitation average of 5.59 and a standard deviation of 0.2.

Conclusions. The questionnaire was adapted appropriately to the local environment and caregivers and children responded easily to the questions. The assessment of the quality of life of the pediatric patient with asthma without comorbidities associated with treatment and controlled disease is satisfactory, showing a limited limitation in the domains evaluated, observing that the domain of greater limitation was the one that reflects the activities.

Key words: Questionnaire, PAQLQ, asthma, domain, activities.

Rev Soc Bol Ped. 2016; 55 (3): 161-6

Control metabólico de pacientes pediátricos con diabetes mellitus tipo 1: impacto de la educación diabetológica y automonitoreo glucémico

Metabolic control of pediatric patients with type 1 diabetes mellitus: Impact of diabetes education and glycemic self-monitoring

Sandra Siacar Bacarreza y Lidia Patti Vila

RESUMEN

Objetivo. La diabetes mellitus tipo 1 (DM1) es una enfermedad crónica que afecta -en especial- a la población infanto-juvenil. El tratamiento adecuado y oportuno evita y/o retarda las complicaciones agudas y crónicas. El objetivo del presente estudio es describir el control metabólico en niños y jóvenes con DM1 y analizar los factores concurrentes.

Material y métodos. Se trata de un estudio de intervención educativa cuasi experimental y sujetos como su propio control. Se incluyeron 9 pacientes con el diagnóstico de diabetes tipo 1, cuyo promedio de edad fue 14,6 años, atendidos en la consulta externa de endocrinología pediátrica del HODE Materno Infantil de la C.N.S. Las variables investigadas fueron: género, edad, somatometría, perfil metabólico y hemoglobina glucosilada antes y después del programa educativo aplicado de octubre a diciembre del 2016 y se proporcionó material para automonitoreo glucémico intensivo. Se utilizó estadística descriptiva e inferencial paramétrica. Se observó disminución significativa de valores de hemoglobina glucosilada de 10,6 % a 9,3 % ($p < 0.017$). No hubo cambios en el estado nutricional.

Conclusiones. La implementación del programa de educación diabetológica y auto-monitoreo glucémico intensivo en pacientes pediátricos con DM1, mejora el control metabólico que se manifiesta como un descenso en la hemoglobina glucosilada.

Palabras clave: diabetes mellitus tipo 1, control metabólico, auto-monitoreo glucémico, educación diabetológica.

ABSTRACT

Objective. Type 1 diabetes (T1D) is one of the disease that mainly affects the child and adolescent population. Proper management prevents and /or delays acute and chronic complications. The objective of study is to describe the metabolic control in children and adolescents with (DM1) and to analyze the coexisting factors.

Material and Methods. This is a quasi-experimental educational intervention study and subjects as its own control. We included 9 patients diagnosed with type 1 diabetes with a middle age of 14.6 years, treated at the outpatient clinic of Pediatric Endocrinology of HODE Materno Infantil C.N.S. The investigated variables were: gender, age, somatometry, metabolic profile and glycosylated hemoglobin before and after the educational program applied from October to December of 2016 and material for intensive glycemic self monitoring was provided. Descriptive and inferential parametric statistics were used. There was a significant decrease in glycosylated hemoglobin values from 10.6 % to 9.3 % ($p < 0.017$). There were no changes in nutritional status.

Conclusions. The application of the diabetes education and intensive glycemic self-monitoring program in pediatric patients with DM1 improved metabolic control, a fact that is reflected in the decrease in glycosylated hemoglobin.

Key words: diabetes mellitus type 1, metabolic control, glycemic self monitoring, diabetes education.

J Pediatr (Rio J). 2017;93(6):576-584

Early neonatal deaths associated with perinatal asphyxia in infants ≥ 2500 g in Brazil

Maria Fernanda Branco de Almeida, Mandira Daripa Kawakami, Lícia Maria Oliveira Moreira, Rosa Maria Vaz dos Santos, Lêni Márcia Anchieta y Ruth Guinsburg

ABSTRACT

Objective: To assess the annual burden of early neonatal deaths associated with perinatal asphyxia in infants weighing $\geq 2,500$ g in Brazil from 2005 to 2010.

Methods: The population study enrolled all live births of infants with birth weight $\geq 2,500$ g and without malformations who died up to six days after birth with perinatal asphyxia, defined as intrauterine hypoxia, asphyxia at birth, or meconium aspiration syndrome. The cause of death was written in any field of the death certificate, according to International Classification of Diseases, 10th Revision (P20.0, P21.0, and P24.0). An active search was performed in 27 Brazilian federative units. The chi-squared test for trend was applied to analyze early neonatal mortality ratios associated with perinatal asphyxia by study year.

Results: A total of 10,675 infants weighing $\geq 2,500$ g without malformations died within six days after birth with perinatal

asphyxia. Deaths occurred in the first 24 h after birth in 71 % of the infants. Meconium aspiration syndrome was reported in 4076 (38 %) of these deaths. The asphyxia-specific early neonatal mortality ratio decreased from 0.81 in 2005 to 0.65 per 1,000 live births in 2010 in Brazil ($p < 0.001$); the meconium aspiration syndrome-specific early neonatal mortality ratio remained between 0.20 and 0.29 per 1,000 live births during the study period.

Conclusions: Despite the decreasing rates in Brazil from 2005 to 2010, early neonatal mortality rates associated with perinatal asphyxia in infants in the better spectrum of birth weight and without congenital malformations are still high, and meconium aspiration syndrome plays a major role.

Key words *Asphyxia neonatorum; Early neonatal mortality; Meconium aspiration syndrome; Infant; Newborn; Brazil.*

Texto completo: [ver](#)

J Pediatr (Rio J). 2017;93(1):40-46

Effect of maternal supplementation with vitamin E on the concentration of α -tocopherol in colostrum

Larisse Rayanne Miranda de Melo, Heleni Aires Clemente, Dalila Fernandes Bezerra, Raquel Costa Silva Dantas, Héryka Myrna Maia Ramalho y Roberto Dimenstein

ABSTRACT

Objective: To evaluate the effect of maternal supplementation with vitamin E on the concentration of α -tocopherol in colostrum and its supply to the newborn.

Method: This randomized clinical trial enrolled 99 healthy adult pregnant women; of these, 39 were assigned to the control group and 60 to the supplemented group. After an overnight fast, 5 mL of blood and 2 mL of colostrum were collected. After the first sampling (0 h milk), the supplemented group received 400 IU of supplementary vitamin E. Another 2 mL milk aliquot was collected in both groups 24 h after supplementation (24 h milk). The samples were analyzed by high-performance liquid chromatography. The α -tocopherol content provided by colostrum was calculated by considering a daily intake of 396 mL of milk and comparing the resulting value to the recommended daily intake for infants aged 0-6 months (4 mg/day).

Results: The initial mean concentration of α -tocopherol in colostrum was $1509.3 \pm 793.7 \mu\text{g/dL}$ in the control group and $1452.9 \pm 808.6 \mu\text{g/dL}$ in the supplemented group. After 24 h, the mean α -tocopherol concentration was $1650.6 \pm 968.7 \mu\text{g/dL}$ in the control group ($p > 0.05$) and $2346.9 \pm 1203.2 \mu\text{g/dL}$ in the supplemented group ($p < 0.001$), increasing the vitamin E supply to the newborn to 9.3 mg/day. Initially, 18 women in the supplemented group provided colostrums α -tocopherol contents below 4 mg/day; after supplementation only six continued to provide less than the recommended amount.

Conclusion: Maternal vitamin E supplementation increases the supply of the vitamin to the infant by providing more than twice the Recommended Daily Intake.

Keywords: Maternal supplementation; Vitamin E; Alpha-tocopherol; Nutritional needs; Newborn; Human colostrums.

Texto completo: [ver](#)

Rev Chil Pediatr. 2017;88(6):707-716

Brechas de desigualdad en salud en niños migrantes versus locales en Chile

Health inequality gap in immigrant versus local children in Chile

Baltica Cabieses, Macarena Chepo, Marcela Oyarte, Niina Markkula, Patricia Bustos, Víctor Pedrero e Iris Delgado

RESUMEN

Introducción: Los niños y jóvenes migrantes internacionales enfrentan diferentes retos en salud en comparación con la población local, en particular si se enfrentan a ambientes inseguros o a condiciones sociales adversas. Este estudio busca identificar brechas existentes en resultados de salud de la niñez entre población migrante internacional y chilena.

Métodos: Este estudio analiza tres fuentes de información: (i) *Nacer en Chile*: Datos de consulta antenatal recolectados de los registros electrónicos de las mujeres usuarias del programa Chile Crece Contigo, de todos los centros de salud familiar (CESFAM) de administración municipal de la comuna de Recoleta el año 2012; (ii) *Crecer en Chile*: Datos de encuesta poblacional "Caracterización Socioeconómica Nacional" CASEN 2013 y (iii) *Enfermar en Chile*: Datos de todos los egresos hospitalarios de 2012, proporcionada por el departamento de estadística e información en salud (DEIS) del Ministerio de Salud.

Resultados: (i) *Nacer en Chile*: Hay mayor proporción de inmigrantes con riesgo biopsicosocial (62,3 % vs 50,1 % en chilenas) y con ingreso tardío al programa (63,1 % vs 33,4 %). Hay menos cesáreas en inmigrantes que en chilenas (24,2 % vs 33,6 %). (ii) *Crecer en Chile*: Existe una mayor proporción de niños migrantes fuera del sistema escolar y una mayor proporción en pobreza multidimensional (40 % vs 23,2 %). (iii) *Enfermar en Chile*: En migrantes entre 7-14 años es más frecuente egresar hospitalariamente por traumatismos/ otras causas externas (23,6 % vs 16,7 % en chilenos).

Conclusiones: Este estudio entrega nueva evidencia sobre necesidades urgentes de salud de nuestros niños en Chile. Este es un imperativo ético, legal y moral, independiente de la condición migratoria.

Palabras clave: Desigualdad; migración internacional; infancia; estado de salud.

ABSTRACT

Introduction: Children and young international migrants face different health challenges compared with the local population, particularly if they live in insecure environments or adverse social conditions. This study seeks to identify gaps in health outcomes of children between immigrant and local population in Chile.

Methods: This study analyses data from three sources: (i) *Born in Chile*: Electronic records of antenatal visits from all municipal antenatal clinics of Recoleta in 2012; (ii) *Growing up in Chile*: Population survey "National Socioeconomic Characterization" (CASEN) from 2013 and (iii) *Getting sick in Chile*: Data of all hospital discharges in 2012, provided by the department of statistics and health information (DEIS) of the Ministry of Health.

Results: (i) *Born in Chile*: Immigrants more frequently have psychosocial risk (62.3 % vs 50.1 % in Chileans) and enter later into the program (63.1 % vs 33.4 % enter later than 14 weeks of pregnancy). All birth outcomes were better among immigrants (e.g. caesarean sections rates: 24.2 % immigrants vs 33.6 % Chileans). (ii) *Growing up in Chile*: A higher proportion of migrant children is outside the school system and lives in multidimensional poverty (40 % immigrants vs 23.2 % Chileans). (iii) *Getting sick in Chile*: Injuries and other external causes were more frequent cause of hospitalisation among migrants (23.6 %) than the local population (16.7 %) aged between 7 and 14 years.

Conclusions: Addressing the needs of the children in Chile, regardless of their immigration status, is an ethical, legal and moral imperative.

Key words: Inequality; Emigration and immigration; Child; Health status.

Texto completo: [ver](#)

Rev Chil Pediatr. 2017;88(5):586-594

Control metabólico y rendimiento escolar en niños con diabetes tipo 1

Metabolic control and school performance in children with type 1 diabetes

Rossana Román, Víctor Garrido, Valentina Novoa, Gabriela Mundaca, Ema Pichuante, Álvaro Rivera, Alberto Torres, Margarita Fuentes, Alison Fuentes y Jeannette Linares

RESUMEN

El impacto de la diabetes tipo 1 (DM1) en el rendimiento escolar es controversial.

Objetivo: Evaluar la relación entre rendimiento escolar y control metabólico en niños con DM1 (N-DM1) y comparar sus resultados con niños de la población general (N-PG).

Pacientes y Método: Se revisaron datos clínicos de 66 N-DM1. Se compararon las calificaciones de N-DM1 según Hemoglobina Glicosilada (HbA1c) $<7,5\%$ y $\geq 7,5\%$ con N-PG del mismo nivel, comuna, tipo de colegio (municipal, particular subvencionado y particular pagado) y localidad. Para la comparación de los grupos se utilizó la regresión lineal simple y el test de suma de los rangos de Wilcoxon (Mann y Whitney) previa comprobación de incumplimiento de normalidad con el test de Shapiro-Wilk según el caso. Se consideró un valor de $p < 0,05$ como estadísticamente significativo con una confiabilidad del 95 %.

Resultados: La edad fue $13,4 \pm 2,9$ años, tiempo de evolución DM1 $5,3 \pm 3,2$ años, HbA1c $8,6 \pm 1,9\%$ y controles de glicemia capilar $3,2 \pm 1,2$ veces por día. Las calificaciones no mostraron correlación con HbA1c, duración de DM1, hipotiroidismo, problemas de salud mental, antecedentes de hipoglicemia ni de cetoacidosis. N-DM1 de educación básica mostraron calificaciones inferiores a N-PG del mismo nivel $5,6 \pm 0,7$ vs $6,0 \pm 0,2$ ($p = 0,0002$). Las calificaciones se correlacionaron con el número de controles diarios de glicemia capilar, coeficiente de correlación de Pearson (r) de 0,25, 0,41, 0,52 y 0,58 con el promedio general, matemática, lenguaje e historia respectivamente ($p < 0,05$). Un 6,1 % de N-DM1 y 4,8 % de N-PG no fue promovido de curso ($p = 0,65$). La deserción escolar fue 10,5 % en N-DM1 y 7,7 % en N-PG ($p = 0,47$).

Conclusión: N-DM1 que cursaban educación básica tuvieron calificaciones inferiores a N-PG y los pacientes que controlaban su glicemia capilar con mayor frecuencia mostraron mejores calificaciones. La DM1 puede tener un impacto deletéreo en el rendimiento escolar.

Palabras clave: Diabetes tipo 1; rendimiento escolar; función cognitiva; hiperglicemia.

ABSTRACT

The impact of type 1 diabetes (T1D) on school performance is controversial.

Objective: To study the relationship between school performance and metabolic control in children with T1D (Ch-T1D), comparing their school grades to general population children (Ch-GP).

Patients and Method: Clinical data for 66 Ch-T1D was reviewed, school grades were compared in Ch-T1D with Glycated Haemoglobin (HbA1c) $HbA1c < 7.5\%$ and $\geq 7.5\%$. School marks were also compared between Ch-T1D and Ch-GP from the same level, community and school type (public, private or chartered). Simple linear regression analysis and Mann Whitney test were used to compare groups. A $p < 0.05$ was considered significant.

Results: Ch-T1D were: 13.4 ± 2.9 years old, T1D duration: 5.3 ± 3.2 years, HbA1c was $8.6 \pm 1.9\%$ and capillary blood glucose was measured 3.2 ± 1.2 times per day. Grade averages showed no correlation with HbA1c, diabetes duration, hypothyroidism, mental health issues, neither with hypoglycemia or ketoacidosis records. However, primary education Ch-T1D showed lower grades than Ch-GP 5.6 ± 0.7 and 6.0 ± 0.2 ($p = 0.0002$). School grades correlated with the number of capillary blood glucose readings per day, Pearson correlation coefficient (r) 0.25, 0.41, 0.52 and 0.58 with general grade point average, math, language, and history average respectively ($p < 0.05$). School non-pass rate was 6.1 % in Ch-T1D and 4.8 % in Ch-GP ($p = 0.65$) and school dropout rate was 10.5 % in Ch-T1D and 7.7 % in Ch-GP ($p = 0.47$).

Conclusion: Ch-T1D attending primary school showed lower school grades than Ch-GP, and patients who more frequently checked capillary blood glucose showed better school grades. T1D may have a deleterious impact on school performance.

Key words: Type 1 diabetes, cognitive function, hyperglycemia, academic achievement.

Texto completo: [ver](#)

Pediatr. (Asunción). 2017; 44(3): 233-238

Evaluación de la capacidad formadora de biofilm de cepas de *S. aureus* resistentes a meticilina que infectaron a niños paraguayos

*Evaluation of the biofilm-forming capacity of methicillin-resistant strains of *S. aureus* that infected Paraguayan children*

Claudia Salinas, Federico Escobar, Fátima Rodríguez, Ana Campuzano de Rolón, Patricia Almada, Juana Ortellado-Canese, Wilma Basualdo, Noemí Zárate, Gloria Samudio, Gloria Gómez, Héctor Castro, Mónica Rodríguez, Lorena Grau, María del Carmen Espínola, Gladys Velázquez y Rosa Guillén

RESUMEN

Introducción: La capacidad de *S. aureus* para adherirse a superficies y a otras células bacterianas, para conformar un biofilm, es una de las principales causas de la persistencia de las infecciones por este patógeno.

Objetivo: Analizar la capacidad de formación de biofilm, mediante el ensayo in vitro en placa de poliestireno, de cepas de *S. aureus*.

Material y métodos: Estudio descriptivo de corte trasverso. Se estudiaron 10 cepas resistentes a meticilina, con caracterización molecular de factores de virulencia y representativas de los grupos clonales detectados en un total de 347 cepas que causaron infecciones de piel y partes blandas e invasivas en niños en el 2012. La estandarización del ensayo in vitro fue exitosa, permitiendo clasificar a las cepas en 3 categorías según la intensidad de formación del biofilm.

Resultados: El 100 % de las cepas analizadas fue formadora de biofilm y se identificó dentro de la categoría de formadores moderados.

Conclusiones: La detección de la formación de biofilms bacterianos, sobre todo en infecciones crónicas, es un tema crucial, ya que de ello depende la elección de estrategias especiales para su eliminación, como la remoción quirúrgica, dada la ineffectividad de las terapias antibióticas tradicionales.

Palabras claves: *S. aureus*, biofilm, niños.

ABSTRACT

Introduction: The capacity of *S. aureus* to adhere to surfaces and other bacterial cells by forming a biofilm is one of the main causes of the persistence of infections by this pathogen.

Objective: To analyze the capacity of *S. aureus* strains to form biofilm, using in vitro polystyrene plate culture techniques.

Materials and methods: This was a descriptive, cross-sectional study. We studied and performed molecular characterization of virulence factors in ten strains of *S. aureus*, which were representative of the clonal groups detected in a total of 347 strains that caused skin and soft tissue invasive infections in children in 2012. The standardization of the in vitro assay was successful, allowing to classify the strains into 3 categories according to the intensity of biofilm formation.

Results: 100 % of the analyzed strains were biofilm formers and were categorized as moderate formers.

Conclusions: The detection of the formation of bacterial biofilms, especially in chronic infections, is crucial, since it affects the choice of special strategies, such as surgical removal, for their elimination, given the ineffectiveness of traditional antibiotic therapies.

Key words: *S. aureus*, biofilm, children.

Texto completo: [ver](#)

Pediatr. (Asunción). 2017; 44(3): 226-232

Frecuencia de colonización y sensibilidad de *Staphylococcus aureus* en un grupo de niños sanos en Asunción

Frequency of colonization and sensitivity of Staphylococcus aureus in a group of health children in Asunción

Irene Benítez, Gladys Velázquez, Katherine Alfonzo, Patricia Giménez, Fabiola Martínez, Gabriela Ávila, Natalia Cabrera, Mónica Rodríguez, Jorge Canese y Zoilo Morel

RESUMEN

Introducción: La portación nasal de *Staphylococcus aureus* (SA) en individuos sanos constituye una fuente potencial de infección. La prevalencia de infecciones por SA adquiridas en la comunidad ha aumentado entre los niños sanos. Aunque la epidemiología de la colonización e infección por SA en otros países se ha estudiado ampliamente, los datos son limitados en el Paraguay.

Objetivos: Determinar la prevalencia de la portación nasal por SA y su susceptibilidad antimicrobiana en una población de escolares sanos en Asunción, y evaluar factores de riesgo asociados a la colonización.

Material y métodos: Estudio multicéntrico, prospectivo, descriptivo y analítico, sobre la colonización nasal por SA en niños de 5 a 16 años, durante el periodo comprendido entre junio y julio del 2016. Previa autorización de los padres y la escuela, se recogieron datos demográficos y factores de riesgo para la colonización. La determinación de SA se realizó mediante muestras de hisopado de las narinas de los niños. Se realizaron pruebas de susceptibilidad antimicrobiana en Agar Mueller y la sensibilidad a la vancomicina se realizó mediante tiras de E-Test®. Los datos fueron registrados en planillas Excel y analizados con el software R v.3.4.2.

Resultados: 299 niños fueron incluidos en el estudio. De estos, 58 % (173) eran mujeres con una media de edad de 10,6 ($\pm 2,5$) años. El 79,9 % procedía de Asunción y vivía con una media de 5,1 ($\pm 1,8$) habitantes en el domicilio. Se determinó la presencia de SA en el 30,8 % (92/299) de los niños. El 63 % de los niños refirió algún factor de riesgo para la colonización por SA. Se objetivó que el antecedente de una enfermedad previa OR=1,92 (95 % IC 0,88-4,28), el uso de antibióticos previos OR=1,51 (95 % IC 0,89-2,55), la convivencia con mascotas OR=1,42 (95 % IC 0,81-2,50) y los tratamientos crónicos OR=1,20 (95 % IC 0,55-2,61) fueron las variables asociadas a un mayor riesgo de presentar colonización por SA.

Conclusión: En el presente estudio se objetivó que el 30,8 % de los niños incluidos en el estudio presentaba colonización por SA y que los factores asociados a un mayor riesgo de colonización han sido el antecedente de una enfermedad previa, el uso de antibióticos, la convivencia con mascotas y los tratamientos crónicos.

Palabras claves: Antibióticos, colonización, niños sanos, portación nasal, *Staphylococcus aureus*, sensibilidad.

ABSTRACT

Introduction: *Staphylococcus aureus* (SA) nasal carriage in healthy individuals is a potential source of infection. The prevalence of SA infections acquired in the community has increased among healthy children. Although the epidemiology of colonization and infection by SA in other countries has been studied extensively, data are limited in Paraguay.

Objectives: To determine the prevalence of nasal carriage by SA and its antimicrobial susceptibility in a population of healthy schoolchildren in Asunción, and to evaluate risk factors associated with colonization.

Material and methods: This was a multicenter, prospective, descriptive and analytical study on nasal colonization by SA in children aged 5 to 16 years between June and July 2016. After obtaining authorization from parents and the school, we collected data on demographics and on risk factors for colonization. The SA colonization determination was made by swabbing samples from the children's nostrils. Antimicrobial susceptibility tests were performed on Mueller Agar and the sensitivity to vancomycin was made using E-Test® strips. The data were recorded in Excel spreadsheets and analyzed with the R v.3.4.2 software.

Results: 299 children were enrolled in the study. Of these, 58 % (173) were female with an average age of 10.6 (± 2.5) years. 79.9 % came from Asunción and lived with an average of 5.1 (± 1.8) inhabitants at home. The presence of SA was detected in 30.8 % (92/299) of the children. 63 % of children reported some risk factor for colonization by SA. We found that a history of a previous disease OR = 1.92 (95 % CI 0.88-4.28), the use of previous antibiotics OR = 1.51 (95 % CI 0.89-2.55), cohabitation with pets OR = 1.42 (95 % CI 0.81-2.50) and chronic treatments OR = 1.20 (95 % CI 0.55-2.61) were the variables associated with an increased risk for colonization by SA.

Conclusion: In the present study it was found that 30.8 % of the children enrolled in the study were colonized by SA and that factors associated with an increased risk of colonization were a history of a previous disease, the use of antibiotics, coexistence with pets and chronic treatments.

Key words: Antibiotics, colonization, healthy children, nasal portation, *Staphylococcus aureus*, sensitivity.

Texto completo: [ver](#)

Arch Pediatr Urug. 2017; 88(1):12-18

Muerte inesperada del lactante. Análisis de 591 casos

Sudden infant death. 591 cases analysis

Carmen Gutiérrez, Angeles Rodríguez, Pilar Beltramo, Virginia Kanopa, Sylvia Palenzuela, Rubén García, Cristina Scavonne, María Albini e Ivonne Rubio

RESUMEN

Antecedentes: la muerte inesperada del lactante (MIL) sin asistencia, ya sea en domicilio o a su arribo al hospital conlleva a un impedimento en la firma del certificado de defunción y al necesario peritaje forense a los efectos de descartar las causas no naturales. Conocer la causa de muerte es de suma importancia no sólo para las autoridades sanitarias sino para los Pediatras a efectos de actuar sobre los factores implicados.

Objetivos: el objetivo de esta revisión es analizar las patologías encontradas y las circunstancias que rodearon a la muerte en los casos MIL, a los efectos de identificar factores de riesgo.

Métodos: se incluyeron en este estudio 591 menores de un año fallecidos en forma súbita e inesperada, en domicilio o a su arribo a un centro asistencial, ingresados al Programa MIL, entre octubre de 1998 y diciembre de 2015, con intervalo libre 2002-2006. No todos los fallecidos en dicho período en iguales circunstancias fueron enviados para su estudio. Se reunió historia clínica, circunstancias de la muerte y la familia fue entrevistada. Los casos fueron analizados por el grupo interdisciplinario. Se clasificó como: Muerte Explicable cuando se encuentra una causa y Muerte Indeterminada cuando no se encuentra una causa. Estas últimas están constituidas por Síndrome de Muerte Súbita del Lactante (SMSL) y las Zonas Grises (ZG). Se agruparon como ZG aquellos casos en los que no había una causa que con certeza explicara la muerte, pero había factores predisponentes que pudieron causarla o favorecerla. Estas ZG fueron distribuidas en 6 categorías. Para clasificar como SMSL el grupo exige la ausencia de colecho, de decúbito prono, de almohada y de otros entornos factibles de causar sofocación.

Resultados: se estudiaron 591 casos. Se identificó una causa de muerte en 339 casos (57.4 %). En 252 la muerte fue indeterminada (42.6 %). Se encontró infección respiratoria en 29 % de los casos (50 % de las muertes explicables); anomalía cardíaca en 15 %; diarrea con deshidratación en 4.5 %; sofocación accidental en 3 %; se identificó una causa violenta en 1.5 %. Hubo variación entre los dos períodos (1998-2001 y 2007-2015). De los casos indeterminados, 242 correspondieron ZG y 10 a SMSL. En 91 % de las ZG menores de 4 meses de edad que tienen el dato evaluable, hubo un entorno de sueño inseguro. El colecho se observó en 72 %, principalmente múltiple o asociado a decúbito prono u otros factores de riesgo. En neonatos, el 81 % de las ZG evaluables, tuvo un factor de riesgo asociado a las condiciones de sueño.

Conclusiones: se identificaron patologías sobre las que es posible actuar desde la prevención (infecciones respiratorias, diagnóstico prenatal de cardiopatías). En los casos indeterminados, se identificaron factores de riesgo modificables desde el primer nivel de atención con la implementación de campañas educativas y recomendaciones sobre sueño seguro dirigidas a la comunidad.

Palabras clave: muerte súbita del lactante mortalidad infantil.

ABSTRACT

Background: sudden unexpected death in infancy (SUDI) carries an impediment to sign the death certificate. A legal autopsy is mandatory to exclude unnatural death. To know the cause of death in infancy is relevant to health authorities and paediatrics.

Objectives: to investigate the pathologies and risk factors in the cases of SUDI studied.

Methods: autopsies between October 1998 and December 2015 were analysed. There was a free interval (2002 to 2006). It does not include every case of SUDI in the local population. The clinical records were gathered, the circumstances of death investigated and the family was interviewed. The cases were discussed in a multidisciplinary team. The cases were classified as Explained Death or Undetermined. The undetermined deaths were classified either as Gray Zone (GZ) or SIDS cases. Six categories were considered in GZ. To consider a case as SIDS, a safe sleep environment is required; that means no co-sleeping, no prone sleeping and no pillows use that could eventually cause suffocation. Cases were coded as GZ when a clear cause of death was not identified, but abnormalities were found that could have predisposed or contributed to death. GZ were divided in 6 categories.

Results: 591 cases were examined. A cause of death was identified in 339 cases (57.4 %). In 252 cases, it was undetermined (42.6 %). A respiratory infection was found in 29 % of the autopsies (50 % of the explained deaths). A cardiac anomaly was found in 15 %; dehydration secondary to diarrhoea in 4.5 %; suffocation in 3 %; a violent cause was identified in 1.5 %. There were variations between both periods (1998-2001 and 2007-2015). 252 deaths remained unexplained after the autopsy (42.6 %), these were the undetermined cases. 242 were classified as Gray Zone (GZ) and 10 as SIDS cases. 91 % of the evaluable GZ cases <4 months old had an unsafe sleeping environment. Co-sleeping was observed in 72 % of the evaluable <4 month cases; it was mainly multiple or associated with prone sleeping position. In newborns, 81 % of the evaluable ZG cases had a sleep related risk factor.

Conclusions: The study improved allowed to identify pathologies amenable to intervention and prevention (respiratory infections, prenatal diagnosis of congenital heart disease). Sleep related risk factors were identified, amenable to prevention through community education programs.

Key words: sudden infant death infant mortality.

Texto completo: [ver](#)

Arch Pediatr Urug. 2017; 88(4):189-194

Modificaciones en el tratamiento de pacientes con bronquiolitis luego de la radiografía de tórax

Treatment modifications in patients with bronchiolitis after chest X-rays

Catalina Pinchak, Magdalena Schelotto, Patricia Borges, Victoria Zunino, Bruno Cuturi, Cecilia Izuibejeres, Analhi Mogni, Andrea Rodríguez, Martín Vazquez, Loreley García, Gabriel Peluffo, Miguel Estevan y Walter Pérez

RESUMEN

Introducción: las pautas nacionales vigentes sobre bronquiolitis recomiendan la realización de radiografía de tórax a todos los pacientes admitidos en áreas de internación. Estudios recientes sugieren que esta conducta tiene bajo rendimiento para diagnosticar complicaciones y determina una mayor prescripción de antibióticos.

Objetivos: analizar las características de la radiografía de tórax en pacientes con bronquiolitis que requieren hospitalización y comprobar si se modificó la conducta terapéutica a partir de la realización de la misma.

Material y métodos: estudio observacional prospectivo durante el invierno de 2015 en dos centros de asistencia pediátrica. Las radiografías fueron interpretadas por médicos clínicos y un imagenólogo siguiendo un protocolo único en forma independiente.

Resultados: se incluyeron 82 pacientes en el estudio. Se observó una escasa coincidencia entre las lecturas radiográficas del médico clínico y el médico imagenólogo. El médico clínico informó neumonía en la radiografía con mayor frecuencia que el imagenólogo (26 % vs 6 %). Se observó indicación de antibióticos por parte del MC en pacientes con radiografías informadas por el MI como típicas de bronquiolitis.

Conclusiones: la radiografía de tórax en lactantes hospitalizados por bronquiolitis fue normal o típica en un 93 %. Hubo escasa coincidencia entre el informe del médico clínico y el médico imagenólogo. Se constató una mayor prescripción de antibióticos basado en la interpretación radiográfica realizada por el médico clínico, y no confirmadas por el MI.

Palabras clave: Bronquiolitis, radiografía torácica, antibacterianos.

ABSTRACT

Introduction: current national guidelines recommend routine chest x-rays to patients admitted with bronchiolitis. Recent publications suggest that performing chest x-rays to all admitted infants results in low performance rates in the diagnosis of complications and leads to higher rates of antibiotic prescription.

Objectives: to analyze chest x-ray findings in admitted patients with bronchiolitis, and to evaluate whether x-rays findings determine modifications in medical treatment. Compare the interpretation of the x-rays between clinicians and radiologists.

Method: observational study conducted in winter 2015, in the pediatric units of two different hospitals. X-rays were independently interpreted by clinicians and by one radiologist, following a single protocol.

Results: 82 patients were included in the study. According to the radiologist, 6 % showed complications or non-consistent findings with bronchiolitis in the chest x-ray (atypical). Clinicians and radiologists interpretation of chest x-rays were barely coincident. Clinicians diagnosed pneumonia more frequently than imagenologists (26 % vs 6 %), leading to higher antibiotic prescription. Clinicians diagnosed antibiotics in x-rays informed as typical bronchiolitis by imagenologists.

Conclusions: chest x-ray in admitted infants with bronchiolitis were either normal or typical in 93 % of normal or typical findings. Clinicians' and radiologists' interpretations differed significantly. Clinicians overdiagnosed pneumonia, and thus antibiotic prescription was higher based on their x-ray interpretation.

Key words: Bronchiolitis, thoracic radiography, anti-bacterial agents.

Texto completo: [ver](#)

Revisores de los trabajos recibidos durante el año 2018

El siguiente listado incluye a los profesionales que realizaron la revisión de los trabajos enviados a *Archivos Argentinos de Pediatría*, desde el 30 de noviembre de 2017 hasta el 12 de noviembre de 2018. La dirección editorial les agradece profundamente a todos la muy importante tarea realizada y les expresa un especial reconocimiento a su dedicación y responsabilidad.

Abarca María Paz

(Hospital Italiano de Buenos Aires, CABA)

Absi Daniel

(Hospital Universitario Fundación Favaloro, CABA)

Adragna Marta

(Hospital Dr. Juan P. Garrahan, CABA)

Affranchino Pablo

(Hospital Dr. Juan P. Garrahan, CABA)

Agosta Guillermo

(Hospital Italiano de Buenos Aires, CABA)

Agüero Gonzalo

(Hospital General de Agudos Dr. Cosme Argerich, CABA)

Aguirre Viviana

(Hospital General de Agudos Dr. Cosme Argerich, CABA)

Ahumada Luis

(Hospital Misericordia, Córdoba)

Alda Ernesto

(Hospital Privado del Sur, Bahía Blanca, Buenos Aires)

Alfonsin Amalia

(Hospital Italiano de Buenos Aires, CABA)

Alonso José Luis

(Hospital Dr. Juan P. Garrahan, CABA)

Alperovich Ruth

(Hospital del Niño Jesús, San Miguel de Tucumán, Tucumán)

Altcheh Jaime

(Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez, CABA)

Álvarez Fernando

(Université de Montréal, Canadá)

Álvarez Mariana

(Hospital Dr. Juan P. Garrahan, CABA)

Amado Daniel

(Instituto de Maternidad y Ginecología Nuestra Sra. de las Mercedes, Tucumán)

Aralde Adriana

(Hospital del Niño Jesús, San Miguel de Tucumán, Tucumán)

Araujo Beatriz

(Hospital Dr. Juan P. Garrahan, CABA)

Arberas Claudia

(Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez, CABA)

Arechavala Alicia

(Hospital de Infecciosas Dr. Francisco J Muñiz, CABA)

Arias Cau Carolina

(Hospital de Niños Dr. Héctor Quintana, San Salvador de Jujuy, Jujuy)

Arias López María del Pilar

(Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez, CABA)

Armando Romina

(Hospital Italiano de Buenos Aires, CABA)

Arpi Lucrecia

(Hospital Dr. Juan P. Garrahan, CABA)

Arroyo Hugo

(Hospital Dr. Juan P. Garrahan, CABA)

Asis Elizabeth

(Hospital Materno Neonatal de Córdoba Ministro Dr. Ramón Carrillo)

Astoul Bonorino Carolina

(Hospital Universitario Austral, Pilar, Buenos Aires)

Bacciedoni Viviana

(Hospital Lagomaggiore, Mendoza)

Baetti Silvia

(Hospital Italiano de Buenos Aires, CABA)

Bakalarz Beatriz

(Comité Nacional de Familia y Salud Mental, SAP, CABA)

Balanian Nora

(Hospital Materno Infantil Ramón Sardá, CABA)

Balestracci Alejandro

(Hospital Pedro de Elizalde, CABA)

Barbero Pablo

(Centro Nacional de Genética Médica - ANLIS, CABA)

Barvosa Pablo

(Hospital Dr. Juan P. Garrahan, CABA)

Basílico Hugo

(Hospital Dr. Juan P. Garrahan, CABA)

Bay Luisa

(Hospital Dr. Juan P. Garrahan, CABA)

Bellia Munzón Patricio

(Hospital Pedro de Elizalde, CABA)

Berazategui Juan Pablo

(Hospital Universitario Austral, Pilar, Buenos Aires)

Berra Paola

(Hospital Pedro de Elizalde, CABA)

Bhatti Faizah

(University of Oklahoma Health Sciences Center, Children's Hospital, Oklahoma, USA)

Bidondo María Paz

(Hospital Dr. Juan P. Garrahan, CABA)

Boailchuk Ivana

(Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez, CABA)

Boggio Paula

(Hospital Ramos Mejía, CABA)

Bokser Vivian

(Hospital Pedro de Elizalde, CABA)

Bonetto Germán

(Sanatorio Allende, Córdoba, Argentina)

Bonifachich Elena

(Hospital de Niños "Víctor J. Vilela", Rosario, Santa Fe)

Borracci Raúl

(Clínica La Sagrada Familia, CABA)

Boscarino Gerardo

(Hospital del Niño Jesús, San Miguel de Tucumán, Tucumán)

Botta Priscila

(Hospital del Niño Jesús, San Miguel de Tucumán, Tucumán)

Bozzola Martín

(Universidad de Buenos Aires, CABA)

Brizuela Sotomayor Gustavo

(Hospital de la Madre y el Niño, La Rioja)

Bruno Miriam

(Hospital Carlos G. Durand, CABA)

Buján María Marta

(Hospital Dr. Juan P. Garrahan, CABA)

Bulgach Valeria

(Hospital Dr. Juan P. Garrahan, CABA)

Burgos Miriam

(Hospital General de Agudos Dr. Enrique Tornú, CABA)

Busaniche Julio

(Hospital Italiano de Buenos Aires, CABA)

Busi Luciano

(Hospital Zonal de Trelew Dr. Adolfo Margara, Chubut)

Cabrera Analía

(Hospital Dr. Juan P. Garrahan, CABA)

Cabrerizo Silvia

(Hospital Posadas, El Palomar, Buenos Aires)

Cacciarelli Nicolás

(Hospital Italiano de Buenos Aires, CABA)

Cafiero Pablo

(Hospital Dr. Juan P. Garrahan, CABA)

Caino Silvia

(Hospital Dr. Juan P. Garrahan, CABA)

Caletti María Gracia

(Hospital Dr. Juan P. Garrahan, CABA)

Calleja Rivero José Luis

(Universidad Central de Venezuela)

Calvari Miriam

(Hospital del Niño Jesús, Córdoba)

Cammarata-Scalis Francisco

(Universidad de Los Andes, Venezuela)

Cancellara Aldo

(Hospital Pedro de Elizalde, CABA)

Capelli Horacio

(Hospital Dr. Juan P. Garrahan, CABA)

Caram María Emilia

(Hospital del Niño Jesús, San Miguel de Tucumán, Tucumán)

Carlo Waldemar

(University of Alabama at Birmingham, EE. UU.)

Casanueva Enrique

(Hospital Universitario Austral, Pilar, Buenos Aires)

Cassella Ricardo

(Sanatorio Sagrado Corazón)

Castro Carla

(Hospital Universitario Austral, Pilar, Buenos Aires)

Cattaino Adriana

(Hospital General de Agudos Bernardino Rivadavia, CABA)

Cavagnaro Felipe

(Clínica Alemana de Santiago, Chile)

Ceballos Ana

(Comité Nacional de Infectología, SAP)

Ceriotto Mariana

(Hospital Zonal Blas L. Dubarry, Mercedes, Buenos Aires)

Cervetto José Luis

(Hospital A. Posadas, El Palomar, Buenos Aires)

Cervini Andrea

(Hospital Dr. Juan P. Garrahan, CABA)

Chain Juan José

(Hospital del Niño Jesús, San Miguel de Tucumán, Tucumán)

Chiappe Gustavo

(Hospital Francés, CABA)

Ciaccio Marta

(Hospital Dr. Juan P. Garrahan, CABA)

Cialzeta Domingo

(Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez, CABA)

Cinquegrani Karina

(Hospital El Cruce, Florencio Varela, Buenos Aires)

Ciocca Mirta

(Hospital Dr. Juan P. Garrahan, CABA)

Coarasa Alejandra

(Hospital Pedro de Elizalde, CABA)

Coccia Paula

(Hospital Italiano de Buenos Aires, CABA)

Colantonio Guillermo

(Sanatorio Finochietto, CABA)

Conti Roxana

(Hospital Materno Infantil Ramón Sardá, CABA)

Contreras Mónica

(Hospital Dr. Juan P. Garrahan, CABA)

Converso Gabriel

(Instituto Universitario del Gran Rosario, Santa Fe)

Cook Cristina

(Hospital Universitario Fundación Favaloro, CABA)

Cossio Bolaños Marco Antonio

(Universidad Católica del Maule, Talca, Chile)

Costa Mailen

(Hospital "Dr. Eduardo Castro Rendón", Neuquén)

Couceiro Cristina

(Hospital. Eva Perón (ex Castex), San Martín, Buenos Aires)

Covas María del Carmen

(Hospital Privado del Sur, Bahía Blanca, Buenos Aires)

Cribioli Carolina

(Hospital Italiano de Buenos Aires, CABA)

Cudeiro Patricia

(Hospital Pedro de Elizalde, CABA)

Cuestas Giselle

(Hospital Italiano de Buenos Aires, CABA)

D'Alessandro Virginia

(Hospital de Niños Sor María Ludovica, La Plata, Buenos Aires)

Dain Liliana

(Centro Nacional de Genética Médica - ANLIS, CABA)

De Lillo Leonardo

(Hospital Pedro de Elizalde, CABA)

de Vedia Lautaro

(Hospital de Infecciosas Dr. Francisco J. Muñoz, CABA)

De Vito Eduardo

(Instituto de Investigaciones Médicas Alfredo Lanari, CABA)

Del Pino Mariana

(Hospital Dr. Juan P. Garrahan, CABA)

Di Candia Alicia

(Hospital Municipal Boulogne, San Isidro, Buenos Aires)

Di María Angeliza*(Hospital del Niño Jesús, San Miguel de Tucumán, Tucumán)***Di Pinto Diana***(Hospital Dr. Juan P. Garrahan, CABA)***Di Santo Marisa***(Hospital Dr. Juan P. Garrahan, CABA)***Díaz Alejandro***(Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas**(CONICET) Centro Científico Tecnológico, Tandil, Buenos Aires)***Díaz Diana***(Fleni, CABA)***Díaz Mariano***(Hospital A. Posadas, El Palomar, Buenos Aires)***Díaz Saubidet Ignacio***(Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez, CABA)***Didier Cruz Anleu Israel***(Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias Dr. Ismael Cosío Villegas, México)***Díez Blanca***(Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez, CABA)***Dinerstein Alejandro***(Hospital Materno Infantil Ramón Sardá, CABA)***Dominguez Paula***(Hospital Pedro de Elizalde, CABA)***Donato Hugo***(Hospital del Niño de San Justo, Buenos Aires)***Donoso Fuentes Alejandro***(Hospital Padre Hurtado, Santiago, Chile)***Durán Pablo***(CLAP-OPS, Montevideo, Uruguay)***Durand Consuelo***(Laboratorio de Neuroquímica Dr. Néstor Chamoles, CABA)***Duro Eduardo***(Hospital Zonal de Agudos Magdalena V. de Martínez, Tigre, Buenos Aires)***Enz Paula***(Hospital Italiano de Buenos Aires, CABA)***Escobar María Eugenia***(Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez, CABA)***Espada Graciela***(Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez, CABA)***Etchegaray Adolfo***(Hospital Universitario Austral, Pilar, Buenos Aires)***Etcheverry Natalia***(Hospital de Niños Sor María Ludovica, La Plata, Buenos Aires)***Eulmesekian Pablo***(Hospital Italiano de Buenos Aires, CABA)***Ezquer Mauricio***(Hospital del Niño Jesús, San Miguel de Tucumán, Tucumán)***Fabres Jorge***(Pontificia Universidad Católica de Chile)***Fagalde Guillermo***(Hospital del Niño Jesús, San Miguel de Tucumán, Tucumán)***Falaschi Andrea***(Hospital Pediátrico Dr. Humberto Notti. Guaymallén, Mendoza)***Falciglia Graciela***(University of Cincinnati, EE. UU.)***Falú Ricardo***(Hospital del Niño Jesús, San Miguel de Tucumán, Tucumán)***Fano Virginia***(Hospital Dr. Juan P. Garrahan, CABA)***Fayad Alicia***(Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez, CABA)***Fernández Adriana***(Hospital de Niños Sor María Ludovica, La Plata, Buenos Aires)***Fernández Gallardo María Angélica***(Universidad de Chile, Santiago, Chile)***Fernández Rego Francisco***(Universidad de Murcia, España)***Ferraris Verónica***(Hospital Italiano de Buenos Aires, CABA)***Ferreya Gloria***(Instituto de Maternidad y Ginecología Nuestra Sra. de las Mercedes, Tucumán)***Ferrucci Gladys***(Hospital Gral. De Agudos Dr. A. Zubizarreta, CABA)***Figueroa Turienzo Juan Manuel***(Hospital de Clínicas, CABA)***Finkelstein Juliana***(Ministerio de Salud de la Nación, CABA)***Finkielstain Gabriela***(Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez, CABA)***Fortini Sebastian***(Hospital del Niño Jesús, San Miguel de Tucumán, Tucumán)***Frontera Daniel***(Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez, CABA)***Furnes Raquel***(Hospital Privado Universitario de Córdoba)***Gagnetten Juan***(Hospital Centrángolo, Florida, Buenos Aires)***Galletti María Fernanda***(Hospital Italiano de Buenos Aires, CABA)***Galli Eduardo***(Hospital Italiano de Buenos Aires, CABA)***Gallo Juan***(Hospital Universitario Austral, Pilar, Buenos Aires)***Galván Eugenia***(Hospital Dr. Juan P. Garrahan, CABA)***García de Dávila María Teresa***(Hospital Británico de Buenos Aires, CABA)***García Guerra Gonzalo***(Universidad de Alberta, Canadá)***García Lombardi Mercedes***(Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez, CABA)***García Roig Cristian***(Sanatorio Mater Dei, CABA)***Garrido Patricia***(Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez, CABA)***Ghezzi Lidia***(Hospital Italiano de Buenos Aires, CABA)***Giachetti Ana***(Hospital Italiano de Buenos Aires, CABA)***Giannasi Sergio***(Hospital Italiano de Buenos Aires, CABA)***Giglio Norberto***(Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez, CABA)*

Giménez María Isabel

(Hospital Italiano de Buenos Aires, CABA)

Gioseffi María Laura

(Hospital Italiano de Buenos Aires, CABA)

Giubergia Verónica

(Hospital Dr. Juan P. Garrahan, CABA)

Gollu Golhur

(Ankara University Medical Faculty, Ankara, Turquía)

Golombek Sergio

(Regional Neonatal Center-Maria Fareri Children's Hospital, EE. UU.)

Gómez Campo Rossana

(Universidad Autónoma de Chile, Santiago, Chile)

Gómez López Pablo

(Hospital del Niño Jesús, San Miguel de Tucumán, Tucumán)

González Norma

(Hospital Pedro de Elizalde, CABA)

González María Aurelia

(Hospital Materno Infantil Ramón Sardá, CABA)

González Fernando

(Hospital Dr. Juan P. Garrahan, CABA)

González Ayala Silvia

(Hospital de Niños Sor María Ludovica, La Plata, Buenos Aires)

González Negri María Rosa

(Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez, CABA)

González Rabelino Gabriel

(Centro Hospitalario Pereira Rossel, Montevideo, Uruguay)

Gotthelf Susana

(Centro Nacional de Investigaciones Nutricionales;
Administración Nacional de Laboratorios e Institutos de Salud
(ANLIS). Salta, Argentina)

Goyeneche Rodolfo

(Hospital Dr. Juan P. Garrahan, CABA)

Grandi Carlos

(Hospital Materno Infantil Ramón Sardá, CABA)

Grañana Nora

(Hospital Universitario Austral, Pilar, Buenos Aires)

Gregorio Gabriela

(Hospital Posadas, El Palomar, Buenos Aires)

Grenoville Mario

(Hospital Dr. Juan P. Garrahan, CABA)

Groisman Boris

(Centro Nacional de Genética Médica - ANLIS, CABA)

Guelbert Norberto

(Hospital de Niños de la Santísima Trinidad, Córdoba)

Guemureman Silvia

(Facultad de Ciencias Sociales, UBA, CABA)

Guzman Luciana

(Hospital de Niños Sor María Ludovica, La Plata, Buenos Aires)

Halac Eduardo[†]

(Universidad Nacional de Córdoba, Córdoba)

Hammermüller Erica

(Hospital Dr. Juan P. Garrahan, CABA)

Hassam Amal

(Hospital Humberto Notti, Mendoza)

Heinen Fernando

(Hospital Alemán, CABA)

Herrera Jorge

(Hospital Cetrángolo, Florida, Buenos Aires)

Hilal Martin

(Hospital del Niño Jesús, San Miguel de Tucumán, Tucumán)

Intruvini Silvia

(Centro de Rehabilitación Infantil cetna (CRI-cetna) Fleni, CABA)

Iolster Tomás

(Hospital Universitario Austral, Pilar, Buenos Aires)

Irurzun Inés

(Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez, CABA)

Jenik Alejandro

(Hospital Italiano de Buenos Aires, CABA)

Juarez Rendón Karina

(Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología, México)

Juchli Mariana

(Hospital Pedro de Elizalde, CABA)

Justich Pablo

(Hospital La Vega, Murcia, España)

Katz Mónica

(Universidad Favaloro, CABA)

Kestelman Pedro

(Hospital Dr. Juan P. Garrahan, CABA)

Kleppe Soledad

(Hospital Italiano de Buenos Aires, CABA)

Kohn Loncarica Guillermo

(Hospital Dr. Juan P. Garrahan, CABA)

Konikoff Laura

(Hospital Italiano de Buenos Aires, CABA)

Larcade Ramón

(Sanatorio Anchorena, CABA)

Larralde de Luna Margarita

(Hospital Alemán, CABA)

Latorre Román Pablo

(Universidad de Jaén, España)

Le Roy Olivos Catalina

(Universidad Católica de Chile)

Legarreta Carlos

(Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez, CABA)

Legname Marcelo

(Hospital del Niño Jesús, San Miguel de Tucumán, Tucumán)

Lejarraga Horacio

(Hospital Dr. Juan P. Garrahan, CABA)

Lev Débora

(Ministerio de Salud y Desarrollo Social de la Nación, CABA)

Lezama Elecharri Carol

(Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez, CABA)

Libster Romina

(Fundación Infant, CABA)

Liern José

(Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez, CABA)

Lima Liliana

(Hospital Pediátrico Dr. Humberto Notti, Guaymallén, Mendoza)

Llapur Conrado

(Hospital del Niño Jesús, San Miguel de Tucumán, Tucumán)

Llera Julián

(Hospital Italiano de Buenos Aires, CABA)

Lonegro Leopoldo

(Hospital Pedro de Elizalde, CABA)

López Eduardo

(Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez, CABA)

López Paula

(Hospital Dr. Juan P. Garrahan, CABA)

López Luro Juan José

(Hospital Provincial Neuquén Dr. Castro Rendon, Neuquén)

López Mañan Julio

(Instituto de Maternidad y Ginecología Nuestra Sra. de las Mercedes, Tucumán)

López-Muñoz Eunice

(Instituto Mexicano del Seguro Social, México)

Luarte Martínez Soledad

(Universidad de Concepción, Chile)

Lucero María Belén

(Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez, CABA)

Luedicke Nora

(Ministerio de Salud de la Nación, CABA)

Lupo Ernesto

(Hospital Italiano de Buenos Aires, CABA)

Maffey Alberto

(Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez, CABA)

Mangialavori Guadalupe

(Ministerio de Salud de la Nación, CABA)

Manjarin Mercedes

(Hospital Pedro de Elizalde, CABA)

Mansilla Celeste

(Hospital Dr. Juan P. Garrahan, CABA)

Marciano Beatriz

(Hospital Dr. Juan P. Garrahan, CABA)

Marcó del Pont José

(Hospital Italiano de Buenos Aires, CABA)

Mariño Andrea

(Hospital Municipal de Agudos Dr. Leónidas Lucero, Bahía Blanca, Buenos Aires)

Mariotti Carlos

(Hospital del Niño Jesús, San Miguel de Tucumán, Tucumán)

Martin Silvia

(Clínica Universitaria Reina Fabiola, Córdoba)

Martin de Carpi Javier

(Hospital Sant Joan de Déu, Barcelona, España)

Martínez Luis Marcelo

(Fundación Hospitalaria, CABA)

Martínez Ferro Marcelo

(Fundación Hospitalaria, CABA)

Martínez Plaza Adoración

(Medicalpur, Granada, España)

Martínez Torres Javier

(Universidad de Pamplona, Norte de Santander, Colombia)

Martinito Roxana

(Hospital Dr. Juan P. Garrahan, CABA)

Marzo Silvia

(Universidad Nacional de La Matanza, Buenos Aires)

Mazas Cecilia

(Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez, CABA)

Melonari Pablo

(Hospital Pediátrico Dr. Humberto Notti, Guaymallén, Mendoza)

Méndez González Ignacio

(Instituto de Desarrollo e Investigaciones Pediátricas (IDIP))

Meritano Javier

(Hospital Materno Infantil Ramón Sardá, CABA)

Miscione Horacio

(Hospital Dr. Juan P. Garrahan, CABA)

Mistchenko Alicia

(Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez, CABA)

Molledo José

(Fleni, CABA)

Monges Soledad

(Hospital Dr. Juan P. Garrahan, CABA)

Montanari Daniela

(Hospital del Niño Jesús, San Miguel de Tucumán, Tucumán)

Monteoliva Guillermo

(Hospital Italiano de Buenos Aires, CABA)

Monteverde Marta

(Hospital Dr. Juan P. Garrahan, CABA)

Monteverde Ezequiel

(Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez, CABA)

Mora Mabel

(Hospital Materno Infantil de San Isidro, Buenos Aires)

Moreno Guillermo

(Hospital Dr. Juan P. Garrahan, CABA)

Moreno Laura

(Hospital de Niños Santísima Trinidad, Córdoba)

Musso Carlos

(Hospital Italiano de Buenos Aires, CABA)

Nacul Josefina

(Sanatorio Modelo, San Miguel de Tucumán, Tucumán)

Naveda Romero Omar

(Hospital Universitario de Pediatría Dr. Agustín Zubillaga, Venezuela)

Nieva Ana

(Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez, CABA)

Oleastro Matías

(Hospital Dr. Juan P. Garrahan, CABA)

Oliva Peña Yolanda

(Universidad Autónoma de Yucatán, México)

Olivero Lorenzo

(CEDIC, Bahía Blanca, Buenos Aires)

Orden Alicia

(CONICET)

Oreiro Vilma

(Hospital Posadas, El Palomar, Buenos Aires)

Orio Mónica

(Diagnóstico Maipú, CABA)

Ormaechea María Edurne

(Hospital Italiano de Buenos Aires, CABA)

Orsi Marina

(Hospital Italiano de Buenos Aires, CABA)

Otaño Lucas

(Hospital Italiano de Buenos Aires, CABA)

Ozuna Blanca

(Hospital Dr. Juan P. Garrahan, CABA)

Pace Rosa

(Hospital Italiano de Buenos Aires, CABA)

Pachajoa Harry

(Universidad Icesi, Cali, Colombia)

Pacheco Tafi

(Hospital Público Materno Infantil, Salta)

Palacios Wolf Pablo

(Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez, CABA)

Palladino Claudia

(Directora provincial Materno infantil, Catamarca)

Panattieri Nestor

(Hospital Universitario Austral, Pilar, Buenos Aires)

Pappolla Rosa

(Hospital Gral. de Agudos Dr. José M. Penna, CABA)

Parisi Claudio

(Hospital Italiano de Buenos Aires, CABA)

Pasarin Silvina

(Hospital Donación Francisco Santojanni, CABA)

Pasqualini Diana

(Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez, CABA)

Pennella Carla

(Hospital Dr. Juan P. Garrahan, CABA)

Pereyro Silvia

(Hospital de Niños de la Santísima Trinidad, Córdoba)

Pérez Gastón

(Hospital Materno Infantil Ramón Sardá, CABA)

Pérez Adriana

(Hospital Italiano de Buenos Aires, CABA)

Pérez Aytes Antonio

(Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Valencia, España)

Pérez Marc Gonzalo

(Hospital Francés, CABA)

Petersen Mario

(Institute on Development & Disability, Oregon, EE. UU.)

Petracca Pablo

(Hospital Universitario Austral, Pilar, Buenos Aires)

Picon Armando

(Hospital Posadas, El Palomar, Buenos Aires)

Plager Mauricio

(Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez, CABA)

Pochetti Juliana

(Comité de Medicina del Deporte Infante Juvenil, SAP)

Ponce Corina

(Hospital Dr. Juan P. Garrahan, CABA)

Ponczosznik Mario Daniel

(Universidad de Buenos Aires, CABA)

Pott Godoy María Clara

(Hospital Pediátrico Dr. Humberto Notti, Guaymallén, Mendoza)

Prado Atlagic Francisco

(Universidad de Chile, Santiago, Chile)

Prieto Díaz Ignacio

(Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez, CABA)

Pujol Buch Cristina

(Sanatorio Mater Dei, CABA)

Quadrizzi Giancarlo

(Sociedad Argentina de Salud Integral en la Adolescencia, CABA)

Questa Horacio

(Hospital Dr. Juan P. Garrahan, CABA)

Ramos Olga

(Hospital Pedro de Elizalde, CABA)

Renteria Fernando

(Hospital de Niños Sor María Ludovica, La Plata, Buenos Aires)

Repetto Horacio

(Hospital Posadas, El Palomar, Buenos Aires)

Rey Ares Lucila

(Instituto de efectividad clínica y sanitaria, CABA)

Reyna Mónica

(Comité de Educación Médica, SAP)

Rino Pedro

(Hospital Dr. Juan P. Garrahan, CABA)

Rocca Ana

(Hospital Dr. Juan P. Garrahan, CABA)

Rocca Rivarola Manuel

(Hospital Universitario Austral, Pilar, Buenos Aires)

Rodriguez Diana

(Hospital Italiano de Buenos Aires, CABA)

Rodríguez Hugo

(Hospital Dr. Juan P. Garrahan, CABA)

Rodríguez Luis Ignacio

(Centro Infantil del Riñón SRL, San Miguel de Tucumán)

Rodríguez Celin Maria de las Mercedes

(Hospital Dr. Juan P. Garrahan, CABA)

Rodríguez Núñez Iván

(Universidad San Sebastián, Concepción, Chile)

Rodriguez Revenga Bodi Laia

(Hospital Clínic, Barcelona, España)

Romano Graciela

(Hospital Dr. Juan P. Garrahan, CABA)

Romo Miriam

(Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez, CABA)

Rosanova María Teresa

(Hospital Dr. Juan P. Garrahan, CABA)

Rose Adriana

(Hospital Dr. Juan P. Garrahan, CABA)

Rosental Carlos

(Hospital Dr. Juan P. Garrahan, CABA)

Rossi Norma

(Hospital Privado, Córdoba)

Rosso Diego

(Hospital Pedro de Elizalde, CABA)

Roussos Adriana

(Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez, CABA)

Rowensztein Hernán

(Hospital Dr. Juan P. Garrahan, CABA)

Ruiz Javier

(Hospital Dr. Juan P. Garrahan, CABA)

Ruiz Ana Lía

(Universidad de Buenos Aires, CABA)

Russo Ricardo

(Hospital Dr. Juan P. Garrahan, CABA)

Ruvinsky Silvina

(Hospital Dr. Juan P. Garrahan, CABA)

Saa Gladys

(Hospital Universitario Fundación Favaloro, CABA)

Salas Gisela

(Hospital Dr. Juan P. Garrahan, CABA)

Salim Maximiliano

(Hospital Dr. Juan P. Garrahan, CABA)

Santos Silvia

(Hospital Dr. Juan P. Garrahan, CABA)

Saranz Ricardo

(Universidad Católica de Córdoba, Córdoba)

Satragno Daniela

(Fundasamin, CABA)

Scatolini Laura

(Hospital Dr. Juan P. Garrahan, CABA)

Schapira Iris

(Hospital Materno Infantil Ramón Sardá, CABA)

Schubaroff Pablo

(Fleni, CABA)

Sciuccati Gabriela

(Hospital Dr. Juan P. Garrahan, CABA)

Selandari Jorge

(Hospital Dr. Juan P. Garrahan, CABA)

Setton Débora

(Hospital Italiano de Buenos Aires, CABA)

Sibbald Andrés

(Hospital Británico de Buenos Aires, CABA)

Silvagni María Lorena

(Hospital Dr. Abel Zubizarreta, CABA)

Simsolo Rosa

(Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez, CABA)

Smith Silvina

(Hospital Pedro de Elizalde, CABA)

Socolovsky Susana

(Asociación Argentina de Tecnólogos de Alimentos, CABA)

Stepansky Nuria

(Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez, CABA)

Suárez Ángela

(Hospital de Niños Sor María Ludovica, La Plata, Buenos Aires)

Sueiro Jorge

(Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez, CABA)

Szlagó Marina

(Hospital Italiano de Buenos Aires, CABA)

Tahuil Natalia

(Hospital del Niño Jesús, San Miguel de Tucumán, Tucumán)

Tarres María Cristina

(Universidad Rosario, Santa Fe)

Teper Alejandro

(Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez, CABA)

Tineo Silvia

(Facultad de Odontología de la Universidad Nacional de Tucumán)

Toledo Ismael

(Hospital Pedro de Elizalde, CABA)

Tonietti Miriam

(Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez, CABA)

Torres Fernando

(Hospital Pedro de Elizalde, CABA)

Torres Silvio

(Hospital Universitario Austral, Pilar, Buenos Aires)

Travaglianti Mónica

(Hospital Dr. Juan P. Garrahan, CABA)

Trentacoste Luis

(Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez, CABA)

Trentadue Julio

(Hospital Universitario Fundación Favaloro, CABA)

Urrestarazu Paula

(Hospital Español, CABA)

Urrutia Luis

(Hospital Dr. Juan P. Garrahan, CABA)

Valbuena Sebastián

(Hospital El Cruce, Florencio Varela, Buenos Aires)

Valdivieso Adriano

(Hospital Materno Infantil del Este Eva Perón, Tucumán)

Varela Teresa

(Ministerio de Salud de la Nación, CABA)

Varon Redondo Juan José

(Swiss Medical Medicina Privada, CABA)

Vericat Agustina

(Hospital de Niños Sor María Ludovica, La Plata, Buenos Aires)

Vidaurreta Santiago

(Hospital Universitario CEMIC, CABA)

Vigil Giménez Laura

(Hospital de Sabadell Corporació Sanitària Parc Taulí, Barcelona, España)

Villa Alejandra

(Hospital Dr. Juan P. Garrahan, CABA)

Viola Bettina

(Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez, CABA)

Voyer Luis

(Hospital Pedro de Elizalde, CABA)

Waisburg Héctor

(Hospital Dr. Juan P. Garrahan, CABA)

Waisman Mónica

(Hospital Materno Infantil Ramón Sardá, CABA)

Waisman Ingrid

(Neoclínica, Río Cuarto, Córdoba)

Zenteno Daniel

(Universidad de Concepción, Chile)

Colaboradores de la sección *Artículos seleccionados* del año 2018

Los Editores de *Archivos Argentinos de Pediatría* expresamos nuestro agradecimiento a aquellos profesionales que colaboraron con sus comentarios publicados durante el año 2018 y hacen posible la presencia de esta sección.

Armeno Marisa

Giglio Norberto Damián

Rodríguez Susana

Grenoville Mario

Boglione Mariano

Selandari Jorge

Jáuregui Leyes Patricia Leonor

Solans Andrea

Ceriani Cernadas José María

Colom Alejandro J.

Menazzi Sebastián

Teijeiro Álvaro

Morello Paola

Ferrario Claudia

Moreno Laura Beatriz

Vain Néstor

Ferraro Mabel

Mouesca Juan Pablo

Voyer Luis

Ferreira Juan Pablo

Panattieri Néstor D.

Waisman Ingrid

Pasqualini Titania

Pochetti Juliana M.R.

Composición nutricional del desayuno del Programa Qali Warma, brindado a niños peruanos

Sr. Editor:

El Programa de ayuda alimentaria Qali Warma, brindado por el Estado Peruano, tiene como objetivo promover mejores hábitos de alimentación saludable hacia sus usuarios, mediante la entrega de un desayuno a los niños de nivel inicial y primaria, de distintos grupos de edades, que pertenecen a los quintiles de pobreza más bajos.¹ De este modo, busca cubrir parte de las necesidades energéticas del menor, para que este pueda tener un desarrollo físico y mental adecuado, además de asegurar su asistencia y permanecía en el centro educativo. En general, los desayunos están compuestos por un bebible industrializado, como lo son la leche enriquecida sabor natural o fresa, leche con cereales y leche fermentada de fresa; además de tener también un componente sólido, que puede consistir en un pan de cereales andinos con pasas, un pan con mantequilla, un huevo, o una galleta de quinua.

El propósito de esta carta fue cuantificar la cantidad de energía, proteínas, grasas totales, grasas saturadas y sodio, que consumen los estudiantes de tres años de edad de nivel inicial, que pertenecen a una Institución Educativa peruana, durante los 5 días de la semana. Se recolectaron los distintos alimentos provenientes del programa Qali Warma, que se consumieron durante el desayuno de cada día; posteriormente, se cuantificó la cantidad de los macro y micronutrientes ya mencionados, usando las tablas de información nutricional de las etiquetas, y la Tabla de Composición de Alimentos del Instituto de Nutrición de Centroamérica y Panamá (INCAP).

Según la Asociación Española de Pediatría² el desayuno debe cubrir el 25 % del requerimiento energético total, en una dieta basada en 1500 Kcal diarias, según la edad de los niños, por lo tanto, la cantidad mínima de energía que debe cubrir el desayuno, es 375 Kcal. A su vez, de acuerdo a las recomendaciones de la Organización Mundial de la Salud (OMS), se debe cubrir 4,75 g de

proteína en este tiempo de comida,³ mientras que el contenido de sodio, no debe exceder los 375 mg.⁴ Por otro lado, se debe cubrir también en el desayuno, 12,5 g de grasa total, y 3,3 g de grasa saturada, según la FAO.⁵

Los resultados indicaron que el contenido de energía, grasas totales y sodio, cubrían el requerimiento del desayuno, y no excedían el porcentaje óptimo de adecuación (90-110 %), el cual se calculó mediante la relación: Ingesta diaria de un nutriente / Ingesta dietética recomendada del nutriente (IDR) x 100. Mientras que las grasas saturadas y las proteínas, excedieron la adecuación nutricional, indicando que sobrepasan excesivamente los requerimientos diarios. El detalle de la cobertura de los macro y micronutrientes puede verse en la *Tabla 1*.

Estos resultados podrían presentar las siguientes limitaciones: 1) Algunos alimentos que conformaban el desayuno Qali Warma, contaban con un empaque, más no con una tabla de información nutricional, como lo son el pan y el huevo; por lo tanto, el contenido de los macro y micronutrientes de estos alimentos, se obtuvieron a partir de la tabla INCAP. 2) No se tomó en cuenta otros tipos de alimentos no provistos por la Institución Educativa Inicial (IEI) y que algunos pueden añadir al desayuno. 3) En algunos casos, los niños pueden consumir menos o mayor cantidad de las raciones que se les brinda en el nido. Sin embargo, a pesar de la posible subestimación de las cantidades ingeridas, los resultados obtenidos demuestran un consumo mayor al recomendado en cuanto a proteínas y grasas saturadas.

Dado que el consumo de proteínas está asociado al desarrollo físico del menor, se justificaría el exceso de este nutriente en el desayuno brindado por el programa, ya que los niños pertenecientes a los quintiles de pobreza más bajos, muchas veces no logran cubrir el total de su requerimiento de proteínas al día, incluyendo las comidas de almuerzo y cena, las cuales se consumen en el hogar. Por lo tanto, el Programa Qali Warma estaría cubriendo gran

TABLA 1. Composición de macro y micronutrientes del desayuno Qali Warma

	Energía (Kcal)	Proteínas (g)	Grasas totales (g)	Grasas saturadas (g)	Sodio (mg)
Requerimientos del desayuno (25 % del RET)	375	4,8	12,5	3,3	375,0
Promedio por día	302	13,4	12,7	5,7	300,7
Adecuación (%)	80,6	281,5	101,9	173,6	80,2

parte de los requerimientos de proteína al día, para asegurar un correcto desarrollo. Por otro lado, el exceso de grasa saturada podría generar riesgo de sobrepeso y obesidad en el niño, de este modo se recomienda disminuir la cantidad de este tipo de grasa en los alimentos propuestos por el programa, o de lo contrario, reemplazar la grasa saturada por grasas más saludables, como lo son las monoinsaturadas y poliinsaturadas.

Estud. Vanessa Orrego-Bustios,
Estud. Pierina Vidal-del Carpio
 Universidad Peruana de Ciencias Aplicadas.
 Facultad de Ciencias de la Salud.
 Carrera de Nutrición y Dietética. Lima, Perú.
 U201221693@upc.edu.pe

Referencias

1. Instituto Nacional de Estadística e Informática. Perú: Encuesta Demográfica y de Salud Familiar 2016 - Nacional y Regional. Lima: INEI; 2017. [Consulta: 20 de noviembre de 2018]. Disponible en: https://www.inei.gob.pe/media/MenuRecursivo/publicaciones_digitales/Est/Lib1433/index.html
2. Polanco Allué I. Alimentación del niño en edad preescolar y escolar. *An Pediatr, Monogr.* 2005;3(1):54-63.
3. Organización Mundial de la Salud. Necesidades de energía y de proteínas. Madrid: ONU; 1985. [Consulta: 20 de noviembre de 2018]. Disponible en: http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/40157/WHO_TRS_724_%28part1%29_spa.pdf?sequence=1&isAllowed=y
4. Organización Mundial de la Salud. Reducir la ingesta de sodio para controlar la tensión arterial en los niños. [Consulta: 20 de noviembre de 2018]. Disponible en: https://www.who.int/elena/titles/sodium_bp_children/es/
5. Organización de las Naciones Unidas para la Alimentación y la Agricultura. Grasas y ácidos grasos en nutrición humana. Consulta de expertos. Granada: FAO - FINUT; 2012. [Consulta: 20 de noviembre de 2018]. Disponible en: <http://www.fao.org/docrep/017/i1953s/i1953s.pdf>

Consenso sobre el traslado de niños críticamente enfermos

Consensus on transport of critically ill children

Comité Nacional de Emergencias y Cuidados Críticos

RESUMEN

El mayor desarrollo y la creación de nuevas unidades de terapia intensiva pediátrica en los últimos años obligan a revisar la estructuración adecuada de los cuidados correspondientes entre la reanimación inicial del paciente grave y la atención por especialistas en ámbitos de alta complejidad.

El proceso de transporte debe ofrecer al paciente grave un estándar de cuidado similar al que se le ofrece en dicha Unidad. Este se logra con un equipo entrenado en el transporte pediátrico y con capacidad de proveer cuidados críticos. La decisión de transportar a un paciente dentro del mismo hospital o a otra institución se basa en la evaluación de los potenciales beneficios sopesados contra potenciales riesgos, ya que existe un incremento de la morbilidad y la mortalidad durante el transporte.

Las recomendaciones que se presentan en este documento tienen el objetivo de intentar mejorar el traslado de pacientes críticos en nuestro país.

Palabras clave: transportes, pediatría, cuidados críticos, transferencia de pacientes.

ABSTRACT

The greater development and creation of new Pediatric Intensive Care Units in recent years requires us to review the appropriate structure of the corresponding care between the initial resuscitation of the critical pediatric patient and care by specialists in highly complex areas. The transportation process must offer the critical pediatric patient a standard of care similar to that offered in said Unit. This standard is achieved with a team trained in pediatric transport and with the capacity to provide critical care. The decision to transport a patient within the same hospital or to another institution is based on the evaluation of the potential benefits weighed against potential risks, since there is an increase in morbidity and mortality during transport. The recommendations presented in this document are intended to try to improve the transfer of critical patients in our country.

Key words: transportation, pediatric, critical care, patient transfer.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2019.S1>

Cómo citar: Comité Nacional de Emergencias y Cuidados Críticos. Consenso sobre el traslado de niños críticamente enfermos. *Arch Argent Pediatr* 2019;117 Supl 1:S1-S23.

Reacciones alérgicas a betalactámicos en pediatría: recomendaciones para su diagnóstico y tratamiento

Allergic Reactions to Betalactams in Pediatrics: Recommendations for diagnosis and treatment

Comité Nacional de Alergia

RESUMEN

Las reacciones alérgicas a antibióticos betalactámicos son eventos adversos no explicables por su acción farmacológica, sino mediados por un mecanismo inmunológico.

Son la causa más frecuente de alergia a los fármacos en el mundo. Incluyen penicilinas, cefalosporinas, carbapenems, monobactámicos, cefems (moxalactam, cefoxitina) y ácido clavulánico. Pueden producir reacciones alérgicas inmediatas, aceleradas o tardías. Su metodología diagnóstica es compleja y se realiza por etapas bien definidas. Es muy importante su diagnóstico oportuno, debido al riesgo que implican y a los costos asociados, que demandan el uso alternativo de otros antibióticos que los reemplacen.

Palabras clave: hipersensibilidad a las drogas, beta-lactámicos, penicilina G, ampicilina, anafilaxia.

ABSTRACT

The Allergic Reactions to Betalactam Antibiotics are adverse events that cannot be explained by their pharmacological action, but mediated by an immunological mechanism. They are the most frequent cause of drug allergy in the world. Betalactam antibiotics include penicillins, cephalosporins, carbapenems, monobactams, cefems (moxalactam, cefoxitin), and clavulanic acid. They can produce immediate, accelerated or delayed allergic reactions. Its diagnostic methodology is complex and it is carried out by well-defined stages. Its timely diagnosis is very important due to the risk involved and the associated costs that demand the alternative use of other antibiotics that supplant them.

Key words: drug hypersensitivity, beta-lactams, penicillin G, ampicillin, anaphylaxis.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2019.S24>

Cómo citar: Comité Nacional de Alergia. Reacciones alérgicas a betalactámicos en pediatría: recomendaciones para su diagnóstico y tratamiento. *Arch Argent Pediatr* 2019;117 Supl 1:S24-S36.

*Textos completos como Suplemento de Archivos Argentinos de Pediatría,
en formato electrónico, en su sitio web (véase sección "Suplementos")*