



Por un niño sano
en un mundo mejor

Archivos Argentinos de Pediatría

Publicación oficial de la Sociedad Argentina de Pediatría

ACCESO ABIERTO

ISSN 0325-0075

Editorial

Los trastornos en la salud de los médicos, un problema creciente

J. M. Ceriani Cernadas

Comentario

El pediatra en la radio o en la televisión

H. Lejarraga

Comentario editorial

Utilidad de los epónimos en medicina

C. G. Musso

Artículos originales

La homeostasis de tior/disulfuro es un indicador del estrés oxidativo en los niños críticamente enfermos con sepsis

G. Ayar, et al.

Cuestionario de enfermedad respiratoria crónica (CRQ-SAS): análisis de las propiedades psicométricas

S. Valero-Moreno, et al.

Asistencia con membrana de oxigenación extracorpórea en recuperación cardiovascular pediátrica: experiencia de un centro de Argentina

M. L. Pilán, et al.

Epidemiología de las muertes súbitas infantiles inesperadas en Argentina: tendencia secular y variación espacial

V. F. Chapur, et al.

Mortalidad infantil por malformaciones congénitas en la Ciudad Autónoma de Buenos Aires (1998-2015): Análisis espacial, temporal y relación con la condición socioeconómica

R. A. Bronberg, et al.

Eficacia y seguridad de ceftarolina fosamil en niños: revisión sistemática y metaanálisis

M. T. Rosanova, et al.

Talla baja en niños con defectos cardíacos congénitos sometidos a cirugía cardíaca

C. Le Roy, et al.

Comparación del índice de masa corporal en escolares de Catamarca establecido por técnicas antropométricas, de autoinforme y test de figuras

C. I. Rodríguez, et al.

Propiedades alimentarias y hallazgos antropométricos en los niños con estreñimiento funcional: estudio transversal

Y. Çağan Appak, et al.

Comunicación breve

Prevalencia e incidencia de discapacidad a partir del Certificado Único de Discapacidad en un hospital universitario del Área Metropolitana de Buenos Aires

C. Puga, et al.

Artículos especiales

Origen de algunos epónimos empleados en pediatría derivados de la literatura

A. Donoso F., et al.

Humanismo en medicina. El rol crucial del pediatra en el trastorno del espectro autista

N. Loyacono, et al.

Origen perinatal de enfermedades del adulto

H. Lejarraga

Carga, acceso y disparidades en enfermedad renal

D. C. Crews, et al.

Actualización

Desafío diagnóstico e importancia del abordaje clínico del trastorno del desarrollo de la coordinación

L. Barra Cabello

Presentación de casos clínicos

Educación médica

Competencias de los residentes de Atención Primaria en el manejo de los problemas prevalentes de oído, nariz y garganta

G. M. Pérez-Raffo, et al.

¿Cuál es su diagnóstico?

Localización infrecuente de un sarcoma de Ewing en pediatría

A. F. Dragovetzky, et al.

Archivos hace 75 años

Alergia tuberculosa

A. Chattás

Cartas al editor

Corrección

SUPLEMENTO 3

Subcomisiones, Comités y Grupos de Trabajo

Estudio epidemiológico de sepsis grave pediátrica en la República Argentina

R. Jabornisky, et al.

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

- 138 Los trastornos en la salud de los médicos, un problema creciente**
José M. Ceriani Cernadas

Comentario

- 140 El pediatra en la radio o en la televisión**
Horacio Lejarraga

Comentario editorial

- 142 Utilidad de los epónimos en medicina**
Carlos G. Musso

Artículos originales

- 143 La homeostasis de tiol/disulfuro es un indicador del estrés oxidativo en los niños críticamente enfermos con sepsis**
Ganime Ayar, Sanliay Sahin, Yasemin Men Atmaca, Mutlu Uysal Yazici, Salim Neselioglu y Ozcan Erel
- 149 Cuestionario de enfermedad respiratoria crónica (CRQ-SAS): análisis de las propiedades psicométricas**
Selene Valero-Moreno, Silvia Castillo-Corullón, Vicente J. Prado-Gascó, Marián Pérez-Marín e Inmaculada Montoya-Castilla
- 157 Asistencia con membrana de oxigenación extracorpórea en recuperación cardiovascular pediátrica: experiencia de un centro de Argentina**
María L. Pilán, Guillermo Moreno, Mariela Krynski, Gisela Ponce, Mercedes Montonati, Mirian Lenz, Ricardo Rodríguez, Javier Cornelis, Jorge Barreta, Ricardo Magliola, Raquel Quiroz y Pablo García Delucis
- 164 Epidemiología de las muertes súbitas infantiles inesperadas en Argentina: tendencia secular y variación espacial**
Valeria F. Chapur, Emma L. Alfaro, Rubén Bronberg y José E. Dipierri
- 171 Mortalidad infantil por malformaciones congénitas en la Ciudad Autónoma de Buenos Aires (1998-2015): Análisis espacial, temporal y relación con la condición socioeconómica**
Rubén A. Bronberg y José E. Dipierri
- e205 Eficacia y seguridad de ceftarolina fosamil en niños: revisión sistemática y metaanálisis**
M. Teresa Rosanova, Norma Sberna y Roberto Lede
- e211 Talla baja en niños con defectos cardíacos congénitos sometidos a cirugía cardíaca**
Catalina Le Roy, Guillermo Larios, Cristian Clavería y Daniel Springmüller
- e218 Comparación del índice de masa corporal en escolares de Catamarca establecido por técnicas antropométricas, de autoinforme y test de figuras**
Clarisa I. Rodríguez, Estefanía Castillo-Viera y Félix Arbinaga
- e224 Propiedades alimentarias y hallazgos antropométricos en los niños con estreñimiento funcional: estudio transversal**
Yeliz Çağan Appak, Miray Karakoyun, Tugce Koru y Maşallah Baran

Comunicación breve

- 183 Prevalencia e incidencia de discapacidad a partir del Certificado Único de Discapacidad en un hospital universitario del Área Metropolitana de Buenos Aires**
Celeste Puga, Vanina Pagotto, Diego Giunta, Jimena Vicens, Mariana Leist, Esteban Vaucheret Paz, Lucila Hornstein, Leonardo Garfi y Guillermo Agosta

Artículos especiales

- 188 Origen de algunos epónimos empleados en pediatría derivados de la literatura**
Alejandro Donoso F. y Daniela Arriagada S.
- 195 Humanismo en medicina. El rol crucial del pediatra en el trastorno del espectro autista**
Nicolás Loyacono, María L. Ferreira y Roberto Iermoli
- e232 Origen perinatal de enfermedades del adulto**
Horacio Lejarraga
- e243 Carga, acceso y disparidades en enfermedad renal**
Deidra C. Crews, Aminu K. Bello y Gamal Saadi; en representación del World Kidney Day Steering Committee

Actualización

- 199 Desafío diagnóstico e importancia del abordaje clínico del trastorno del desarrollo de la coordinación**
Liseth Barra Cabello

Presentación de casos clínicos

e252-e308

Educación médica

- e309 Competencias de los residentes de Atención Primaria en el manejo de los problemas prevalentes de oído, nariz y garganta**
Gabriela M. Pérez-Raffo, María de las N. Ganiele, María D. Arceo, Carlos M. Boccio y Eduardo Durante

¿Cuál es su diagnóstico?

- 206 Localización infrecuente de un sarcoma de Ewing en pediatría**
Ana F. Dragovetzky, Eliana Bagnara y Mariana Nastrid

Archivos hace 75 años

- e314 Alergia tuberculosa**
Alberto Chattás

Cartas al editor

e328-e332

194 Corrección

SUPLEMENTO 3

Subcomisiones, Comités y Grupos de Trabajo

- S135 Estudio epidemiológico de sepsis grave pediátrica en la República Argentina**
Roberto Jabornisky, Silvia S. Sáenz, Patricia Capocasa, Roxana Jaen, Rodolfo P. Moreno, Luis Landry, Daniel Rufach, Silvia N. Santos, Mabel Berrueta, Joseph Carcillo, Juan Carlos Vassallo y los miembros del Grupo de Investigación Clínica y Epidemiológica en Terapia Intensiva Pediátrica de la Sociedad Argentina de Pediatría (SAP)

Editorial (full text in e-version)

138 Health disorders in physicians, a growing problem

José M. Ceriani Cernadas

Comment (full text in e-version)

140 Pediatricians on the radio and television

Horacio Lejarraga

Editorial comment (full text in e-version)

142 Eponyms in medicine

Carlos G. Musso

Original articles (full text in e-version)

143 Thiol-disulphide homeostasis is an oxidative stress indicator in critically ill children with sepsis

Ganime Ayar, Sanliay Sahin, Yasemin Men Atmaca, Mutlu Uysal Yazici, Salim Neselioglu and Ozcan Erel

149 Chronic Respiratory Disease Questionnaire (CRQ-SAS): Analysis of psychometric properties

Selene Valero-Moreno, Silvia Castillo-Corullón, Vicente J. Prado-Gascó, Marián Pérez-Marín and Inmaculada Montoya-Castilla

157 Extracorporeal membrane oxygenation in pediatric cardiovascular care: Experience of a center in Argentina

María L. Pilán, Guillermo Moreno, Mariela Krynski, Gisela Ponce, Mercedes Montonati, Mirian Lenz, Ricardo Rodríguez, Javier Cornelis, Jorge Barreta, Ricardo Magliola, Raquel Quiroz and Pablo García Delucis

164 Epidemiology of sudden unexpected death in infancy in Argentina: secular trend and spatial variation

Valeria F. Chapur, Emma L. Alfaro, Rubén Bronberg and José E. Dipierri

171 Infant mortality due to congenital malformations in the Autonomous City of Buenos Aires (1998-2015): Spatial, temporal analysis and relation to the socioeconomic status

Rubén A. Bronberg and José E. Dipierri

e205 Safety and effectiveness of ceftaroline fosamil in children: a systematic review and meta-analysis

M. Teresa Rosanova, Norma Sberna and Roberto Lede

e211 Short stature among children undergoing cardiac surgery for congenital heart defects

Catalina Le Roy, Guillermo Larios, Cristian Clavería and Daniel Springmüller

e218 Comparison of body mass index among schoolgirls in Catamarca as per anthropometric, self-report and figure rating scale techniques

Clarisa I. Rodríguez, Estefanía Castillo-Viera and Félix Arbinaga

e224 Dietary properties and anthropometric findings of children with functional constipation: a cross-sectional study

Yeliz Çağan Appak, Miray Karakoyun, Tugce Koru and Maşallah Baran

Brief report (full text in e-version)

183 Prevalence and incidence of disability based on the Unique Certificate of Disability of a teaching hospital in the Metropolitan Area of Buenos Aires

Celeste Puga, Vanina Pagotto, Diego Giunta, Jimena Vicens, Mariana Leist, Esteban Vaucheret Paz, Lucila Hornstein, Leonardo Garfi and Guillermo Agosta

Special articles (full text in e-version)

188 Origin of certain eponyms used in pediatrics derived from literature

Alejandro Donoso F. and Daniela Arriagada S.

195 Humanism in medicine. The critical role of pediatricians in autism spectrum disorder

Nicolás Loyacono, María L. Ferreira and Roberto Iermoli

e232 Perinatal origin of adult diseases

Horacio Lejarraga

e243 Burden, access, and disparities in kidney disease

Deidra C. Crews, Aminu K. Bello and Gamal Saadi; for the World Kidney Day Steering Committee

Review (full text in e-version)

199 Diagnostic challenge and importance of the clinical approach of the Developmental Coordination Disorder

Liseth Barra Cabello

Case reports

e252-e308

Medical education

e309 Competencies of Primary Care residents in the management of prevalent problems of the ear, nose and throat

Gabriela M. Pérez-Raffo, María de las N. Ganiele, María D. Arceo, Carlos M. Boccio and Eduardo Durante

What is your diagnosis?

206 Uncommon location of an Ewing's sarcoma in pediatrics

Ana F. Dragovetzky, Eliana Bagnara and Mariana Nastrid

Archivos 75 years ago

e314 Tuberculous allergy

Alberto Chattás

Letters

e328-e332

194 Correction

SUPPLEMENT 3

Commissions, Committees and Working Groups

S135 Epidemiological study of pediatric severe sepsis in Argentina

Roberto Jabornisky, Silvia S. Sáenz, Patricia Capocasa, Roxana Jaen, Rodolfo P. Moreno, Luis Landry, Daniel Rufach, Silvia N. Santos, Mabel Berrueta, Joseph Carcillo, Juan Carlos Vassallo and the members of the Clinical and Epidemiological Research Group in Pediatric Intensive Care of the Sociedad Argentina de Pediatría

Los trastornos en la salud de los médicos, un problema creciente

Health disorders in physicians, a growing problem

Desde hace muchos años, la salud de los médicos mereció suma atención por las potencialmente graves implicancias, en ellos mismos y en los pacientes.

Tradicionalmente, la mayoría de la gente suponía que los médicos no se enfermaban o que era muy infrecuente, ya que estaban convencidos que ellos mismos sabían cuidarse bien, podían evitar su enfermedad, o curarse rápidamente, porque conocían la ciencia médica.

Probablemente, esas inocentes creencias se basaban en que los médicos no podían equivocarse, y por lo tanto debían estar sanos.

Nada más lejos entre esas suposiciones y la realidad, ya que los médicos padecen con alta frecuencia trastornos que los llevan a no tener una buena salud.

Informes recientes de EE. UU. señalan que hay un incremento importante en el deterioro de la salud de los médicos, principalmente, debido al aumento del agotamiento (*burnout*) en su práctica clínica. Asimismo, datos actuales señalan que alrededor de 400 médicos se suicidan anualmente en los Estados Unidos.¹

En un estudio, observaron mediante una encuesta una alta y creciente tasa de agotamiento en los médicos. De los 7000 médicos que respondieron la encuesta, el 54 % respondió que tenían al menos un síntoma de agotamiento en 2014, que comparado al 45 % de 2011, significaba cerca de un 10 % más, un aumento alarmante. Con este resultado, es probable que más de la mitad de los médicos de EE. UU, presente cierto grado de agotamiento. La escasa satisfacción con el intenso trabajo y la inadecuada remuneración, también creció en la encuesta, pero los mismos investigadores señalan que no les llamó la atención, porque ya sabían que en su conjunto, los médicos trabajan más y ganan menos.¹

En un estudio realizado en el Hospital Italiano de Buenos Aires, el 28,8 % de los residentes encuestados presentaron síntomas de agotamiento asociado a la pérdida del sentido de la vida y el no tener un proyecto de vida laboral.²

Datos de Australia y Nueva Zelanda muestran que aproximadamente uno de cada tres médicos presenta algún síntoma de agotamiento. En un análisis, observaron que la tasa de *burnout* alcanzaba más del 60 % en las prácticas de los médicos. Una evaluación del agotamiento en cirujanos de Nueva Zelanda reveló que en los factores de mayor riesgo, se destacaban las médicas mujeres que con cierta frecuencia trabajaban un

promedio mayor de 60 horas por semana.³

Recientemente, se publicó un estudio realizado por investigadores de la Universidad de Oxford, donde enviaron un cuestionario en 2014 a todos los graduados de medicina en el Reino Unido en los años 1974 y 1977. A los 3690 médicos que respondieron se les preguntó: "¿Siente usted que el trabajar como médico ha tenido algún efecto adverso en su propia salud o bienestar?". El 44 % de todos los médicos respondió "sí" y el 75 % de los que respondieron "sí" mencionaron los efectos adversos que padecieron: "estrés / intensa vida del trabajo / difícil equilibrio laboral / la carga de trabajo".⁴

Las causas del agotamiento en los médicos son complejas, en general se suele describir que se trata de una pérdida del entusiasmo en el trabajo, que lleva a una disminución progresiva de la satisfacción de ejercer la profesión en la práctica cotidiana.

Se observa más frecuentemente con el aumento de la carga de trabajo, las presiones constantes del tiempo, el escaso pago en las instituciones privadas, la inadecuada atención al paciente, las tareas burocráticas interminables, etc. Asimismo, hay un aspecto cada vez más frecuente que es la transición de los registros médicos en papel a los registros electrónicos, que sin duda, ha llevado a varios problemas en la práctica médica. El problema es que fueron diseñados para maximizar los ingresos económicos en lugar de mejorar la atención clínica, y por lo tanto se ha creado una perjudicial barrera tecnológica entre el médico y el paciente. Hace unos años, en un destacado hospital de Estados Unidos, estábamos con un colega hablando con la Jefa de la División de Neonatología y entre varias cosas, nos dijo: "*estoy muy preocupada porque los residentes están más en las computadoras que con los pacientes y sin atender a los padres de los neonatos internados*". Sin duda, este aspecto es uno de los muchos problemas y trastornos que ocurren en la atención de los pacientes, a causa del apabullante aumento de la tecnología relacionada con la medicina y los intereses económicos de las empresas que los realizan, ya que les importa mucho más el lucro que las acciones que principalmente favorezcan a los pacientes.

Entre los factores que suelen estar presentes en los médicos que presentan un agotamiento progresivo, se pueden observar varios, como ser, depresión, estrés, desapego, trastornos emocionales (tristeza, pérdida de los afectos),

abuso de sustancias medicamentosas, del alcohol y de los derivados del opio, entre otros más. El uso de medicamentos auto recetados por el médico es lo más frecuente y de mayor preocupación, ya que son más propensos que la población general a usar tranquilizantes, sedantes y estimulantes. La compra de esos productos y el de drogas ilícitas, ha ido aumentando en los médicos de varios países, pero desconocemos lo que sucede en nuestro país. Es importante que podamos conocer la frecuencia de la compra y el uso de estos productos en los médicos, tanto los mayores en la profesión como los más jóvenes, habitualmente los residentes y becarios. El poder conocer la magnitud de este problema permitiría realizar acciones y estrategias para crear programas que reduzcan los problemas en la salud de los médicos y de esa forma puedan lograr no consumir los medicamentos y sustancias inadecuadas, que sin duda los perjudican mucho y pueden llevarlos a acciones graves como el suicidio y trastornos en su salud que le impidan continuar la práctica o dejen la profesión.

Otro aspecto de suma importancia son los síntomas específicos de la salud mental de los médicos, principalmente, depresión, ansiedad y estrés postraumático crónico y asimismo, la ideación del suicidio. Los trastornos de la salud mental han ido recibiendo cada vez más atención en años recientes

En el Reino Unido, se ha encontrado que las tasas estimadas en la intención del suicidio oscila entre el 6 % en aquellos con muchos años de profesión y 23 % en los médicos más jóvenes; y se ha estimado que la frecuencia del suicidio, es entre dos a cinco veces más que en la población general.⁴

Asimismo, en una encuesta de salud mental entre médicos y estudiantes de medicina en Australia, se detectaron tasas sustancialmente más altas de los problemas de salud mental e intento de suicidio que en la población general y en otros profesionales.³ No obstante, los informes sobre la prevalencia de enfermedades mentales en los médicos son contradictorias y probablemente sean diferentes, aun entre los países desarrollados.

Entre los factores que influyen en la alteración de la salud mental en los médicos, se destaca el conflicto entre el trabajo en la práctica médica y la vida personal, que es un factor de sumo riesgo para que sucedan los diferentes trastornos que señalamos, como el agotamiento, la depresión, el estrés, la ansiedad y el suicidio.

Para tratar de mejorar y evitar estos trastornos, es imprescindible que podamos conocer adecuadamente cuales son los motivos por los cuales los médicos empeoren su salud. De esa

forma, se podrán realizar diversas acciones de prevención para tratar de reducir aquellas situaciones que perjudican la tarea de la práctica cotidiana con los pacientes. Pero, no solo debemos saber cuales son las causas, si no conocerlas lo mejor posible, para que esos datos puedan ayudar a aquellos médicos que ya tienen trastornos en su salud, a fin de que logren ir mejorando para nuevamente recuperar su actividad plena en la profesión.

Las diversas intervenciones apropiadas deben apuntar a eliminar o reducir la exposición a condiciones deficientes e inadecuadas del trabajo, ya sea por exceso de horas, el escaso pago por su ardua tarea, las extensas tareas burocráticas y por los problemas de acarrear la tecnología actual.

El apoyo disponible debe comunicarse de manera muy efectiva y alentar su aceptación, para que los colegas que no tienen trastornos en su salud sean conscientes de los impactos que los pueden perjudicar, ya que ellos también pueden afectarse.

Sin duda, una buena salud en los médicos es lo ideal para ellos, ya que de esa forma podrán cumplir con la esencial acción de la medicina, que es el cuidado de los pacientes. Gianantonio, nuestro inolvidable maestro, nos solía decir “ayudar, cuidar, consolar, siempre; curar.... a veces”. ■

Dr. José María Ceriani Cernadas
Editor

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2019.138>

Texto completo en inglés: <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2019.eng.138>

Cómo citar: Ceriani Cernadas JM. Los trastornos en la salud de los médicos, un problema creciente. *Arch Argent Pediatr* 2019;117(3):138-139.

REFERENCIAS

1. Grinspoon P. Physician burnout can affect your health. Boston: Harvard Health Publishing. Harvard Medical School; 2018 June 22. [Consulta: 22 de febrero de 2019] Disponible: <https://www.health.harvard.edu/blog/physician-burnout-can-affect-your-health-2018062214093>
2. Muñoz AM, Fossati V, Llera JG, Grande Ratti MF, Antonietti CA. ¿Cuál es la relación entre el síndrome de burnout, el sentido de la vida y el proyecto de vida laboral en los médicos residentes? Una perspectiva logoterapéutica. *Rev Hosp Ital B Aires*. 2017;38(3):96-104.
3. The Royal Australasian College of Physicians. Health of Doctors Position Statement May 2013. [Consulta: 22 de febrero de 2019] Disponible: <https://www.racp.edu.au/docs/default-source/advocacy-library/pa-pos-health-of-doctors-2013.pdf>
4. Smith F, Goldacre MJ, Lambert TW. Adverse effects on health and wellbeing of working as a doctor: views of the UK medical graduates of 1974 and 1977 surveyed in 2014. *J R Soc Med*. 2017;110(5):198-207.
5. Brooks SK, Gerada G, Chalder T. Review of literature on the mental health of doctors: Are specialist services needed? *J Ment Health*. 2011;20(2):146-56.

Health disorders in physicians, a growing problem

For many years now, the health of physicians has deserved special attention due to the potentially serious implications for themselves and their patients.

Traditionally, most people assumed that physicians seldom or never got sick because they were convinced that they knew how to take care of themselves, prevent diseases or heal rapidly considering that they knew medical science.

Such naive beliefs were probably based on the conviction that physicians could never be wrong and should therefore be healthy.

Nothing could be further from the reality, since physicians very frequently develop conditions that prevent them from enjoying good health.

Recent reports from the USA point out that the health of physicians has worsened progressively due to an increase in burnout as part of their clinical practice. Likewise, current data suggest that approximately 400 physicians commit suicide in the USA every year.¹

A study observed, through a survey, a high and increasing rate of physician burnout. Among the 7000 physicians who completed the survey, 54 % indicated that they had at least one burnout symptom in 2014, compared to 45 % in 2011, which meant approximately 10 % more –an alarming increase. Based on this result, probably more than half of physicians in the USA suffer a certain level of burnout syndrome. Dissatisfaction with the intense level of work and inadequate remunerations also showed an increase in the survey, but the same investigators also pointed out that this was not surprising because they knew that, as a whole, physicians work more and make less money.¹

A study conducted at Hospital Italiano de Buenos Aires showed that 28.8 % of surveyed medical residents had burnout symptoms associated with a loss of meaning in life and a lack of a career project.²

Data from Australia and New Zealand showed that approximately 1 in 3 physicians had a burnout symptom. It was observed, in an analysis, that the burnout rate was over 60 % among practicing physicians. An assessment of surgeon burnout in New Zealand revealed that the highest risk factors included female physicians who frequently worked an average of more than 60 hours a week.³

Recently, a study conducted by investigators from the University of Oxford included the completion of a questionnaire sent in 2014 to all the United Kingdom medical graduates of 1974 and 1977. A total of 3690 physicians agreed to complete it and answered the question “Do you feel that working as a doctor has had any adverse effects on your own health or wellbeing?” The result showed that 44 % of all physicians answered “yes.” Among these, 75 % mentioned that they suffered “stress/intense working life/difficult work-life balance/workload.”⁴

The causes of physician burnout are intricate. In general, burnout syndrome is described as a loss of enthusiasm for one’s job, leading to a progressive dissatisfaction in one’s routine professional practice.

It is more frequently observed together with an increase in workload, the continuous pressure of time, the low remunerations offered by private facilities, an inadequate patient care, the endless red tape, etc. In addition, more frequently, facilities are transitioning from paper to electronic medical records, and this has undoubtedly led to hurdles in medical practice. The problem is that these were designed to maximize income instead of improving medical care; therefore, a detrimental technological barrier has been established between physicians and patients. A few years ago, a colleague and I were in a noted hospital in the USA talking to the head of the Department of Neonatology and, among other things, she commented “*I’m really worried because residents spend more time on their computers than with their patients and they don’t even pay attention to the parents of hospitalized newborns.*” Without a doubt, this is one of the many problems and disorders occurring in the setting of patient care due to the overwhelming technological development related to medicine and the financial interests of companies making such developments because they care more about obtaining a profit than about taking actions tending to favor patients.

The common factors observed in physicians who have progressive burnout include depression, stress, detachment, emotional disorders (sadness, loss of affection), drug, alcohol and opiate abuse, among others. Self-medication is really common and very disturbing because physicians are more prone to use tranquilizers, sedatives, and

stimulants than the general population. Physicians from different countries now buy more of these and also illegal drugs, but there is no data on what occurs in Argentina. It is important to know the frequency of purchase and use of these substances among physicians, both those with many years of experience and younger ones, i.e., medical and fellow residents. The power of knowing the magnitude of this problem would allow us to take actions and implement strategies to create programs aimed at reducing the health problems of physicians and, thus, prevent them from using improper medications and drugs, which are undoubtedly very harmful to them and may lead them to serious actions, such as suicide, and health disorders that hinder their medical practice and end their career.

Another extremely important aspect is that of specific mental health symptoms, especially depression, anxiety, and chronic post-traumatic stress, in addition to suicidal ideation. Mental health disorders have been receiving even greater attention in recent years.

In the United Kingdom, the rate of suicidal attempt has been estimated at about 6 % among those with many years of experience and at 23 % among younger physicians; and the frequency of suicide is 2-5 times higher than in the general population.⁴

Likewise, a mental health survey administered to physicians and medical students in Australia observed substantially higher rates of mental health problems and suicidal attempt compared to the general population and other professions.³ However, reports on the prevalence of mental disorders among physicians are contradictory and probably varying, even among developed countries.

In relation to the factors that have an impact on mental health problems, it is worth mentioning the conflict between medical practice and personal life, which is a high risk factor for the different disorders mentioned here, such as burnout, depression, stress, anxiety, and suicide.

To improve and prevent such disorders, it is critical to have adequate knowledge on the reasons for the worsening of physicians' health. This way, different preventive actions may be taken in an attempt to reduce situations that are detrimental to everyday practice with patients.

Not only is it necessary to identify the causes, but also to understand them as best we can so that data help physicians who already have health problems to improve and regain their full medical practice.

Different appropriate interventions should aim at eliminating or reducing exposure to deficient and inadequate working conditions, either due to excessive working hours, low remunerations for their hard work, extensive red tape, and the problems associated with current technology use.

Available support should be effectively communicated and its acceptance should be encouraged so that colleagues with no health problems become aware of their harmful impact because they are also potential victims.

Without a doubt, a good health is ideal for physicians because it will allow them to comply with the essential action of medicine: patient care. Gianantonio, our unforgettable great teacher, used to say "*to help, to take care, to comfort, always; cure... sometimes*".

José María Ceriani Cernadas, M.D.

Editor

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2019.eng.138>

To cite: Ceriani Cernadas JM. Health disorders in physicians, a growing problem. *Arch Argent Pediatr* 2019;117(3):138-139.

REFERENCES

1. Grinspoon P. Physician burnout can affect your health. Boston: Harvard Health Publishing. Harvard Medical School; 2018 June 22. [Accessed on: February 22nd, 2019] Available at: <https://www.health.harvard.edu/blog/physician-burnout-can-affect-your-health-2018062214093>
2. Muñoz AM, Fossati V, Llera JG, Grande Ratti MF, Antonietti CA. ¿Cuál es la relación entre el síndrome de burnout, el sentido de la vida y el proyecto de vida laboral en los médicos residentes? Una perspectiva logoterapéutica. *Rev Hosp Ital B Aires*. 2017;38(3):96-104.
3. The Royal Australasian College of Physicians. Health of Doctors Position Statement May 2013. [Accessed on: February 22nd, 2019] Available at: <https://www.racp.edu.au/docs/default-source/advocacy-library/pa-pos-health-of-doctors-2013.pdf>
4. Smith F, Goldacre MJ, Lambert TW. Adverse effects on health and wellbeing of working as a doctor: views of the UK medical graduates of 1974 and 1977 surveyed in 2014. *J R Soc Med*. 2017;110(5):198-207.
5. Brooks SK, Gerada G, Chalder T. Review of literature on the mental health of doctors: Are specialist services needed? *J Ment Health*. 2011;20(2):146-56.

El pediatra en la radio o en la televisión

Pediatricians on the radio and television

Algunos grupos educativos usan una terminología según la cual la enseñanza a pediatras u otros profesionales de la salud toma el nombre de *capacitación*, ya sea en tareas *formativas* o de *actualización*. En cambio, cuando enseñamos a la comunidad, esa tarea se denomina *educación para la salud* o *educación comunitaria*. Se trata de una convención que usaremos para este artículo.

La educación comunitaria es una actividad muy especializada; en el mundo, hay cursos, carreras, simposios dedicados a este tema, y los pediatras carecemos de dicha formación.

Sin embargo, es un hecho relativamente común que seamos invitados a los medios de difusión masiva (radio, televisión) para participar de programas periodísticos con el objeto de tratar algún tema de salud infantil. Estos programas pueden tener una cobertura local o nacional, pero la participación debe ser tomada siempre con una gran responsabilidad, no solo por los mensajes útiles que se pueden dar a la comunidad y por el tamaño de la audiencia, sino también porque contrarrestan la gran cantidad de mensajes perjudiciales que se emiten en forma permanente (propaganda de alcohol, de comida *chatarra*, estimulación de la violencia, etc.).

No obstante, en general, dedicamos escaso tiempo para preparar este tipo de entrevistas. Cuando tenemos que dar una clase a un grupo de colegas (30 o 40 personas), la preparamos con cuidado, con celo, con prolijidad y con mucho tiempo de anticipación. En cambio, paradójicamente, cuando hablamos en los medios, que cubren un público mucho mayor (cientos o miles de personas), dedicamos apenas unos pocos minutos antes de la función.

Me permito aquí brindar una serie de recomendaciones para los casos en que podamos acceder a los medios en tareas de educación comunitaria.

- 1) Trate de recoger información sobre las características del programa y del periodista que lo invita: la cobertura que tiene, su estilo, su seriedad y su responsabilidad para con los temas de salud infantil. Puede observar, en la web o en otras fuentes, programas ya emitidos.
- 2) Procure fijar bien el tema que se va a abordar con el periodista que lo invita. En este caso, recuerde que, a pesar del acuerdo logrado sobre el tema, en medio del programa, el

periodista es capaz de preguntarle sobre asuntos diferentes.

- 3) Intente caracterizar el tipo de audiencia que el programa tiene: población general, adolescentes, etc. Eso lo va a ayudar a saber a quién le está hablando. El horario en que se transmite el programa le puede dar una pista.
- 4) No hable de enfermedades. La información sobre síntomas, estudios posibles, tratamientos o complicaciones a la población no le sirve de nada. Por el contrario, puede producir una gran ansiedad. Imagínese, por ejemplo, el daño que puede causar el decir en un programa cosas como “El dolor de cabeza es el primer síntoma de un tumor cerebral” o “La meningitis en un niño puede comenzar con un simple catarro de vías aéreas superiores” y (peor aún) “Puede provocar parálisis, o ceguera, o sordera permanente”, tal como he oído personalmente en una oportunidad. Esta recomendación no incluye las medidas de prevención que trataremos más abajo.
- 5) El objetivo central de la educación comunitaria es **ayudar a la población a defender su propia salud, aumentar su libertad para promoverla y prevenir sus problemas**. Sobre estas bases, a mi modo de ver, los tres temas u objetivos posibles son los siguientes:

- **Promoción de la salud.** Enseñar qué medidas una madre, un padre, el adolescente o la comunidad pueden poner en práctica para mejorar su salud o la del prójimo. Por ejemplo, “Contar cuentos estimula el amor al libro y, por ende, a la lectura, y mejora el lenguaje”, “El juego en el niño estimula su desarrollo psicomotor y emocional”, “La concurrencia al jardín promueve el desarrollo”, etc.
- **Prevención de problemas de salud.** Por ejemplo, “La ingesta de ácido fólico por parte de los adolescentes antes del embarazo previene los defectos del cierre del tubo neural en la descendencia”; informe a padres y adolescentes que “los matrimonios consanguíneos tienen riesgo de descendencia con enfermedades de herencia recesiva”, “el lavado de manos después de ir al baño previene la contaminación fecal de alimentos y, por lo tanto, las enfermedades transmitidas por estos”, “la no ingesta de

alcohol en el embarazo previene el síndrome de alcohol fetal y, en el adolescente, los accidentes de tránsito”.

• **Utilización de los servicios de salud.**

Podemos instruir a la población sobre la periodicidad de las consultas en el niño sano y con enfermedad crónica, los lugares donde recurrir en caso de emergencias, etc. Tenemos que enseñar cómo usar los servicios disponibles de la mejor manera posible.

- 6) Elabore una lista de esos mensajes que quiere brindar a la comunidad, bajo estas guías:

• Tienen que ser preparados **de acuerdo con lo que considera que la audiencia debe saber y no con lo que usted quiere enseñar.**

Hay que pensar cuál es la información que necesita el público para aumentar su capacidad de defensa de su propia salud y no decir todo lo que sabe sobre el tema.

• Es bueno que los mensajes sean claros, breves y emitidos en un lenguaje accesible, sin jerga médica, sin palabras técnicas.

- 7) Los mensajes tienen más efecto si son taxativos, aunque sean pasibles de excepciones científicas que los contradigan. Por ejemplo, es cierto que la ingesta de ciertas cantidades de vino tinto se asocia a una disminución del colesterol en sangre, pero, en un programa de educación comunitaria, si un periodista pregunta si el alcohol es bueno para la salud, sabiendo que el alcoholismo crónico es la adicción más generalizada en el país, cuyas consecuencias para la salud son deletéreas, el pediatra o el médico debe responder este último concepto: “El alcohol es malo para la salud”. Cuando se habla a miles de personas, hay que decir las cosas en forma taxativa, como, por ejemplo: “Todos los niños deben ser alimentados a pecho los primeros seis meses”. Ese es mi modo de ver.

- 8) Aprenda a manejar las preguntas del periodista. No todos los periodistas aceptan que usted les dé una guía de preguntas, y no todos los que la aceptan siguen dichas preguntas durante el programa. Pocos estudian el tema sobre el cual va a hablar; algunos van sin preparación y pueden hacerle preguntas que desvíen el curso del tema o, peor, pueden hacer preguntas que contengan mensajes perjudiciales. Por ejemplo: “Dígame, doctor, ¿por qué cuando se le da antibióticos a un niño con gripe puede aparecer diarrea?”. El metamensaje de esta pregunta es que los niños con gripe toman antibióticos. El pediatra debe estar atento a no convalidarlo con una respuesta descuidada, sino que debe contradecirlo inmediatamente.

- 9) Trate de mantenerse dentro de los mensajes que quiere dar, si es necesario, **independientemente de las preguntas que el periodista le haga.** Por ejemplo, usted quiere emitir un mensaje sobre prevención de obesidad, pero el periodista le pregunta: “¿Por qué los chicos no quieren tomar la sopa?” (absolutamente intrascendente). Usted, entonces, puede contestar algo así: “Muy interesante su pregunta; a este respecto, le diré que es muy bueno que la madre introduzca verduras y frutas en la alimentación, así como que estimule el ejercicio en el niño”.

- 10) Use un tono intimista. Si usted está hablando para cientos o miles de personas, la tecnología lo ayuda, expande y hace viajar su palabra. Hable como si estuviera participando de una conversación con un amigo, en un tono afable. Si está en televisión, sonría y, si está hablando por radio, también esa sonrisa se va a notar en su voz. Nunca alce la voz ni gesticule, pero trate de no ser monótono.

- 11) Escuchar a la comunidad es parte de la estrategia para hacer educación comunitaria, y debe siempre utilizarse en reuniones de madres, barriales, etc. Pero este tema no lo hemos tratado porque los medios (radio, televisión, etc.) no son organismos de comunicación masiva (como habitualmente se los llama), no permiten una comunicación bidireccional, porque no tienen micrófono, o sea, deberían llamarse *medios de difusión masiva* y no *de comunicación*.

Creo que estas recomendaciones pueden ayudar a los pediatras a cumplir la tarea tan relevante de la educación comunitaria.

Agradecimiento

A la Dra. Lucrecia Arpi su estímulo para escribir este artículo.

Lectura recomendada

Di Bartolo I. Oratoria contemporánea. Aprenda a hablar en público. Buenos Aires: El Ateneo; 2012.

Horacio Lejarraga

Profesor honorario, Universidad de Buenos Aires

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2019.140>

Texto completo en inglés:

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2019.eng.140>

Cómo citar: Lejarraga H. El pediatra en la radio o en la televisión. *Arch Argent Pediatr* 2019;117(3):140-141.

Pediatricians on the radio and television

Some educational groups use the term *training*, either in relation to *educational* or *updating* activities when they refer to the education of pediatricians and other health care professionals. However, when educating the community, this task is called *health care education* or *community education*. This is the standard term I will use in this article.

Community education is a highly specialized activity; worldwide, there are courses, careers, symposia focused on this topic and we, pediatricians, lack such training.

However, it is relatively common that we get invited to participate in mass media (radio, television) interview shows with the aim of discussing topics related to child health. Such shows may have a local or national coverage but our participation should always be taken with a great sense of responsibility, not only because of the useful messages we may convey to the community and the size of the audience but also because they counteract many harmful messages that are constantly being issued (advertising of alcohol, junk food, incitement of violence, etc.).

In general, however, we devote little time to preparing such interviews. When we have to give a talk to colleagues (30 or 40 people), we prepare our lecture with great care and long anticipation. Instead, and paradoxically, when we are asked to talk in the media, which have a much larger audience (hundreds or thousands of people), we only devote a few minutes to prepare before the show.

In this article, I would like to make a few recommendations that should be followed when we have to be on the media as part of community education activities.

- 1) Try to gather information about the show characteristics and the journalist who has invited you: coverage, style, level of seriousness, and level of commitment with child health. You can watch previously broadcast shows on the web or other sources.
- 2) Strive to clearly define the topic to be discussed with the journalist inviting you. In this case remember that, in spite of any previous agreement, the journalist may, in the middle of the show, ask you about different topics.
- 3) Try to understand the type of audience the show has: the population at large, teenagers, etc. This will help you understand who you are talking to. The time the show airs can provide a clue.

- 4) Do not talk about diseases. Information related to symptoms, potential tests, treatments or complications is not at all useful for the population. Quite the opposite, it may cause great anxiety. Imagine, for example, the harm that may be caused by saying in a show things like "headache is the first symptom of a brain tumor," or "meningitis in a child may start with a common cough or upper respiratory tract symptoms" or, worse still, "it may lead to paralysis, blindness or permanent deafness," as I have personally heard on one occasion. This recommendation does not include prevention measures that I will discuss below.

- 5) The core objective of community education is **to help the community protect their own health, empower their freedom to promote their own health, and prevent health problems**. In my understanding, the three most important objectives or issues are the following:

- **Health promotion.** Teach what measures a parent or an adolescent or the community may put into practice to improve their own health or their neighbor's health. For example, "telling a story stimulates love for books and therefore improves language", "play in a child stimulates psychomotor and emotional skills", "attending kindergartens promotes development", etc.

- **Prevention of health problems.** For example, "folic acid intake by adolescents before pregnancy prevents neural tube defects in their offspring", inform parents and adolescents that "inbreeding couples have a risk of having children with diseases of recessive inheritance", "hand washing after using the toilet prevents fecal contamination of food and, therefore, the diseases transmitted by these bacteria", "avoiding alcohol during pregnancy prevents fetal alcohol syndrome and, in adolescents, it prevents traffic accidents".

- **Use of health care services.** We can teach the community about periodic well-child care visits and control visits for chronic diseases, where to go in case of emergency, etc. We should teach how to use available health care services in the best manner possible.

- 6) Prepare a list of the messages that you want to convey to the community according to the following guidelines:

- Messages should be developed **based on what you consider the audience should know and not based on what you want to teach**. You should think what information the audience needs to support their ability to protect their own health, not saying everything you know about the specific topic
 - Messages should be clear, brief, and in an accessible language; leave out medical jargon and technical words.
- 7) Messages are more effective if stated categorically, even though there may be scientific exceptions that might contradict them. For example, it is true that drinking certain amount of red wine is associated with a reduction in blood cholesterol but, in a community education program show, if a journalist asks you if alcohol is good for your health—knowing that chronic alcohol abuse is the most generalized addiction in the country, with harmful consequences for health—the pediatrician or physician should answer: “Alcohol is harmful for your health”. When you are addressing thousands of people, you have to state your point categorically, for example: “Every child should be breastfed during the first six months of life”. This is my point of view.
 - 8) Learn to handle questions from journalists. Not every journalist will accept that you give them a list of questions, and not all those who do accept it will follow your instructions during the show. Very few journalists study the topic that will be discussed; some of them come unprepared and may pose questions that lead you away from the topic or, even worse, may ask questions containing harmful messages. For instance, “tell me, doctor, why is it that when antibiotics are given to a child with flu they may cause diarrhea?” The metamessage of this question is that children with take antibiotics. The pediatrician should be alert to not accept this fact by giving a quick or distracted answer; rather this point should be immediately contradicted.
 - 9) Try to keep to the messages you want to convey, if necessary, **regardless of the questions made by the journalist**. For

example, you want to give a message on the prevention of obesity but the journalist asks: “doctor, why children do not want to have their soup?” (which is completely irrelevant). Then you answer something like this: “that is an interesting question. In this regard, I can tell you that it is very good for mothers to include vegetable and fruit in meals as well as stimulating children to exercise”.

- 10) Use a friendly intimate tone. If you are talking to hundreds or thousands of people, technology helps, it expands and makes your words travel far. Speak as if you were talking to a friend in a kind tone. If you are on television, smile. If you are on the radio, that smile will be noticed in your voice. Never yell or gesticulate but try not to be monotonous.
- 11) Listening to the audience is part of the strategy for community education and should always be present in meetings with mothers or neighbors, etc. But this issue has not been dealt with here because the media (radio, television, etc.) are not mass communication media (as they are usually called) because they do not allow a two-way communication since there is no microphone; they should be called *mass broadcasting media* instead of *communication media*.

I do believe that these recommendations could help pediatricians accomplish such a relevant task as that of community education. ■

Acknowledgments

I would like to thank Lucrecia Arpi, M.D., for her encouragement to write this article.

Recommended references

Di Bartolo I. Oratoria contemporánea. Aprende a hablar en público. Buenos Aires: El Ateneo; 2012.

Horacio Lejarraga

Honorary Professor of Universidad de Buenos Aire.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2019.eng.140>

To cite: Lejarraga H. Pediatricians on the radio and television. *Arch Argent Pediatr* 2019;117(3):140-141.

Utilidad de los epónimos en medicina

Eponyms in medicine

Luego de leer el excelente artículo titulado “Origen de algunos epónimos empleados en pediatría derivados de la literatura” de los doctores Alejandro F. Donoso y Daniela S. Arriagada,¹ quisiera exponer aquí las siguientes reflexiones sobre el tema.

En primer lugar, los epónimos, y sobre todo aquellos de origen literario, no sólo embellecen el lenguaje médico, sino que además son evocadores de imágenes, de modo que poseen la capacidad de aglutinar ideas propias de los símbolos; es decir que pueden llegar a transmitir en pocas palabras aquello que al lenguaje científico le demandaría frases enteras, agilizando de esta forma el curso del pensamiento médico.² Así por ejemplo, resulta más operativo hablar de un “edema Godet positivo”, que de un “edema producido por acumulación de agua y sodio a nivel cutáneo, el cual deja impronta a la compresión digital, y que puede ser producto de un desequilibrio entre las presiones hidrostáticas y oncóticas de los compartimientos intravascular e intersticial y/o de un aumento de la permeabilidad capilar, inducido por causas locales (ej.: obstrucción venosa, etc.) o sistémicas (ej: insuficiencia cardíaca, renal o hepática)”.

En segundo lugar, los epónimos pueden a veces constituir un reconocimiento a científicos o artistas que con sus descripciones han hecho un aporte significativo a la medicina. Esta actitud no solo constituye un “beau geste” para con nuestros ilustres antecesores, sino un recordatorio de que la disciplina médica no es un producto acabado ni nacido en forma espontánea, sino el resultado de un proceso del conocimiento que requirió y sigue requiriendo del aporte colectivo.³

En tercer lugar, los epónimos frecuentemente constituyen un puente conector entre la medicina y el resto de la cultura. Este puente facilita el flujo interdisciplinario de ideas del cual pueden emanar nuevas hipótesis y teorías científicas aplicables al campo médico.⁴

Finalmente, debe tenerse en cuenta que algunos epónimos con el paso del tiempo pueden volverse anacrónicos, al evocar figuras carentes de significación actual (ej: cuello proconsular) o remitir a conceptos ya perimidos (ej: rostro lombrosiano), pudiendo en consecuencia ser reemplazados por nuevos epónimos con capacidad evocadora actual o sencillamente dejar de ser utilizados.

Concluimos entonces que los epónimos aportan belleza y eficiencia al lenguaje médico, pueden homenajear a los forjadores del saber médico, y vincularlo al resto de la cultura. Sin embargo, los epónimos podrían llegar a necesitar *aggiornarse* o devenir obsoletos. ■

Palabras claves: epónimos, medicina, símbolo.

Dr. Carlos G. Musso

Departamento de Fisiología. Instituto Universitario del Hospital Italiano de Buenos Aires, Argentina

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2019.142>

Texto completo en inglés:

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2019.eng.142>

Cómo citar: Musso CG. Utilidad de los epónimos en medicina. *Arch Argent Pediatr* 2019;117(3):142.

REFERENCIAS

1. Donoso FA, Arriagada SD. Origen de algunos epónimos empleados en pediatría derivados de la literatura. *Arch Argent Pediatr*. 2019;117(3):188-94.
2. Musso CG, Enz PA, Werbin E. El símbolo y su función terapéutica: en busca de sus fundamentos científicos. *Arch Argent Pediatr*. 2016; 114(5):403-4.
3. Lehrer J. Proust y la Neurociencia: una visión única de ocho artistas fundamentales de la modernidad. Barcelona: Paidós; 2010.
4. Root-Berstein R, Root-Berstein M. El secreto de la creatividad. Barcelona: Kairos; 2002.

Eponyms in medicine

After reading an excellent article titled "*Origen de algunos epónimos empleados en pediatría derivados de la literatura*" ("Origin of certain eponyms used in pediatrics derived from literature") by Alejandro F. Donoso, M.D. and Daniela S. Arriagada, M.D.,¹ I would like to share the following considerations on this topic.

First of all, eponyms, and in particular those derived from the literature, not only embellish medical language but also evoke images, so they are capable of bringing together our own symbol-related ideas; i.e., they may be capable of communicating, in a few words, something that would require full sentences in scientific language, thus streamlining medical thinking.² For example, it is more functional to discuss a "*positive Godet's sign*" than an "*edema caused by the accumulation of water and sodium in the skin, which leaves an imprint after pressing it and may be the result of an imbalance between hydrostatic and oncotic pressure in the intravascular and interstitial compartments and/or an increased capillary permeability, induced by local (e.g., venous obstruction, etc.) or systemic causes (e.g., heart, kidney or liver failure)*".

Second of all, eponyms may sometimes account for the recognition of scientists or artists who have made significant contributions to medicine. This attitude is not only a *beau geste* towards our illustrious predecessors but a reminder that the medical discipline is not a finished product or a spontaneous outcome but the result of a knowledge process that required, and still requires, a collective contribution.³

In the third place, eponyms frequently build a bridge that connects medicine and the rest of culture. Such bridge facilitates the interdisciplinary exchange of ideas from which new hypotheses and scientific theories that could be used in the medical field may emerge.⁴

Finally, it should be noted that, over time, some eponyms may become anachronistic because they evoke images that lack current meaning (e.g., proconsular neck) or refer to concepts that are now outdated (e.g., Lombrosian face); therefore, these could be replaced with new eponyms capable of evoking a current concept or simply be abandoned.

To sum up, eponyms make the medical language beautiful and effective, pay tribute to the shapers of medical knowledge, and establish a bond with the rest of culture. Notwithstanding this, eponyms may need to renew or will otherwise become obsolete.

Key words: *eponyms, medicine, symbol.*

Carlos G. Musso, M.D., PhD.

Department of Physiology. Instituto Universitario del Hospital Italiano de Buenos Aires, Argentina

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2019.eng.142>

To cite: Musso CG. Eponyms in medicine. *Arch Argent Pediatr* 2019;117(3):142.

REFERENCES

1. Donoso FA, Arriagada SD. Origen de algunos epónimos empleados en pediatría derivados de la literatura. *Arch Argent Pediatr*. 2019;117(3):188-94
2. Musso CG, Enz PA, Werbin E. El símbolo y su función terapéutica: en busca de sus fundamentos científicos. *Arch Argent Pediatr*. 2016; 114(5):403-4.
3. Lehrer J. Proust y la Neurociencia: una visión única de ocho artistas fundamentales de la modernidad. Barcelona: Paidós; 2010.
4. Root-Berstein R, Root-Berstein M. El secreto de la creatividad. Barcelona: Kairos; 2002.

La homeostasis de tiol/disulfuro es un indicador del estrés oxidativo en los niños críticamente enfermos con sepsis

Thiol-disulphide homeostasis is an oxidative stress indicator in critically ill children with sepsis

Dra. Ganime Ayar^a, Dra. Sanliay Sahin^b, Dra. Yasemin Men Atmaca^a,
Dra. Mutlu Uysal Yazici^a, Dr. Salim Neselioglu^c y Dr. Ozcan Erel^c

RESUMEN

Objetivo. Evaluar un novedoso marcador del estrés oxidativo (la homeostasis de tiol/disulfuro) en la sepsis pediátrica y determinar sus efectos sobre el pronóstico de esta afección.

Métodos. En el estudio, se incluyeron pacientes con diagnóstico de sepsis y controles sanos. Se midieron las concentraciones de tiol total, tiol nativo, disulfuro, disulfuro/tiol total, disulfuro/tiol nativo y tiol nativo/tiol total en los grupos con sepsis y de referencia. Se compararon los parámetros entre los supervivientes y los no supervivientes del grupo con sepsis. Se midieron las concentraciones de hemoglobina, leucocitos, trombocitos, lactato y proteína C-reactiva en los pacientes con sepsis al momento del diagnóstico. Se utilizaron el puntaje de riesgo de mortalidad pediátrico (*Pediatric Risk of Mortality*, PRISM) y el puntaje de disfunción orgánica (*Pediatric Logistic Organ Dysfunction*, PELOD) para estimar la gravedad de la enfermedad.

Resultados. En el grupo con sepsis se incluyó a 38 pacientes y en el de referencia, a 40 niños sanos. Las concentraciones plasmáticas de tiol en los pacientes con sepsis fueron significativamente inferiores que las del grupo de referencia ($p < 0,001$).

Conclusión. La homeostasis de tiol/disulfuro fue anormal en los niños con sepsis en la unidad de cuidados intensivos pediátricos.

Palabras clave: sepsis, niño, estrés oxidativo, tiol/disulfuro, homeostasis.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2019.143>

Texto completo en inglés:

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2019.eng.143>

Cómo citar: Ayar G, Sahin S, Men Atmaca Y, Uysal Yazici M, et al. La homeostasis de tiol/disulfuro es un indicador del estrés oxidativo en los niños críticamente enfermos con sepsis. *Arch Argent Pediatr* 2019;117(3):143-148.

- a. Universidad de Ciencias de la Salud, Hospital de Formación e Investigación en Salud Infantil y Enfermedades Pediátricas, Hematología y Oncología, Ankara, Turquía.
- b. Universidad de Ciencias de la Salud, Hospital de Formación e Investigación Materno Infantil Dr. Sami Ulus, Ankara, Turquía.
- c. Yıldırım Beyazıt Üniversitesi, Hospital de Formación e Investigación de Ankara Atatürk, Departamento de Bioquímica, Ankara, Turquía.

Correspondencia:
Dra. Ganime Ayar:
ganimeayar@gmail.com

Financiamiento:
Ninguno.

Conflicto de intereses:
Ninguno que declarar.

Recibido: 10-8-2018
Aceptado: 12-12-2018

INTRODUCCIÓN

La sepsis es una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en los lactantes y los niños.^{1,2} La tasa de mortalidad en los casos de sepsis pediátrica varía entre el 5 % y el 40 %, a pesar de la detección y de la intervención agresiva tempranas en los pacientes con sepsis grave y choque séptico.³ Aproximadamente el 25 % de las muertes en la unidad de cuidados intensivos pediátricos (UCIP) están relacionadas con infecciones graves, y las tasas de letalidad se elevan hasta el 17 %.³ Recientemente se informó que está aumentando la incidencia de infecciones graves en los niños que requieren hospitalización en la UCIP.⁴⁻⁶

El equilibrio entre los oxidantes y los antioxidantes en el organismo es esencial para mantener las funciones bioquímica y celular.⁷ El estrés oxidativo produce lesión celular cuando el nivel de especies reactivas del oxígeno aumenta por encima de los niveles fisiológicos en las células expuestas a los oxidantes endógenos o exógenos.⁸ Los oxidantes dañan los lípidos, las proteínas y el ADN a nivel celular, e incluso pueden causar muerte celular. En los pacientes que fallecieron debido a sepsis, las microscopías óptica y electrónica y la inmunohistoquímica para detectar marcadores de lesión celular y estrés revelaron que la muerte celular era rara en los casos de disfunción cardíaca y renal inducida por sepsis. Asimismo, el grado de lesión o muerte celular no representó la gravedad de la disfunción orgánica inducida por sepsis.⁹

El estrés oxidativo y los sistemas de defensa antioxidante también son factores que contribuyen a la patogenia de la sepsis. En los estudios, se notificó un aumento de la cantidad de especies reactivas del oxígeno producto del estrés oxidativo en los pacientes a los que se les diagnosticó sepsis.¹⁰ Se ha notificado que el potencial antioxidante podría ser bajo en los pacientes con sepsis al inicio de la enfermedad en comparación con los sujetos sanos, pero luego comienza a aumentar hasta valores normales y superiores.^{7,10}

Los tioles plasmáticos son antioxidantes poderosos que eliminan los radicales libres fisiológicamente. Las concentraciones séricas de tioles proteicos son algunos de los indicadores del estado antioxidante del organismo. En general, existe un equilibrio entre los tioles y los disulfuros y también actúan como protectores de la homeostasis de oxidorreducción. Esta se denomina homeostasis dinámica de tiol/disulfuro. Cuando la homeostasis de oxidorreducción se inclina hacia un desequilibrio de radicales libres, también se produce estrés oxidativo. Este proceso puede estar asociado con varias enfermedades.^{11,13}

El objetivo de este estudio fue investigar la homeostasis de tiol/disulfuro en pacientes pediátricos con sepsis y explorar sus efectos en el pronóstico de la sepsis.

MATERIALES Y MÉTODOS

Población del estudio

Este estudio de casos y controles se llevó a cabo entre marzo de 2015 y febrero de 2016. Participaron en el estudio niños de entre 1 mes y 18 años de edad. El grupo del estudio estaba formado por niños con diagnóstico de sepsis y que recibían seguimiento en la UCIP del Hospital de Formación e Investigación en Salud Infantil y Enfermedades Pediátricas, Hematología y Oncología de la Universidad de Ciencias de la Salud, Angora, Turquía.

El grupo de referencia estaba compuesto por niños sanos de la misma edad y del mismo sexo. Para este, se seleccionó a niños sanos sin diagnóstico de una psicopatología ingresados a los consultorios pediátricos externos para controles de rutina.

En este estudio, se consideró que los pacientes tenían "sepsis" según lo establecido por el tercer consenso internacional para la definición de sepsis y *shock* séptico (Sepsis-3)^{14,15} con base en los resultados clínicos o de laboratorio. Estos

criterios abarcan lo siguiente: 1) dos o más entre los siguientes: a. temperatura $>38^{\circ}\text{C}$ o $<36^{\circ}\text{C}$, b. frecuencia cardíaca $>90/\text{min}$, c. frecuencia respiratoria $>20/\text{min}$ o $\text{PaCO}_2 <32 \text{ mmHg}$ (4,3 kPa); d. recuento de leucocitos $>12\,000/\text{mm}^3$ o $<4000/\text{mm}^3$ o $>10\%$ de células en bandas (neutrófilos inmaduros); 2) al menos uno de los siguientes criterios: hemocultivo positivo o sepsis clínica (cuando el hemocultivo era negativo).

Se excluyó a los pacientes con los siguientes criterios: edad <3 meses y >18 años, inmunosupresión, tratamiento con corticoesteroides o radioterapia, enfermedades crónicas (como diabetes mellitus, insuficiencia renal crónica), enfermedades reumatológicas, cáncer y el uso de un antioxidante (p. ej., vitaminas E y C). Se incluyó en el estudio a los pacientes que aceptaron participar y cumplieron con los criterios de inclusión. El Comité de Ética local aprobó el estudio. Se obtuvo el consentimiento informado de los padres o cuidadores de los pacientes.

Procedimientos

Se midieron los valores de hemoglobina, leucocitos, trombocitos, lactato, proteínas totales y proteína C-reactiva (PCR) en las muestras de sangre obtenidas de los pacientes con sepsis al momento del diagnóstico o en un plazo de 72 horas después de este.

Se utilizaron el puntaje de riesgo de mortalidad pediátrico (*Pediatric Risk of Mortality*, PRISM III) y el puntaje de disfunción orgánica (*Pediatric Logistic Organ Dysfunction*, PELOD) para estimar la gravedad de la enfermedad.

Se recolectaron las muestras de sangre en ayunas de los grupos de pacientes y de referencia en tubos lisos (BD Vacutainer®, SST II Advance, REF 367955, Reino Unido) para medir los antioxidantes. Se centrifugaron las muestras de sangre a 1500 g durante 10 minutos en el transcurso de 20 minutos posteriores a la recolección para separar las muestras de suero, y luego se las conservó a -80°C hasta el momento del análisis.

Mediciones

Método de laboratorio

Se determinaron las concentraciones de tiol total, tiol nativo, disulfuro, disulfuro/tiol total, disulfuro/tiol nativo y tiol nativo/tiol total.

Las concentraciones de tiol total y tiol nativo en las muestras se midieron con el reactivo de Ellman y el reactivo de Ellman modificado. El contenido de tiol nativo se restó del contenido de

tiol total y se calculó la mitad de esta diferencia; este valor era una cantidad de enlaces disulfuro dinámicos. Se calcularon las proporciones de disulfuro/tiol total, disulfuro/tiol nativo y tiol nativo/tiol total.

La prueba de la homeostasis de tiol/disulfuro se realizó mediante espectrofotometría según lo describen Erel y col.,¹³ Se utilizaron kits caseros en el analizador automático Cobas C501 (Roche-Hitachi, Alemania) conforme al método descripto.

Análisis estadístico

Se empleó la prueba de Shapiro-Wilk para verificar si las variables continuas del estudio (edad, proteínas totales y tioles totales) tenían una distribución normal. Las estadísticas descriptivas

se expresaron en números y porcentajes para las variables categóricas y en media, desviación estándar y mediana (intervalo intercuartílico, IIC) para las variables numéricas. Las variables con distribución normal se expresaron como media y desviación estándar ($M \pm DE$); aquellas con una distribución anormal, como mediana e IIC (percentilo 25-75); y las variables categóricas (p. ej., sexo), como porcentajes (%). Se empleó la prueba U de Mann-Whitney para comparar las variables numéricas con distribución anormal entre ambos grupos. La prueba t de Student se usó para comparar las variables numéricas con distribución normal entre ambos grupos. El nivel de significación estadística se estableció en $p < 0,05$. Se usó el programa informático SPSS

TABLA 1. Distribución de la edad y el sexo en los grupos con sepsis y de referencia

	Grupo con sepsis (n= 38)	Grupo de referencia (n= 40)	Valor p
Sexo, n (%)			
Femenino	17 (51,4)	20 (50,0)	0,827
Masculino	21 (48,6)	20 (50,0)	
Edad, años, mediana (IIC)	3,75 (1,375-11,575)	4,75 (2,250-9,875)	0,408

IIC: intervalo intercuartílico.

TABLA 2. Concentraciones de antioxidantes en los grupos con sepsis y de referencia

	Grupo con sepsis (n= 38)	Grupo de referencia (n= 40)	Valor p
	Mediana (IIC)	Mediana (IIC)	
Tiol nativo ($\mu\text{mol/L}$)	260,75 (220,9-332,0)	451,40 (431,93-463,95)	<0,001
Tiol total ($\mu\text{mol/L}$)	284,25 (241,53-361,15)	483,85 (465,98-504,33)	<0,001
Disulfuro ($\mu\text{mol/L}$)	13,48 (10,24-17,63)	19,43 (15,26-21,64)	<0,001
Disulfuro/tiol nativo	5,25 (4,00-6,24)	4,14 (3,27-4,80)	0,004
Disulfuro/tiol total	4,75 (3,59-5,55)	3,82 (3,13-4,38)	0,006
Tiol nativo/tiol total	90,35 (88,14-91,96)	92,32 (91,23-93,75)	0,001

IIC: intervalo intercuartílico.

TABLA 3. Características clínicas y de laboratorio de los supervivientes y los no supervivientes en el grupo con sepsis

	Supervivientes (n= 27)	No supervivientes (n= 11)	Valor p
Sexo	n (%)	n (%)	
Femenino	14 (52)	4 (36)	0,392
Masculino	13 (48)	7 (64)	
	Mediana (IIC)	Mediana (IIC)	
Edad, años	4,0 (1,5-11,5)	2,5 (1,0-11,8)	0,628
Leucocitos, $\times 10^3/\mu\text{l}$	12,2 (9,0-21,3)	7,8 (3,5-24,3)	0,664
Hemoglobina, g/dl	10,9 (9,0-11,8)	10,6 (9,2-13,0)	0,923
Trombocitos, $\times 10^3/\mu\text{l}$	193,0 (51,0-315,0)	136,0 (24,0-367,0)	0,987
PCR, mg/dl	7,8 (1,7-19,0)	14,2 (2,9-20,9)	0,552
Lactato, mmol/l	2,1 (1,4-3,9)	2,7 (1,7-4,2)	0,384
Proteínas totales, g/dl	5,6 (5,2-6,1)	5,9 (5,3-6,2)	0,519
	Media $\pm$ DE	Media $\pm$ DE	
PRISM III, puntaje	14,89 $\pm$ 9,39	21,55 $\pm$ 10,91	0,067
PELOD, puntaje	18,96 $\pm$ 13,02	29,27 $\pm$ 15,81	<0,05

PCR: proteína C-reactiva; IIC: intervalo intercuartílico; DE: desviación estándar.

Statistics de IBM para Windows, versión 21.0 (IBM Corp., lanzado en 2012, Armonk, NY) para los análisis y cálculos estadísticos.

RESULTADOS

En la *Figura 1*, se muestra el diagrama de flujo de los pacientes. En el grupo con sepsis se incluyó a 38 pacientes (17 niñas/21 niños), cuya mediana de edad era de 3,75 años. En el grupo de referencia se incluyó a 40 niños sanos (20 niñas/20 niños), cuya mediana de edad era de 4,75 años. No se observó ninguna diferencia estadísticamente significativa en cuanto a la edad y al sexo entre el grupo con sepsis y el grupo de referencia. Las características demográficas de los pacientes se describen en la *Tabla 1*.

En la *Tabla 2*, se muestra la distribución de tiol nativo, tiol total y disulfuro por grupo. Las concentraciones de tiol nativo, tiol total y disulfuro fueron significativamente más bajas ($p < 0,001$) en los pacientes con sepsis en comparación con el grupo de referencia. La proporción de disulfuro/tiol nativo y de disulfuro/tiol total fue más elevada ($p < 0,05$) en los pacientes con sepsis.

La tasa de mortalidad de los pacientes con diagnóstico de sepsis fue del 28,9 % (11 de 38). Entre los pacientes con sepsis, no se observaron diferencias significativas entre los supervivientes y los no supervivientes en relación con la edad, el sexo y los valores críticos de laboratorio (*Tabla 3*).

En la *Tabla 4*, se comparan los parámetros de la homeostasis de tiol/disulfuro al momento del diagnóstico de sepsis entre los supervivientes ($n = 27$) y los no supervivientes ($n = 11$). No se observaron diferencias significativas en los valores de tiol.

No se determinó una correlación estadísticamente significativa entre los parámetros de la homeostasis de tiol/disulfuro y los puntajes PRISM y PELOD (no se muestran los datos).

DISCUSIÓN

La patogenia de la sepsis constituye una situación bastante compleja en la que participan numerosos mediadores y diversos biomarcadores. La función de los antioxidantes en la sepsis se basa en una cantidad limitada de estudios realizados en adultos.^{8,9} Si bien se notificó previamente el uso de las concentraciones de tioles como parámetro antioxidante en otras enfermedades,¹⁶⁻¹⁸ este es el primer estudio que investigó la homeostasis dinámica de tiol/disulfuro en niños con sepsis. La homeostasis dinámica de tiol/disulfuro tiene una función esencial en la protección antioxidante como marcador novedoso del estrés oxidativo que, cada vez más, está implicado en muchos

FIGURA 1. Diagrama de flujo de los pacientes

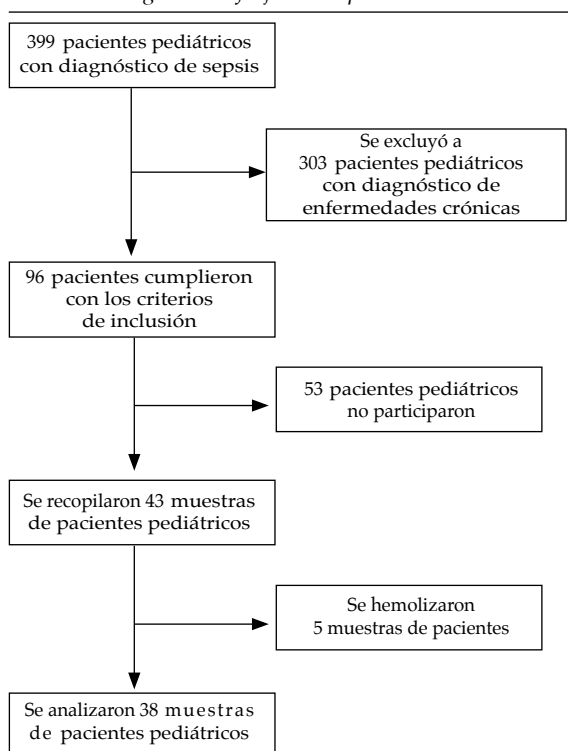


TABLA 4. Parámetros de la homeostasis de tiol/disulfuro en los supervivientes y los no supervivientes del grupo con sepsis

Variable	Supervivientes (n= 27)	No supervivientes (n= 11)	Valor p
Tiol nativo (μmol/l)	268,4 (197,7-332,9)	249,9 (230,0-342,2)	0,834
Tiol total (μmol/l)	296,4 (223,3-358,1)	275,5 (254,8-371,0)	0,961
Disulfuro (μmol/l)	14,2 (10,2-19,1)	12,2 (11,0-17,5)	0,489
Disulfuro/tiol nativo	5,4 (4,1-6,7)	5,1 (3,1-5,6)	0,253
Disulfuro/tiol total	4,9 (3,7-5,9)	4,7 (3,0-5,0)	0,296
Tiol nativo/tiol total	89,8 (87,8-91,9)	90,7 (89,9-94,1)	0,119

Los parámetros se expresan como mediana e intervalo intercuartílico.

trastornos; su determinación brinda información valiosa sobre varios procesos bioquímicos normales o anormales.¹¹

Observamos que los valores de tiol total, tiol nativo y disulfuro, y la proporción de tiol nativo/tiol total fueron inferiores en los pacientes pediátricos con sepsis. Esto indica que el equilibrio de antioxidantes se ve afectado en los pacientes con sepsis. Estos resultados fueron similares a los informados en relación con la capacidad antioxidante, estudiada previamente en pacientes con sepsis y críticamente enfermos.¹⁹⁻²¹ En nuestro estudio, la proporción de disulfuro/tiol nativo y de disulfuro/tiol total fue más elevada en los pacientes con sepsis. Esto lo atribuimos a una mayor reducción de tiol nativo y de tiol total en comparación con la concentración de disulfuro.

Si bien la cantidad de estudios en pacientes pediátricos es limitada, se estudió la actividad de las enzimas antioxidantes en algunos estudios realizados en adultos. Kumar y col.,¹⁹ determinaron que los pacientes adultos con sepsis tenían concentraciones elevadas de oxidantes. Asimismo, también determinaron que las enzimas antioxidantes disminuyen en los casos de sepsis y, además, observaron una relación inversa entre las enzimas antioxidantes y las insuficiencias orgánicas.

En un estudio multicéntrico realizado por Lorente y col.,²⁰ se midió la capacidad antioxidante en pacientes con sepsis y se la comparó entre los supervivientes y los no supervivientes. Los autores establecieron una asociación entre la capacidad antioxidante total y la mortalidad en los pacientes con sepsis grave y determinaron que la capacidad antioxidante era un indicador capaz de predecir la evolución de la sepsis grave. En un estudio reciente,²¹ se examinó la capacidad antioxidante durante la primera semana en los pacientes adultos con sepsis y se estableció una asociación con la gravedad de la sepsis y la mortalidad. Sin embargo, Karapetsa y col.²² estudiaron la capacidad antioxidante total el primer día en los pacientes con choque séptico –que es un indicador de sepsis grave–, pero no observaron una diferencia significativa entre los supervivientes y los no supervivientes en cuanto al equilibrio de antioxidantes. De manera similar a lo observado en la bibliografía, el puntaje PELOD, un indicador de disfunción multiorgánica, fue alto en nuestros pacientes no supervivientes.^{20,21}

Se sabe que el equilibrio antioxidante es importante en los pacientes con sepsis, en

especial en aquellos con sepsis grave y disfunción multiorgánica alarmante. Se propuso que la disfunción orgánica inducida por sepsis se produce, en parte, debido a la disfunción mitocondrial causada por el estrés oxidativo y, a su vez, este produce insuficiencia energética.²³

En nuestro estudio, analizamos la homeostasis de tiol/disulfuro en los pacientes pediátricos mediante un método novedoso y observamos que era significativamente inferior en los pacientes con sepsis en comparación con los controles.

Las limitaciones de este estudio son la cantidad pequeña de casos, la medición de las concentraciones de antioxidantes en una sola muestra de sangre y la realización en un solo centro. Dado que podrían ocurrir cambios en las concentraciones de antioxidantes según la evolución y el tratamiento de la enfermedad, las mediciones repetidas en muestras de sangre durante el seguimiento de los pacientes brindarían más información. Además, en nuestro estudio solo determinamos la homeostasis dinámica de tiol/disulfuro, que es simplemente una parte del complejo mecanismo del estrés oxidativo. No fue posible determinar las correlaciones entre la homeostasis dinámica de tiol/disulfuro y otros parámetros oxidativos.

CONCLUSIONES

La homeostasis dinámica de tiol/disulfuro se vio alterada en los pacientes con sepsis y esta es importante en los niños críticamente enfermos. Este método novedoso podría convertirse en una herramienta sencilla que podría aplicarse en los análisis de detección de rutina como indicador para demostrar el estrés oxidativo específico de los tioles, en especial en los casos de sepsis pediátrica. Sin embargo, se requieren estudios futuros que respalden estos hallazgos. ■

REFERENCIAS

1. Randolph AG, McCulloh RJ. Pediatric sepsis: important considerations for diagnosing and managing severe infections in infants, children, and adolescents. *Virulence*. 2014; 5(1):179-89.
2. Wheeler DS, Wong HR. Sepsis in Pediatric Cardiac Intensive Care. *Pediatr Crit Care Med*. 2016; 17(8 Suppl 1):S266-71.
3. de Souza DC, Barreira ER, Faria LS. The Epidemiology of Sepsis in Childhood. *Shock*. 2017; 47(Suppl 1):2-5.
4. Schlappbach LJ, Straney L, Alexander J, MacLaren G, et al. Mortality related to invasive infections, sepsis, and septic shock in critically ill children in Australia and New Zealand, 2002-13: a multi centre retrospective cohort study. *Lancet Infect Dis*. 2015; 15(1):46-54.
5. 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.

6. Balamuth F, Weiss SL, Neuman MI, Scott H, et al. Pediatric severe sepsis in U.S. children's hospitals. *Pediatr Crit Care Med*. 2014; 15(9):798-805.
7. Lorente L, Martín MM, Pérez-Cejas A, Abreu-González P, et al. Serum total antioxidant capacity during the first week of sepsis and mortality. *J Crit Care*. 2018; 47:139-44.
8. Harrois A, Huet O, Duranteau J. Alterations of mitochondrial function in sepsis and critical illness. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2009; 22(2):143-9.
9. Takasu O, Gaut JP, Watanabe E, To K, et al. Mechanisms of cardiac and renal dysfunction in patients dying of sepsis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013; 187(5):509-17.
10. Kumar S, Gupta E, Kaushik S, Kumar Srivastava V, Mehta SK, Jyoti A. Evaluation of oxidative stress and antioxidant status: Correlation with the severity of sepsis. *Scand J Immunol*. 2018; 87(4):e12653.
11. Davies KJ. Oxidative stress, antioxidant defenses, and damage removal, repair, and replacement systems. *IUBMB Life*. 2000; 50(4-5):279-89.
12. Haddad JJ. Oxygen sensing and oxidant/redox-related pathways. *Biochem Biophys Res Commun*. 2004; 316(4):969-77.
13. Erel O, Neselioglu S. A novel and automated assay for thiol/disulphide homeostasis. *Clin Biochem*. 2014; 47(18):326-32.
14. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016; 315(8):801-10.
15. 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.
16. Ozler S, Oztas E, Caglar AT, Uygur D, et al. Thiol/disulfide homeostasis in predicting adverse perinatal outcomes at 24-28 weeks of pregnancy in gestational diabetes. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2016; 29(22):3699-704.
17. Kundi H, Ates I, Kiziltunc E, Cetin M, et al. A novel oxidative stress marker in acute myocardial infarction; thiol/disulphide homeostasis. *Am J Emerg Med*. 2015; 33(11):1567-71.
18. Ates I, Ozkayar N, Inan B, Yilmaz FM, et al. Dynamic thiol/disulphide homeostasis in patients with newly diagnosed primary hypertension. *J Am Soc Hypertens*. 2016; 10(2):159-66.
19. Kumar S, Gupta E, Kaushik S, Kumar Srivastava V, et al. Evaluation of oxidative stress and antioxidant status: Correlation with the severity of sepsis. *Scand J Immunol*. 2018; 87(4):e12653.
20. Lorente L, Martín MM, Almeida T, Abreu-González P, et al. Association between serum total antioxidant capacity and mortality in severe septic patients. *J Crit Care*. 2015; 30(1):217.e7-12.
21. Lorente L, Martín MM, Pérez-Cejas A, Abreu-González P, et al. Serum total antioxidant capacity during the first week of sepsis and mortality. *J Crit Care*. 2018; 47:139-44.
22. Karapetsa M, Pitsika M, Goutzourelas N, Stagos D, et al. Oxidative status in ICU patients with septic shock. *Food Chem Toxicol*. 2013; 61:106-11.
23. Galley HF. Oxidative stress and mitochondrial dysfunction in sepsis. *Br J Anaesth*. 2011; 107(1):57-64.

“Educación, no es llenar el cubo, sino encender el fuego”.

William Butler Yeats

Thiol-disulphide homeostasis is an oxidative stress indicator in critically ill children with sepsis

Ganime Ayar^a M.D, Sanliay Sahin^b M.D, Yasemin Men Atmaca^a M.D,
Mutlu Uysal Yazici^a M.D, Salim Neselioglu^c M.D and Ozcan Erel^c M.D.

ABSTRACT

The aim of this study is to evaluate a novel oxidative stress marker (thiol-disulphide homeostasis) in paediatric sepsis and to determine their effects on the prognosis of sepsis. Patients diagnosed with sepsis (n= 38) and healthy controls (n= 40) were incorporated in the study. Total thiol, native thiol, disulphide, disulphide/total thiol, disulphide/native thiol, and native thiol/total thiol levels were measured in the sepsis and control groups. Additionally, the parameters were compared between survivors and non-survivors in the sepsis group. The levels of hemoglobin, white blood cell, platelet, lactate, and C-reactive protein were measured in patients with sepsis at diagnosis. The paediatric risk of mortality and paediatric logistic organ dysfunction scores of the patients were used to estimate the disease severity. The plasma thiol levels of the patients with sepsis were significantly lower than the control group ($p < 0.001$). This study showed that thiol/disulphide homeostasis is abnormal in children with sepsis in Paediatric Intensive Care Unit.

Key words: Sepsis, child, oxidative stress, thiol-disulphide, homeostasis.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2019.eng.143>

- a. University of Health Sciences, Ankara Child Health and Diseases, Hematology Oncology Training and Research Hospital.
- b. University of Health Sciences, Dr. Sami Ulus Maternity and Children Training and Research Hospital.
- c. University of Yildirim Beyazit, Ankara Atatürk Training and Research Hospital, Department of Biochemistry. Ankara, Turkey.

E-mail address:
Ganime Ayar, M.D.:
ganimeayar@gmail.com

Funding:
None.

Conflict of interest:
None.

Received: 8-10-2018
Accepted: 12-12-2018

To cite: Ayar G, Sahin S, Men Atmaca Y, Uysal Yazici M et al. Thiol-disulphide homeostasis is an oxidative stress indicator in critically ill children with sepsis. *Arch Argent Pediatr* 2019;117(3):143-148.

INTRODUCTION

Sepsis is a major worldwide cause of morbidity and mortality among infants and children.^{1,2} Mortality rate in paediatric sepsis ranges between 5 % and 40 % despite early recognition and aggressive early intervention for severe sepsis and septic shock.³ About 25 % of deaths in Paediatric Intensive Care Unit (PICU)s are related to severe infections, and case fatality rates are as high as 17 %.³ It has recently been reported that the incidence of severe infections in children that require admission to an intensive care unit (ICU) is increasing.^{4,6}

Balance between the oxidants and the antioxidants in the organism is essential in maintaining cellular and biochemical functions.⁷ Oxidative stress (OS) causes cellular injury when the levels of reactive oxygen species increase above the physiological levels in the cells exposed to endogenous or exogenous oxidants.⁸ Oxidants damage the lipids, proteins, and DNA in the cells, and even lead to death. In patients dying from sepsis, light and electron microscopy as well as immunohistochemical staining for markers of cellular injury and stress revealed that cell death was rare in sepsis-induced cardiac and renal dysfunction. Moreover, the degree of cell injury or death did not account for severity of sepsis-induced organ dysfunction.⁹

Oxidative stress and antioxidant defence systems are also other factors with a role in the pathogenesis of sepsis. Studies have reported an increase in the amount of reactive oxygen species resulting from oxidative stress in patients diagnosed with sepsis.¹⁰ It has been reported that antioxidant potential might be low in sepsis patients at the beginning of the disease as compared to healthy subjects, but then begin to increase to normal levels and above.^{7,10}

Plasma thiols are powerful antioxidants that physiologically eliminate the free radicals. Serum levels of protein thiols are among the indicators of antioxidant status in the body. Normally, there is a balance between the thiols and the disulphides and they also play a protective role in cellular redox homeostasis. This is called dynamic thiol/disulphide homeostasis. When this redox homeostasis tipped toward

an overbalance of free radicals, then oxidative stress occurs. This process can be associated with various diseases.^{11,13}

The present study aimed to investigate the thiol/disulphide homeostasis which is of vital importance for anti-inflammatory and antioxidant processes in paediatric patients with sepsis and to explore their effects on the prognosis of sepsis.

MATERIALS AND METHODS

Study population

This case-control study was conducted between March 2015 and February 2016. A total of 78 children (aged between 1 month and 18 years) participated in the study. The study group consisted of children who had been diagnosed with sepsis and followed in the University of Health Sciences, Ankara Child Health and Diseases Hematology Oncology Training and Research Hospital, Pediatric Intensive Care Unit (PICU), Ankara, Turkey.

The control group comprised age- and sex-matched children. Healthy children who were not diagnosed with any psychopathology and who were admitted to the department of pediatrics outpatient clinic because of routine checkups were selected for the control group.

Patients who were considered having sepsis according to "The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3)",^{14,15} based on their clinical and/or laboratory findings were included in the present study. These criteria includes the followings: 1) Two or more of: *a.* Temperature > 38 °C or < 36 °C; *b.* heart rate > 90/min; *c.* respiratory rate > 20/min or PaCO₂ < 32 mmHg (4,3 kPa); *d.* white blood cell count > 12000/mm or < 4000/mm or > 10% immature bands, 2) Having at least one criteria; blood culture being positive or clinical sepsis (when blood culture was negative).

We excluded patients with the following criteria: age < 3 months and > 18 years, immunosuppressive, steroid, or radiation therapy, chronic diseases such as diabetes mellitus, chronic renal failure, rheumatologic diseases, oncologic patients and the use of any antioxidant agent (i.e., vitamins E and C). The study was approved by the Local Ethics Committee and informed consent of the patients were obtained from the parents/caregivers of the patients.

Procedures

The levels of hemoglobin, WBC, platelet, lactate, total protein and CRP were measured in the blood samples drawn from the patients with

sepsis at diagnosis or within the first 72 hours after diagnosis.

The paediatric risk of mortality (PRISM III) and paediatric logistic organ dysfunction (PELOD) scores of the patients were used to estimate the severity of disease.

Fasting blood samples were obtained from the patient and control groups and collected into plain tubes (BD Vacutainer®, SST II Advance, REF 367955, UK) to measure antioxidants. Blood samples were centrifuged at 1500 g for 10 minutes within 20 minutes after drawing them from participants in order to obtain serum samples and then stored at -80 °C until analysis starts.

Measurements

Laboratory method

The data obtained were determined as total thiol, native thiol, disulphide, disulphide/total thiol, disulphide/native thiol, and native thiol/total thiol levels.

Total thiol and native thiol concentrations in samples were measured using Ellmann's and modified Ellmann's reagent. Native thiol content was subtracted from total thiol content and half of this difference was calculated; this value was the amount of dynamic disulphide bonds. The ratios of disulphide/total thiol, disulphide/native thiol, and native thiol/total thiol were calculated.

In this study, the tests of thiol/disulphide homeostasis were performed using the spectrophotometric method described by Erel et al.¹³ Homemade kits were applied the automated analyser Cobasc501 (Roche-Hitachi, Germany) according the described method.

Statistical analysis

Shapiro-Wilk test was used to check if continuous variables in the study such as age, total protein and total thiols were normally distributed. Descriptive statistics were expressed in numbers and percentages for categorical variables and in mean, standard deviation, median (IQR) for numerical variables. Normally distributed variables were expressed in mean ± standard deviation (M ± SD), non-normally distributed variables were expressed in median and IQR (interquartile range percentile 25-75) and the categorical variables such as gender were expressed in percentages (%). Mann-Whitney U test was employed for two group comparisons of non-normally distributed numerical variables. Student's t-test was used for two group comparisons of normally distributed

numerical variables. Statistical significance level was $p < 0.05$. IBM SPSS Statistics for Windows version 21.0 (IBM Corp. Released 2012, Armonk, NY) programme was used for statistical analyses and calculations.

RESULTS

The sepsis group included 38 patients (17 girls/21 boys) with a median age of 3.75 years. The control group included 40 healthy children (20 girls/20 boys) with a median age of 4.75 years. No statistically significant difference was found for age between the controls and sepsis groups. Gender distribution was determined to be similar in both of the groups. Demographic and clinical characteristics of patients are provided in *Table 1*.

Distribution of values for native thiols, total thiols and disulphides by groups is given in *Table 2*. Native thiol, total thiol and disulphide levels were significantly lower ($p < 0.001$) in patients with sepsis compared to the control. Disulphide/native thiol and disulphide/total thiol ratios were higher ($p < 0.05$) in patients with sepsis.

The mortality rate of the patients diagnosed with sepsis was 28.9 % (11 out of 38). Among the patients with sepsis, there were no significant differences between the survivors and non-survivors in terms of age, gender, and critical laboratory values (*Table 3*).

Comparison of thiol/disulphide homeostatic parameters at moment of sepsis diagnosis

TABLE 1. Distribution of age and gender among sepsis and control groups

	Sepsis group (n= 38)	Control group (n= 40)	p-value
Gender, n (%)			
Girl	17 (51.4)	20 (50.0)	0.827
Boy	21 (48.6)	20 (50.0)	
Age, years, median (IQR)	3.75 (1.375-11.575)	4.75 (2.250-9.875)	0.408

IQR: Interquartile range.

TABLE 2. Antioxidant levels in the sepsis and control groups

	Sepsis group (n= 38)	Control group (n= 40)	p-value
	Median (IQR)	Median (IQR)	
Native thiol (μmol/L)	260.75 (220.9-332.0)	451.40 (431.93-463.95)	<0.001
Total thiol (μmol/L)	284.25 (241.53-361.15)	483.85 (465.98-504.33)	<0.001
Disulphide (μmol/L)	13.48 (10.24-17.63)	19.43 (15.26-21.64)	<0.001
Disulphide/Native thiol	5.25 (4.00-6.24)	4.14 (3.27-4.80)	0.004
Disulphide/Total thiol	4.75 (3.59-5.55)	3.82 (3.13-4.38)	0.006
Native thiol/Total thiol	90.35 (88.14-91.96)	92.32 (91.23-93.75)	0.001

IQR: Interquartile range.

TABLE 3. Clinical and laboratory characteristics of survivors and non-survivors in the sepsis group

	Survivors (n= 27)	Non-survivors (n= 11)	p-value
Gender	n (%)	n (%)	
Girl	14 (52)	4 (36)	0.392
Boy	13 (48)	7 (64)	
	Median (IQR)	Median (IQR)	
Age, years	4.0 (1.5-11.5)	2.5 (1.0-11.8)	0.628
WBC, $\times 10^3/\mu\text{L}$	12.2 (9.0-21.3)	7.8 (3.5-24.3)	0.664
Hemoglobin, g/dL	10.9 (9.0-11.8)	10.6 (9.2-13.0)	0.923
Platelet, $\times 10^3/\mu\text{L}$	193.0 (51.0-315.0)	136.0 (24.0-367.0)	0.987
CRP, mg/dL	7.8 (1.7-19.0)	14.2 (2.9-20.9)	0.552
Lactate, mmol/L	2.1 (1.4-3.9)	2.7 (1.7-4.2)	0.384
Total protein, g/dL	5.6 (5.2-6.1)	5.9 (5.3-6.2)	0.519
	Mean ($\pm$ SD)	Mean ($\pm$ SD)	
Prism III, score	14.89 $\pm$ 9.39	21.55 $\pm$ 10.91	0.067
PELOD, score	18.96 $\pm$ 13.02	29.27 $\pm$ 15.81	<0.05

WBC: white blood cell; CRP: C-reactive protein; IQR: Interquartile range; SD: standard deviation.

between surviving (n= 27) and nonsurviving (n= 11) are shown in Table 4. There was no significant difference between the survivor and non-survivor septic patients in terms of thiol values.

Additionally, no statistically significant correlation was determined between thiol/disulphide homeostatic parameters and prism and PELOD scores.

DISCUSSION

The pathogenesis of sepsis is a quite complex situation in which numerous mediators and various biomarkers play a role. The role of antioxidants in sepsis is based on limited number of studies conducted on adults.^{8,9} Although thiol levels as an antioxidant parameter have been previously reported in other diseases,¹⁶⁻¹⁸ our current study is the first one investigating the dynamic thiol/disulphide homeostasis in children with sepsis. In this study, we aimed to determine the levels of dynamic thiol/disulphide homeostasis in paediatric patients with sepsis and to explore their effects on the prognosis. Dynamic thiol/disulphide homeostasis has critical roles in antioxidant protection as a novel marker of oxidative stress and is being increasingly implicated in many disorders; its determination provides valuable information on various normal or abnormal biochemical processes.¹¹

We found that total thiol, native thiol and disulphide values, as well as native thiol/total thiol ratio, were lower in paediatric patients with sepsis. This indicates that antioxidant balance is impaired in patients with sepsis. These results were similar to those reported about antioxidant capacity that was previously studied in patients with sepsis and critical patients.¹⁹⁻²¹ In our study, disulphide/native thiol and disulphide/total thiol ratios were higher in patients with sepsis. We attributed this to more reduction of native thiol and total thiol levels compared to disulphide levels.

Although there are limited number of studies on paediatric cases, antioxidant enzyme activities have been investigated in some adult studies. Kumar et al.,¹⁹ determined increased levels of oxidants in septic adult patients. Additionally, they also determined that antioxidant enzymes decrease in sepsis and, moreover, there was an inverse relationship between antioxidant enzymes and organ insufficiencies.

In a multi-center study conducted by Lorente et al.,²⁰ antioxidant capacity was measured in patients with sepsis and compared between non-survivors and survivors. They determined an association between total antioxidant capacity and mortality in severe sepsis and stated that

FIGURE 1. Patients included flow chart

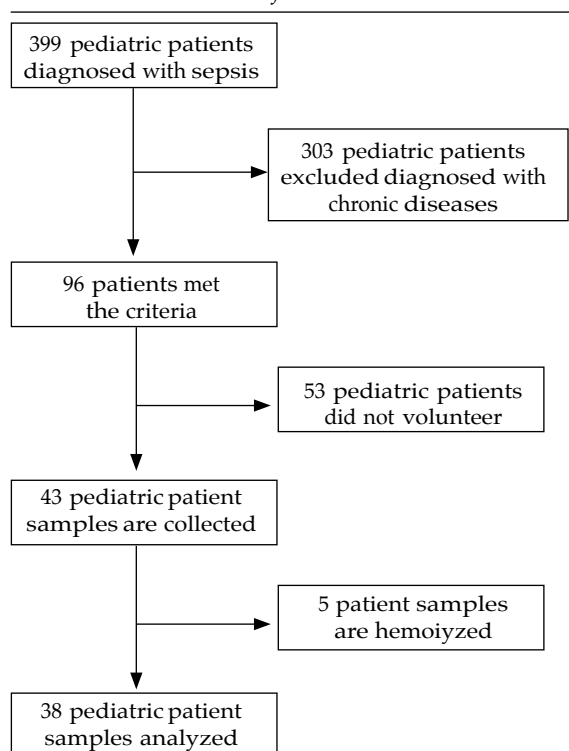


TABLE 4. Thiol/disulphide homeostatic parameters of survivors and non-survivors in the sepsis group

Variable	Survivors (n= 27)	Non-survivors (n= 11)	p
Native thiol (μmol/L)	268.4 (197.7-332.9)	249.9 (230.0-342.2)	0.834
Total thiol (μmol/L)	296.4 (223.3-358.1)	275.5 (254.8-371.0)	0.961
Disulphide(μmol/L)	14.2 (10.2-19.1)	12.2 (11.0-17.5)	0.489
Disulphide/native thiol	5.4 (4.1-6.7)	5.1 (3.1-5.6)	0.253
Disulphide/total thiol	4.9 (3.7-5.9)	4.7 (3.0-5.0)	0.296
Native thiol/total thiol	89.8 (87.8-91.9)	90.7 (89.9-94.1)	0.119

Parameters were expressed in median (interquartile range).

antioxidant capacity was an indicator which predicts course of the disease in severe sepsis. In a recent study,²¹ they examined the antioxidant capacity during the first week in adult patients with sepsis and determined an association with severity of sepsis and mortality. Karapetsa et al.,²² however, examined total antioxidant capacity on the first day of shock in patients with septic shock, which is an indicator of severe sepsis, and they could not find a significant difference between survivor and non-survivor patients and antioxidant balance. In consistence with the literature, PELOD score that reveals multiple organ dysfunction was high in our non-survivor patients.^{20,21}

We know that antioxidant balance is important in patients with sepsis, especially in severe sepsis and concerning multiple organ dysfunction. It has been proposed that sepsis-induced organ dysfunction results at least partly from mitochondrial dysfunction caused by oxidative stress and this, in turn, results in energy insufficiency.²³

In our study, we studied thiol/disulphide homeostasis in paediatric sepsis by a novel method and found it significantly lower in patients with sepsis compared to the control patients.

Limited number of cases, measuring antioxidant levels in a single blood sample and being single-centred are the limitations of the our study. Since there may be changes in antioxidant levels depending on the disease course and treatment, performing measurements in repetitive blood samples during follow-up period of the patients would give more information. In addition, we only looked at the determination of dynamic thiol/disulphide homeostasis, which is just one part of the complex mechanism of oxidative stress. We could not determine the correlations among dynamic thiol/disulphide homeostasis and other oxidative parameters.

CONCLUSIONS

We showed that dynamic thiol/disulphide homeostasis was impaired in sepsis and thiol/disulphide homeostasis is important in critically ill children. This novel method might be a simple tool which could be applied to routine screening as an indicator to show thiol-specific oxidative stress especially in paediatric sepsis. Nevertheless, further studies are required to support these findings. ■

REFERENCES

1. Randolph AG, McCulloh RJ. Pediatric sepsis: important considerations for diagnosing and managing severe infections in infants, children, and adolescents. *Virulence*. 2014; 5(1):179-89.
2. Wheeler DS, Wong HR. Sepsis in Pediatric Cardiac Intensive Care. *Pediatr Crit Care Med*. 2016; 17(8 Suppl 1):S266-71.
3. de Souza DC, Barreira ER, Faria LS. The Epidemiology of Sepsis in Childhood. *Shock*. 2017; 47(Suppl 1):2-5.
4. Schlapbach LJ, Straney L, Alexander J, MacLaren G, et al. Mortality related to invasive infections, sepsis, and septic shock in critically ill children in Australia and New Zealand, 2002-13: a multi centre retrospective cohort study. *Lancet Infect Dis*. 2015; 15(1):46-54.
5. 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.
6. Balamuth F, Weiss SL, Neuman MI, Scott H, et al. Pediatric severe sepsis in U.S. children's hospitals. *Pediatr Crit Care Med*. 2014; 15(9):798-805.
7. Lorente L, Martín MM, Pérez-Cejas A, Abreu-González P, et al. Serum total antioxidant capacity during the first week of sepsis and mortality. *J Crit Care*. 2018; 47:139-44.
8. Harrois A, Huet O, Duranteau J. Alterations of mitochondrial function in sepsis and critical illness. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2009; 22(2):143-9.
9. Takasu O, Gaut JP, Watanabe E, To K, et al. Mechanisms of cardiac and renal dysfunction in patients dying of sepsis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013; 187(5):509-17.
10. Kumar S, Gupta E, Kaushik S, Kumar Srivastava V, Mehta SK, Jyoti A. Evaluation of oxidative stress and antioxidant status: Correlation with the severity of sepsis. *Scand J Immunol*. 2018; 87(4):e12653.
11. Davies KJ. Oxidative stress, antioxidant defenses, and damage removal, repair, and replacement systems. *IUBMB Life*. 2000; 50(4-5):279-89.
12. Haddad JJ. Oxygen sensing and oxidant/redox-related pathways. *Biochem Biophys Res Commun*. 2004; 316(4):969-77.
13. Erel O, Neselioglu S. A novel and automated assay for thiol/disulphide homeostasis. *Clin Biochem*. 2014; 47(18):326-32.
14. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016; 315(8):801-10.
15. 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.
16. Ozler S, Oztas E, Caglar AT, Uygur D, et al. Thiol/disulfide homeostasis in predicting adverse perinatal outcomes at 24-28 weeks of pregnancy in gestational diabetes. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2016; 29(22):3699-704.
17. Kundi H, Ates I, Kiziltunc E, Cetin M, et al. A novel oxidative stress marker in acute myocardial infarction; thiol/disulphide homeostasis. *Am J Emerg Med*. 2015; 33(11):1567-71.
18. Ates I, Ozkayar N, Inan B, Yilmaz FM, et al. Dynamic thiol/disulphide homeostasis in patients with newly diagnosed primary hypertension. *J Am Soc Hypertens*. 2016; 10(2):159-66.
19. Kumar S, Gupta E, Kaushik S, Kumar Srivastava V, et al. Evaluation of oxidative stress and antioxidant status: Correlation with the severity of sepsis. *Scand J Immunol*. 2018; 87(4):e12653.
20. Lorente L, Martín MM, Almeida T, Abreu-González P, et al. Association between serum total antioxidant capacity and mortality in severe septic patients. *J Crit Care*. 2015; 30(1):217.e7-12.

21. Lorente L, Martín MM, Pérez-Cejas A, Abreu-González P, et al. Serum total antioxidant capacity during the first week of sepsis and mortality. *J Crit Care*. 2018; 47:139-44.
22. Karapetsa M, Pitsika M, Goutzourelas N, Stagos D, et al. Oxidative status in ICU patients with septic shock. *Food Chem Toxicol*. 2013; 61:106-11.
23. Galley HF. Oxidative stress and mitochondrial dysfunction in sepsis. *Br J Anaesth*. 2011; 107(1):57-64.

Cuestionario de enfermedad respiratoria crónica (CRQ-SAS): análisis de las propiedades psicométricas

Chronic Respiratory Disease Questionnaire (CRQ-SAS): Analysis of psychometric properties

Lic. en Psicología Selene Valero-Moreno^a, Dra. Silvia Castillo-Corullón^b,
Prof. Dr. Vicente J. Prado-Gascó^c, Prof. Dra. Marián Pérez-Marín^d y
Prof. Dra. Inmaculada Montoya-Castilla^e

- a. Facultad de Psicología, Departamento de Personalidad, Evaluación y Tratamientos Psicológicos.
 - b. Unidad de Neumología Infantil y Fibrosis Quística del Hospital Clínico y Universitario de Valencia.
 - c. Departamento de Psicología Social, Facultad de Psicología.
 - d. Departamento de Personalidad, Evaluación y Tratamientos Psicológicos, Facultad de Psicología.
 - e. Departamento de Personalidad, Evaluación y Tratamientos Psicológicos, Facultad de Psicología.
- Universidad de Valencia, Valencia, España.

Correspondencia:
Dra. Inmaculada Montoya-Castilla:
inmaculada.montoya@uv.es

Financiamiento:
El estudio ha sido realizado gracias a las ayudas de investigación recibidas por la Asociación Española de Psicología Clínica y Psicopatología, por la Federación Española de Asociaciones de Terapia Familiar y una ayuda predoctoral de la Generalitat Valenciana y Fondo Social Europeo (ACIF17).

Conflicto de intereses:
Ninguno que declarar.

Recibido: 27-7-2018
Aceptado: 17-12-2018

RESUMEN

Introducción. El Cuestionario de Enfermedad Respiratoria Crónica Autoadministrado (CRQ-SAS) es un instrumento utilizado para evaluar calidad de vida relacionada con la salud en diferentes idiomas y poblaciones adultas, aunque no en adolescentes. Este estudio analiza las propiedades psicométricas del CRQ-SAS en una muestra de pacientes adolescentes con enfermedad respiratoria crónica y las relaciona con la clínica ansioso-depresiva.

Método. Para analizar propiedades psicométricas del CRQ-SAS, se realizaron análisis factoriales exploratorios y confirmatorios, para estudiar la fiabilidad y validez de la escala. Para evaluar las relaciones con la clínica ansioso-depresiva, se realizaron correlaciones y regresiones lineales múltiples con la Escala de Ansiedad y Depresión Hospitalaria. Se calcularon diferencias de medias en función de variables sociodemográficas.

Resultados. El CRQ-SAS fue administrado en 280 niños y adolescentes con enfermedad respiratoria crónica de edades comprendidas entre 9 y 18 años (Media= 12,02) con una distribución similar entre varones y mujeres. Se mantuvo la estructura original de cuatro factores, se eliminaron 3 ítems de la escala original, y se obtuvo una nueva versión de 17 ítems. Esta mostró adecuadas propiedades psicométricas y de validez discriminante. La disnea y la función emocional fueron las dimensiones que mejor predijeron la clínica ansioso-depresiva. Por último, se obtuvieron baremos para la interpretación de las puntuaciones en la calidad de vida relacionada con la salud.

Conclusiones. Este cuestionario, utilizado anteriormente en población adulta, puede ser un adecuado instrumento para evaluar calidad de vida relacionada con la salud en pacientes adolescentes con enfermedad respiratoria crónica.

Palabras clave: CRQ-SAS, calidad de vida relacionada con la salud, enfermedad respiratoria crónica, adolescente, psicometría.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2019.149>
Texto completo en inglés:
<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2019.eng.149>

Cómo citar: Valero-Moreno S, Castillo-Corullón S, Prado-Gascó VJ, Pérez-Marín M, Montoya-Castilla I. Cuestionario de enfermedad respiratoria crónica (CRQ-SAS): análisis de las propiedades psicométricas. Arch Argent Pediatr 2019;117(3):149-156.

INTRODUCCIÓN

En la actualidad, según la Organización Mundial de la Salud (OMS),¹ cientos de millones de personas sufren las consecuencias de una enfermedad respiratoria crónica (ERC). Concretamente, hay unos 235 millones de personas que padecen asma; 64 millones, una enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), y millones de personas más sufren otras ERC que, a menudo, no llegan a diagnosticarse.¹

En España, según el Instituto Nacional de Estadística (INE), las enfermedades respiratorias de las vías inferiores fueron la quinta causa de muerte más frecuente y la tercera en los hombres.² Se puede decir que las ERC representan, aproximadamente, un 12 % del total de fallecimientos y un 4,2 % en los menores de 15 años.² Entre las ERC, el asma es la más prevalente en la infancia-adolescencia^{1,3} y afecta entre el 5 % y el 14 % de los adolescentes de 13 y 14 años en nuestro país,⁴ con el doble de riesgo de padecerla a esta edad en los varones que en las mujeres.⁴

Las ERC son altamente incapacitantes, por lo que ocasionan un impacto negativo sobre la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS). Esta ha sido definida como “un constructo multidimensional que

comprende el bienestar físico, psicológico y social de un individuo, percibido por él mismo".⁵ En las ERC, los instrumentos de CVRS se utilizan como indicadores del éxito del tratamiento, ya que muestran cuánto interfiere la enfermedad con la vida diaria, así como el nivel de adaptación a esta, a través de varias áreas de funcionamiento (social, emocional o física). En los adolescentes, se ha observado que una falta de control en sus síntomas respiratorios podría ocasionar un mayor deterioro en su CVRS,⁶ pues interfiere en actividades de la vida diaria. Asimismo, aumenta la preocupación por una nueva crisis o incrementa las tasas de absentismo escolar.⁷ A medida que avanza la edad, disminuye la CVRS.⁸

Una de las variables relacionadas con la CVRS en la enfermedad crónica pediátrica es la clínica emocional de la enfermedad. Para ello, se ha observado que la presencia de ansiedad⁹ o depresión¹⁰ en este tipo de pacientes puede disminuir su CVRS.

Las investigaciones sugieren la necesidad de utilizar medidas específicas de CVRS.¹¹ Existen diferentes instrumentos que se han utilizado para evaluarla, algunos con aplicación general para todo tipo de enfermedades (Perfil de Salud de Nottingham o SF-36)¹² y otros centrados en enfermedades específicas, como el Cuestionario Respiratorio St. George (SGRQ).¹³ Uno de los cuestionarios más utilizados en los pacientes con ERC es el Cuestionario de Enfermedad Respiratoria Crónica (CRQ),¹⁴ desarrollado para los pacientes con EPOC.¹⁴ Este instrumento ha demostrado su eficacia en gran variedad de estudios,¹⁵⁻¹⁷ aunque su aplicación se ha centrado en la población adulta^{17,18} y no en los adolescentes. La adaptación española del CRQ¹⁴ permitió el uso de este cuestionario mediante su traducción y validación, en la población alemana y latinoamericana, eliminando ítems para su posterior uso.^{15,17} A pesar de las adecuadas propiedades psicométricas del CRQ,^{15,19} el cuestionario original dependía de un entrevistador; por ello, recientemente, se ha desarrollado el Cuestionario de Enfermedad Respiratoria Crónica Autoadministrado y Estandarizado (CRQ-SAS),¹⁸ validado en diferentes idiomas^{15,17,20,21} y en la población adulta,²²⁻²⁴ que simplifica su uso y disminuye el tiempo requerido para su administración.

El objetivo principal es analizar las propiedades psicométricas del CRQ-SAS para ser utilizado en la población pediátrica. Los objetivos específicos son analizar la fiabilidad y la validez

del CRQ-SAS en los pacientes pediátricos con ERC, evaluar las relaciones con la clínica ansioso-depresiva, analizar las diferencias en la CVRS en función de las variables sociodemográficas y obtener baremos para la interpretación de las puntuaciones.

MÉTODOS

Diseño

El estudio fue de diseño transversal y pase único. Se utilizó el programa SPSS versión 24.0, así como el *software* de modelos de ecuaciones estructurales (EQS, versión 6.3) y el *software* FACTOR²⁵ para el análisis factorial exploratorio (AFE) y el análisis factorial confirmatorio (AFC). El AFE se llevó a cabo de acuerdo con el proceso recomendado por Lloret-Segura.²⁶

Las propiedades de los ítems fueron analizadas utilizando los coeficientes de correlación ítem-total y las variaciones en los coeficientes alfa de Cronbach, si se eliminaban ítems. Las propiedades psicométricas fueron probadas por el AFE y el AFC. Se utilizó este último para validar la estructura factorial de las escalas, utilizando los índices de bondad de ajuste de Satorra-Bentler de máxima verisimilitud (MVR). La idoneidad de los AFC se probó utilizando la significación del chi cuadrado y la corrección robusta de Satorra-Bentler (S-B χ^2).²⁷ Los adecuados índices de bondad de ajuste de los modelos se probaron con el índice de ajuste comparativo (*Comparative Fit Index*; CFI, por sus siglas en inglés) y la fijación de ajuste incremental (*Incremental Fit Index*; IFI, por sus siglas en inglés), cuyos valores $\geq 0,90$ se consideraron adecuados.²⁸ Finalmente, se muestreó el error cuadrático medio-cuadrado de aproximación (*Root Mean Square Error of Approximation*; RMSEA, por sus siglas en inglés) y fue necesario que las puntuaciones fueran $\leq 0,08$.²⁸ Se analizó la validez predictiva mediante correlaciones de Pearson y regresiones lineales múltiples con la Escala Hospitalaria de Ansiedad-Depresión para analizar la validez discriminante. Para calcular las diferencias de medias en relación con las variables sociodemográficas, se realizaron pruebas t para muestras independientes.

Instrumentos

Cuestionario de Enfermedad Respiratoria Crónica Autoadministrado y Estandarizado (CRQ-SAS).²⁰ Formado por un total de 20 ítems agrupados en cuatro dimensiones²⁰ (disnea, fatiga, función emocional y control de la enfermedad), los ítems se agrupan de la siguiente manera:

para disnea, se identifican los cinco primeros; para fatiga, los ítems 8, 11, 15, 17; para función emocional, el 6, 9, 12, 14, 16, 18, 20; y, finalmente, para control de la enfermedad, el 7, 10, 13, 19. El formato de respuesta es tipo Likert de 1 a 7, en el que 1 es máxima afectación y 7 es nada de afectación. Estudios previos indican adecuadas propiedades psicométricas.^{15,17,20}

Escala Hospitalaria de Ansiedad y Depresión.²⁹ Es una escala Likert de 14 ítems utilizada para evaluar los síntomas cognitivos de ansiedad-depresión. Cada elemento está clasificado en una escala de frecuencia de cuatro puntos, que va de 0 a 3. Las puntuaciones más altas indican niveles más altos de sintomatología ansioso-depresiva. Estudios anteriores han encontrado propiedades psicométricas adecuadas.³⁰

Aspectos éticos

Ha sido aprobado por el Comité de Ética de la Universidad de Valencia, así como por el comité del hospital participante. Los datos fueron recogidos entre julio de 2015 y diciembre de 2017, después de firmar un formulario de

consentimiento informado de los tutores legales y el asentimiento por parte de los pacientes.

RESULTADOS

Los participantes fueron pacientes pediátricos con ERC de 9 a 18 años (Media= 12,02, desviación típica -DT-= 2,44); el 52,1 % eran chicos. Se obtuvo una muestra total de 280 participantes, atendidos en una Unidad de Neumología Pediátrica: el 53,2 % (n= 149) eran asmáticos; el 8,9 % (n= 25) tenían fibrosis quística; el 10 % (n= 28), bronquiolitis obliterante; el 4,3 % (n= 12), discinesia ciliar primaria, y el 23,7 % (n= 66), otras ERC (como déficit de alfa-1 antitripsina, bronquiectasias, neumonías de repetición, entre otros).

Análisis de ítems y fiabilidad

El instrumento constaba de 20 ítems distribuidos en cuatro dimensiones. Tras el análisis de los elementos, el análisis de la fiabilidad sugería eliminar los ítems 1 y 9 de la escala para aumentar el alfa de sus respectivos factores y de la dimensión global (Tabla 1). En

TABLA 1. Análisis de ítems y fiabilidad

	M	DT	rjx	α -x	A	K
Disnea: $\alpha = 0,45$; α (sin ítem CRQ-SAS1) = 0,60; FC = 0,63; CI = (0,53-0,67)						
CRQ-SAS1	5,85	2,24	0,14	0,60	-1,94	2,29
CRQ-SAS2	6,79	0,87	0,27	0,40	-5,13	28,92
CRQ-SAS3	6,72	0,80	0,42	0,34	-2,97	9,23
CRQ-SAS4	6,58	1,25	0,36	0,32	-3,70	14,74
CRQ-SAS5	5,26	1,53	0,26	0,38	-0,78	0,08
Fatiga: $\alpha = 0,73$; FC = 0,72; CI = (0,68-0,77)						
CRQ-SAS8	4,87	1,56	0,46	0,71	-0,77	-0,12
CRQ-SAS11	5,64	1,23	0,54	0,66	-0,87	0,12
CRQ-SAS15	5,78	1,18	0,52	0,67	-0,82	-0,01
CRQ-SAS17	5,53	1,48	0,57	0,63	-0,93	0,03
Función emocional: $\alpha = 0,80$; α (sin ítem 9) = 0,81; FC = 0,82; CI = (0,78-0,84)						
CRQ-SAS6	5,26	1,53	0,59	0,77	-0,78	0,08
CRQ-SAS9	5,87	1,46	0,36	0,81	-1,04	0,12
CRQ-SAS12	5,76	1,32	0,68	0,75	-0,83	0,12
CRQ-SAS14	4,97	1,65	0,54	0,78	-0,48	-0,97
CRQ-SAS16	5,90	1,24	0,60	0,77	-1,07	0,72
CRQ-SAS18	5,71	1,09	0,50	0,78	-1,18	2,63
CRQ-SAS20	5,23	1,54	0,56	0,76	-0,74	-0,20
Control de la enfermedad: $\alpha = 0,68$; FC = 0,69; CI = (0,62-0,73)						
CRQ-SAS7	6,26	1,25	0,47	0,63	-1,83	3,01
CRQ-SAS10	5,47	1,74	0,53	0,58	-1,04	-0,05
CRQ-SAS13	4,97	1,94	0,50	0,61	-0,67	-0,81
CRQ-SAS19	6,16	1,118	0,44	0,65	-1,53	2,13
CVRS: $\alpha = 0,84$; α (sin ítem 1 y 9) = 0,85; FC = 0,88; CI = (0,82-0,87)						

M: media; DT: desviación típica; rjx: correlación ítem-total; α -x: alfa de Cronbach si se elimina el ítem; A: asimetría; K: curtosis; FC: fiabilidad compuesta; CI: intervalo de confianza para alfa de Cronbach; CVRS: calidad de vida relacionada con la salud; CRQ-SAS: Cuestionario de Enfermedad Respiratoria Crónica Autoadministrado y estandarizado.

general, todas las dimensiones tenían coeficientes aceptables, excepto en disnea, que era inferior a 0,70.

Análisis de validez del instrumento

Tras analizar las propiedades psicométricas de los ítems, se estableció la validez interna del instrumento utilizando el AFE y el AFC. Antes de llevarlos a cabo, la adecuación de los datos fue determinada por la prueba de esfericidad de Kaiser-Meyer-Olkin (KMO) y Bartlett. KMO presentó un valor adecuado (KMO= 0,85), y el resultado de la prueba de esfericidad de Bartlett ($\chi^2= 1667,83$; gl= 190; $p \leq 0,001$) fue también adecuado, por lo que se realizaron el AFE y el AFC.

a) Análisis factorial exploratorio

Se calculó con la escala original. Tras aplicarlo fijado a cuatro dimensiones, fue necesario eliminar aquellos ítems cuya saturación fuera inferior a 0,40 o superior a este valor en más de un factor, por lo que se sugirió la eliminación de 4 ítems (1, 8, 11, 17). Esta solución factorial presentaba buenos índices de ajuste (RMSEA= 0,02; CFI= 0,98). La varianza explicada por las cuatro dimensiones fue del 59,78 %.

b) Análisis factorial confirmatorio

Después de las sugerencias del AFE, se llevó a cabo el AFC. Los indicadores de bondad de ajuste para la solución de cuatro factores en la versión de 20 ítems fueron inapropiados, por lo que se procedió a eliminar aquellos ítems que presentaban problemas en la carga factorial, $\leq 0,30$ en las puntuaciones, lo que consiguió que el modelo mejorara significativamente cuando se eliminaban 3 ítems (ítems 1, 9, 13) (Tabla 2). Se repitió el mismo procedimiento para la solución de un único factor, se eliminó el mismo número de ítems y se concluyó que el modelo era inapropiado. Los resultados indicaron que la

solución de cuatro factores era la mejor opción, por lo que se obtuvo, finalmente, una versión reducida del cuestionario de 17 ítems (Tabla 3).

Posteriormente, se analizó la relación entre las diferentes dimensiones del instrumento a través de correlaciones de Pearson. Se encontraron relaciones estadísticamente significativas positivas y moderadas entre todas las dimensiones.

La validez de criterio del instrumento se estableció mediante la determinación de la relación entre el CRQ-SAS y otras construcciones sugeridas por la literatura. Se realizaron coeficientes de correlación de Pearson y análisis de regresión entre las diferentes dimensiones del CRQ-SAS y las del HADS (Tabla 4). Los coeficientes de correlación fueron negativos (menores puntuaciones indicaban mejor CVRS), bajos o moderados y significativos ($p \leq 0,01$, oscilaron entre -0,19 y -0,64). Las correlaciones entre las escalas del CRQ-SAS y la edad fueron negativas y significativamente bajas ($p \leq 0,01$) para *función emocional* y el *total* (CVRS), pero no significativas respecto del resto de las escalas.

Continuando con la validez de criterio, se realizaron dos análisis de regresión lineal múltiple; las dimensiones de *ansiedad* y *depresión* fueron las variables de criterio, y los diferentes factores del CRQ-SAS fueron las variables predictoras. Los principales resultados de los modelos finales fueron los siguientes:

- En cuanto a la predicción de la *ansiedad*, *disnea* y *función emocional* en una dirección negativa fueron capaces de predecirla (Figura 1).
- Con respecto a la *depresión*, la *función emocional* en una dirección negativa fue predictora (Figura 1).

Diferencia de medias

Para analizar las diferencias en la CVRS en función del sexo y de la edad, se utilizó una agrupación similar a otros estudios, con

TABLA 2. Indicadores de ajuste del análisis factorial confirmatorio para las soluciones de cuatro factores y la unifactorial

Modelo	S-B- χ^2	df	p	S-B χ^2 /df	CFI	IFI	RMSEA
CRQ-SAS 20 ítems (4 factores)	311,94	164	< 0,000	1,90	0,85	0,85	0,06 (0,05-0,07)
CRQ-SAS 20 ítems (1 factor)	456,86	110	< 0,000	2,69	0,71	0,71	0,08 (0,07-0,09)
CRQ-SAS 17 ítems (4 factores sin ítems 1, 13, 9)	164,86	113	< 0,000	1,46	0,93	0,93	0,04 (0,02-0,05)
CRQ-SAS 17 ítems (1 factor sin ítems 1, 13, 9)	318,82	119	< 0,000	2,68	0,74	0,75	0,08 (0,07-0,09)

S-B- χ^2 : escala Satorra-Bentler chi cuadrado; df: grados de libertad; S-B χ^2 /df: ratio entre S-B χ^2 & gl;

CFI: índice comparativo de ajuste; IFI: índice de ajuste de Bollet; RMSEA: error cuadrático de aproximación;

CRQ-SAS: Cuestionario de Enfermedad Respiratoria Crónica Autoadministrado y Estandarizado.

FIGURA 1. Predicción de dimensiones del HADS por parte de las dimensiones del CRQ-SAS

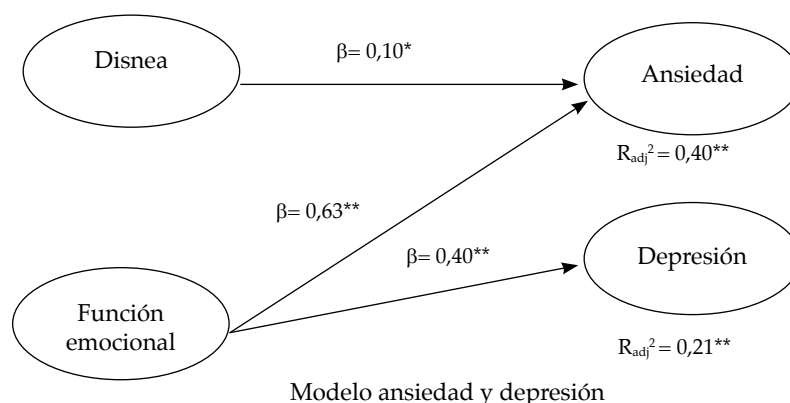
* Nivel de significación $p \leq 0,05$.** Nivel de significación $p \leq 0,01$.

TABLA 3. Versión reducida de la escala del Cuestionario de Enfermedad Respiratoria Crónica Autoadministrado y Estandarizado con los ítems seleccionados

Escala reducida del cuestionario sobre problemas respiratorios crónicos autoadministrado (CRQ-SAS 17)	
FACTOR 1: DISNEA	Realizar sus cuidados básicos, como bañarse, ducharse, comer o vestirse (ítem 2) Caminar (ítem 3) Hacer tareas rutinarias, como faenas de la casa, ir de compras o encargarse de organizar la compra (ítem 4) Participar en actividades sociales, como reuniones con familiares, amigos (ítem 5)
FACTOR 2: FUNCIÓN EMOCIONAL	¿Cuánto tiempo se ha sentido frustrado/a o impaciente? (ítem 6) ¿Cuánto tiempo se ha sentido angustiado/a, preocupado/a o deprimido/a? (ítem 12) ¿Cuánto tiempo se ha sentido relajado/a y sin tensiones? (ítem 14) ¿Cuánto tiempo se ha sentido desanimado/a o con la moral baja? (ítem 16) ¿Hasta qué punto se ha sentido feliz, satisfecho/a o contento/a en su vida personal? (ítem 18) ¿Con qué frecuencia se ha sentido inquieto/a, tenso/a o nervioso/a? (ítem 20)
FACTOR 3: CONTROL DE LA ENFERMEDAD	¿Con qué frecuencia ha tenido la sensación de miedo o pánico al no poder respirar bien? (ítem 7) ¿Cuánto tiempo se ha sentido confiado/a y seguro/a de poder afrontar su problema respiratorio? (ítem 10) ¿Con qué frecuencia se ha sentido asustado/a o angustiado/a al tener dificultades para poder respirar? (ítem 19)
FACTOR 4: FATIGA	¿Hasta qué punto se ha sentido cansado/a? (ítem 8) ¿Hasta qué punto ha tenido energía? (ítem 11) ¿Cuánto tiempo se ha sentido con poca fuerza? (ítem 15) ¿Con qué frecuencia se ha sentido hecho/a polvo o sin ganas de hacer nada? (ítem 17)

CRQ-SAS: Cuestionario de Enfermedad Respiratoria Crónica Autoadministrado y Estandarizado.

TABLA 4. Correlaciones de las dimensiones del Cuestionario de Enfermedad Respiratoria Crónica Autoadministrado y Estandarizado y la Escala Hospitalaria de Ansiedad y Depresión

Dimensiones del CRQ-SAS	HADS			EDAD
	Ansiedad	Depresión	Malestar emocional	
Disnea	-0,23**	-0,19**	-0,23**	-0,10
Función emocional	-0,63**	-0,45**	-0,64**	-0,17**
Control de la enfermedad	-0,31**	-0,23**	-0,32**	0,10
Fatiga	-0,34**	-0,29**	-0,37**	-0,11
CVRS	-0,56**	-0,43**	-0,58**	-0,12**

Nota. * $p \leq 0,05$; ** $p \leq 0,01$

HADS: Escala Hospitalaria de Ansiedad y Depresión; CRQ-SAS: Cuestionario de Enfermedad Respiratoria Crónica Autoadministrado y Estandarizado; CVRS: calidad de vida relacionada con la salud.

preadolescentes de 9-12 años y adolescentes de 12-18 años.⁷ Para la variable sexo, no se observaron diferencias en ninguna de las dimensiones; sin embargo, para la variable edad, hubo diferencias entre las dimensiones: *fatiga* ($t_{205} = 2,79$; $p \leq 0,01$; $d = 0,34$), *función emocional* ($t_{206} = 2,63$; $p \leq 0,01$; $d = 0,38$) y en *total* de CVRS ($t_{196} = 2,15$; $p \leq 0,05$; $d = 0,27$). Los preadolescentes obtuvieron niveles más elevados de CVRS en *fatiga*, *función emocional* y *CVRS total*.

Percentiles para interpretar la calidad de vida relacionada con la salud en los pacientes neumológicos pediátricos

Finalmente, tras completar el análisis de las propiedades psicométricas del CRQ-SAS, se elaboró una tabla de referencia, con baremos, para facilitar la interpretación de los datos obtenidos en este estudio (Tabla 5).

DISCUSIÓN

Una ERC en la adolescencia tiene un impacto negativo en la CVRS del paciente.^{6,7} Así, los resultados indican que el CRQ-SAS, cuestionario muy utilizado para evaluar la CVRS en patología respiratoria crónica²²⁻²⁴ y en diferentes países,^{15,17,21} resulta un instrumento fiable y válido para los adolescentes con ERC.

Tras el análisis de las propiedades psicométricas del instrumento, se redujo el número de ítems y se obtuvo, así, la versión presentada en este estudio. Esta versión abreviada contiene 17 ítems distribuidos en cuatro factores, tal y como sugería la escala original.²⁰ Tanto la fiabilidad como los resultados de validez sugieren propiedades psicométricas apropiadas. Los resultados de fiabilidad son adecuados y similares a los encontrados en estudios anteriores con adultos.^{17,19} Los valores de ajuste obtenidos

con el AFC indican que el modelo propuesto de cuatro factores parece tener un buen ajuste. Tal y como sugerían estudios anteriores,^{21,22,24} existen algunos ítems que cargan factorialmente de manera errónea y pueden resultar reiterativos; por eso, en nuestro estudio, se eliminaron 3 ítems de la escala original.

En cuanto al objetivo de analizar las relaciones de la CVRS con la clínica ansioso-depresiva (validez de criterio), resulta que están relacionadas. Así, los modelos de regresión sugieren que la principal variable predictora de la sintomatología ansioso-depresiva es la *función emocional* (experimentar sensaciones de angustia, preocupación), lo que resulta congruente con el hecho de que la clínica ansioso-depresiva tiene un impacto negativo con los aspectos más psicológicos de la CVRS.^{9,10} Además, la disnea (sensación de ahogo en actividades cotidianas) predice la clínica ansiosa, lo que, en la ERC, mantiene una relación bidireccional en la que, a mayor sensación de ahogo, más ansiedad en el paciente y viceversa. Respecto a la edad, se encuentra que los mayores presentan una peor calidad de vida, tal como indican estudios anteriores.⁷

En relación con el objetivo tres, al analizar la influencia de las variables sociodemográficas respecto a la CVRS, no se observan diferencias en función del sexo, pero sí en la edad. Los adolescentes muestran peor CVRS, concretamente, en las dimensiones de *fatiga* y *función emocional*. Esto puede deberse a que tienen una mayor conciencia de su enfermedad, así como a la pérdida de autonomía ligada a los tratamientos médicos.⁷

La utilización de este instrumento para todo tipo de ERC en la población adolescente

TABLA 5. Baremos en función de la edad en pacientes con enfermedad respiratoria crónica en pediatría (n = 280)

Disnea		Función emocional		Fatiga		Control de la enfermedad		CVRS		Centil
9-12 años (n = 165)	12-18 años (n = 114)	9-12 años (n = 165)	12-18 años (n = 114)	9-12 años (n = 165)	12-18 años (n = 114)	9-12 años (n = 165)	12-18 años (n = 114)	9-12 años (n = 165)	12-18 años (n = 114)	
7	7	6,67	6,50	6,75	6,58	7	7	6,65	6,62	90
7	7	6,50	6	6,50	6,33	7	7	6,53	6,47	80
7	7	6,17	6	6,25	6,17	6,67	6,67	6,35	6,29	70
7	7	6	5,75	6	5,83	6,67	6,67	6,18	6,12	60
7	7	5,67	5,50	5,75	5,42	6	6,67	6	5,85	50
7	7	5,50	5,25	5,50	5	5,67	6,33	5,76	5,65	40
6,75	6,75	5,17	4,75	5	4,5	5,33	5,67	5,59	5,35	30
6,50	6,50	4,83	4,50	4,75	4,33	5	5	5,35	5,12	20
6	5,88	4,33	3,50	4,50	3,83	4,33	4,67	5,06	4,62	10

CVRS: calidad de vida relacionada con la salud (puntuación total de calidad de vida).

resulta novedoso, porque, generalmente, los instrumentos sobre CVRS son en inglés y utilizados en la población adulta. Aunque existen otros cuestionarios en nuestra población relacionados con la CVRS, se suelen centrar en enfermedades específicas, como el asma o la fibrosis quística. Por eso, se considera que puede ser útil en cualquier ERC en pediatría y de fácil administración, porque es autoadministrado, sin necesidad de un profesional entrenado. Por ello, su tiempo de administración es menor que en otros cuestionarios. Aunque, en nuestro estudio, los datos parten de un diseño transversal, este cuestionario se puede utilizar de manera longitudinal para observar cambios respecto de la eficacia de las técnicas de rehabilitación o fisioterapia respiratoria en la CVRS.²⁰

Pese a los aportes de la presente investigación, no está carente de limitaciones. En primer lugar, los procedimientos de muestreo no son probabilísticos y, generalmente, no son representativos de todas las ERC. Así, se encuentra una mayor proporción de pacientes con asma bronquial y bronquiolitis obliterante respecto a otras enfermedades, lo que hace difícil generalizar los resultados encontrados. Futuras investigaciones deberían utilizar muestreos probabilísticos y extender la muestra a otros países. Aunque esta limitación es habitual en los estudios de la disciplina, el elevado tamaño de la muestra, superior a otros estudios, permite considerar los resultados obtenidos como una primera aproximación útil al fenómeno objeto de estudio. Otra limitación hace referencia al uso de autoinformes para la recogida de datos. Estos constituyen una herramienta habitual en la investigación, pero pueden introducir sesgos por la deseabilidad social. Por ello, sería recomendable poder recurrir a otro tipo de instrumentos y/o de medidas objetivas externas (como valores de espirometría o pletismografía). El estudio reviste un especial interés atendiendo al vacío existente en la literatura sobre cuestionarios genéricos de CVRS en neumología pediátrica.

CONCLUSIÓN

El cuestionario CRQ-SAS es un instrumento válido y práctico para evaluar la CVRS de los pacientes con ERC. El presente estudio ofrece una versión abreviada del cuestionario, que permite ampliar el rango de edad para su uso y facilita su administración, incluso por el propio especialista. ■

REFERENCIAS

1. Organización Mundial de la Salud. Enfermedades respiratorias crónicas. 2017. [Consulta: 3 de abril de 2018]. Disponible en: <http://www.who.int/respiratory/es/>.
2. Instituto Nacional de Estadística. Defunciones según la Causa de Muerte 2016. [Consulta: 3 de abril de 2018]. Disponible en: http://www.ine.es/dyngs/INEbase/es/operacion.htm?c=Estadistica_C&cid=1254736176780&menu=resultados&idp=1254735573175.
3. Bercedo Sanz A, Redondo Figuero C, Lastra Martínez L, Gómez Serrano M, et al. Prevalencia de asma bronquial, rinitis alérgica y dermatitis atópica en adolescentes de 13-14 años de Cantabria. *Bol Pediatr*. 2004; 44(187):9-19.
4. GEMA. Guía española para el manejo del asma 4.2. Madrid: Luzan; 2017. [Consulta: 3 de abril de 2018]. Disponible en: https://www.semfyc.es/wp-content/uploads/2017/05/GEMA_4.2_final.pdf.
5. Abbott J, Hart A, Havermans T, Matossian A, et al. Measuring health-related quality of life in clinical trials in cystic fibrosis. *J Cyst Fibros*. 2011; 10(Suppl 2):S82-5.
6. Lima L, Guerra MP, Lemos MS. The Psychological Adjustment of Children with Asthma: Study of Associated Variables. *Span J Psychol*. 2010; 13(1):353-63.
7. Sullivan P, Ghushchyan VG, Navaratnam P, Friedman HS, et al. School absence and productivity outcomes associated with childhood asthma in the USA. *J Asthma*. 2017; 55(2):161-8.
8. Ravens-Sieberer U, Auquier P, Erhart M, Gosch A, et al. The KIDSCREEN-27 quality of life measure for children and adolescents: psychometric results from a cross-cultural survey in 13 European countries. *Qual Life Res*. 2007; 16(8):1347-56.
9. Van den Brink G, Stapersma L, El Marroun H, Henrichs J, et al. Effectiveness of disease specific cognitive-behavioural therapy on depression, anxiety, quality of life and the clinical course of disease in adolescents with inflammatory bowel disease: study protocol of a multicentre randomised controlled trial (HAPPY-IBD). *BMJ Open Gastroenterol*. 2016; 3(1):e000071.
10. Ojeda Zambrano C, Cofré Dougnac C. Calidad de vida relacionada con la salud en pacientes pediátricos con enfermedad inflamatoria intestinal. *Rev Chil Pediatr*. 2018; 89(2):196-201.
11. Everhart RS, Fiese BH. Asthma severity and child quality of life in pediatric asthma: a systematic review. *Patient Educ Couns*. 2009; 75(2):162-8.
12. Sundh J, Johansson G, Larsson K, Lindén A, et al. Comorbidity and health-related quality of life in patients with severe chronic obstructive pulmonary disease attending Swedish secondary care units. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2015; 10:173-83.
13. Zaragoza J, Lugli-Rivero Z. Construcción y validación del instrumento Calidad de Vida en Pacientes con Enfermedades Respiratorias Crónicas (CV-PERC). Resultados preliminares. *Arch Bronconeumol*. 2009; 45(2):81-6.
14. Güell R, Casan P, Sanges M, Morante F, et al. Quality of life in patients with chronic respiratory disease: The Spanish version of the Chronic Respiratory Questionnaire (CRQ). *Eur Respir J*. 1998; 11(1):55-60.
15. Bourbeau J, Maltais F, Rouleau M, Guimont C. French-Canadian version of the Chronic Respiratory and St George's Respiratory Questionnaires: An assessment of their psychometric properties in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Can Respir J*. 2004; 11(7):480-6.
16. Wijkstra P, Ten Vergert E, Van Altena R, Otten V, et al. Reliability and validity of the Chronic Respiratory Questionnaire (CRQ). *Thorax*. 1994; 49(5):465-7.
17. Puhon MA, Guyatt GH, Goldstein R, Mador J, et al. Relative responsiveness of the Chronic Respiratory Questionnaire, St. Georges Respiratory Questionnaire and four other health-related quality of life instruments for patients with chronic lung disease. *Respir Med*. 2007; 101(2):308-16.

18. Bravo Bolaños MP, Delgado Serra LJ, Agredo Ceron R, Rodríguez S, et al. Calidad de vida de los pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica que se encuentran en el servicio de hospitalización y urgencias del hospital universitario San José de la ciudad de Popayán. *Mov Cient.* 2013; 7(1):124-35.
19. Güell R, Casan P, Sangenis M, Sentís J, et al. Traducción española y validación de un cuestionario de calidad de vida en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica. *Arch Bronconeumol.* 1995; 31(5):202-10.
20. Vigil L, Güell MR, Morante F, López De Santamaría E, et al. Validez y sensibilidad al cambio de la versión española autoadministrada del cuestionario de la enfermedad respiratoria crónica (CRQ-SAS). *Arch Bronconeumol.* 2011; 47(7):343-9.
21. Schünemann HJ, Puhan M, Goldstein R, Jaeschke R, et al. Measurement properties and interpretability of the Chronic Respiratory Disease Questionnaire (CRQ). *COPD.* 2005; 2(1):81-9.
22. Al Moamary MS, Tamim HM. The reliability of an arabic version of the self-administered standardized chronic respiratory disease questionnaire (CRQ-SAS). *BMC Pulm Med.* 2011; 11:21.
23. Jones PW, Harding G, Wiklund I, Berry P, et al. Tests of the responsiveness of the COPD assessment test following acute exacerbation and pulmonary rehabilitation. *Chest.* 2012; 142(1):134-40.
24. Watkins ML, Wilcox TK, Tabberer M, Brooks JM, et al. Shortness of breath with daily activities questionnaire: Validation and responder thresholds in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *BMJ Open.* 2013; 3(10):e003048.
25. Lorenzo-Seva U, Ferrando PJ. FACTOR: A computer program to fit the exploratory factor analysis model. *Behav Res Methods.* 2006; 38(1):88-91.
26. Lloret-Segura S, Ferreres-Traver A, Hernández-Baeza A, Tomás-Marco I. El análisis factorial exploratorio de los ítems: una guía práctica, revisada y actualizada. *An Psicol.* 2014; 30(3):1151-69.
27. Satorra A, Bentler PM. Corrections to test statistics and standard errors in covariance structure analysis. In Von Eye A, Clogg CC (eds.). *Latent variable analysis: applications to developmental research.* Thousand Oaks, CA: SAGE; 1994.
28. Browne MW, Cudeck R. Alternative ways of assessing model fit. In: Bollen KA, Long JS, (eds.). *Testing structural equation models.* Newbury Park, CA: SAGE; 1993.
29. Zigmond AS, Snaith RP. The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatr Scand.* 1983; 67(6):361-70.
30. Caro Gabalda I, Ibañez E. Escala hospitalaria de ansiedad y depresión. Su utilidad práctica en Psicología de la Salud. *Bol Psicol.* 1992; 36:43-9.

Archivos hace 75 años

JUNIO DE 1944

ALERGIA TUBERCULOSA (*)

POR EL

Dr. ALBERTO CHATTAS

La identificación del germen de la tuberculosis fué seguida por las investigaciones para obtener un tratamiento específico de la enfermedad.

Cuando Roberto Koch hizo en 1890 la sensacional comunicación sobre el descubrimiento de la "Heilmittel" —su remedio contra la tuberculosis— estaba lejos de pensar que el producto por él obtenido del microbacterium tuberculoso —que más tarde Otto Bujwid denominó tuberculina— constituye desde hace más de 50 años uno de los recursos diagnósticos más fieles de la medicina.

El mismo Koch anunció otros hechos en base a sus experiencias en el animal, que los sintetizó en el conocido "fenómeno de Koch", que refleja el distinto modo de reaccionar frente al bacilo tuberculoso, de un cobayo virgen o previamente infectado de tuberculosis. El mismo Koch tampoco pensó esta vez que su fenómeno llegaría a ser con el tiempo, la piedra fundamental de todos nuestros conocimientos sobre hipersensibilidad e inmunidad y que serviría de arranque a los trabajos experimentales que son la base de nuestra concepción actual sobre la alergia tuberculosa.

Los trabajos ulteriores defraudaron las esperanzas depositadas en el "remedio" de Koch; pero sirvieron para establecer que la tuberculina inyectada a un animal no infectado era inocua a cualquier dosis, mientras que producía reacciones locales, focales y generales en el animal infectado, lo que significa que éste último está sensibilizado a la tuberculina, es decir, que está alérgico. No es mi propósito referirme a todas estas modalidades de la alergia en general, pero considerando a la alergia como un aumento de la susceptibilidad, capaz de condicionar reacciones especiales bajo determinados agentes provocadores y entre éstos, los microorganismos causantes de las enfermedades crónicas; es fácil comprender la importancia de la alergia tuberculosa, ya que su etiología es definida.

La observación de la tuberculinoterapia, condujo indirectamente al tuberculinodiagnóstico y el mismo Koch, se refirió con precisión, a la reacción que el uso de la tuberculina provocaba en el tuberculoso y que

(*) Conferencia dictada en el Primer Curso para Graduados de Clínica de Enfermedades Alérgicas, Facultad de Medicina, (Córdoba).

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

Chronic Respiratory Disease Questionnaire (CRQ-SAS): Analysis of psychometric properties

- a. School of Psychology, Department of Personality, Assessment and Psychological Treatments.
- b. Unit of Pediatric Pulmonology and Cystic Fibrosis of Hospital Clínico y Universitario de Valencia.
- c. Department of Social Psychology, School of Psychology.
- d. Department of Personality, Assessment and Psychological Treatments, School of Psychology.
- e. Department of Personality, Assessment and Psychological Treatments, School of Psychology. Universidad de Valencia, Valencia, Spain.

E-mail address:
Inmaculada Montoya-Castilla, M.D.:
inmaculada.montoya@uv.es

Funding:
This study was funded by the research aids granted by the Spanish Association of Clinical Psychology and Psychopathology and the Spanish Federation of Family Therapy Associations, and by a predoctoral grant provided by the Valencian autonomous government and the European Social Fund (ACIF17).

Conflict of interest:
None.

Received: 7-27-2018
Accepted: 12-17-2018

Selene Valero-Moreno, B.S. in Psychology^a, Silvia Castillo-Corullón, M.D.^b, Prof. Vicente Javier Prado-Gascó, M.D.^c, Prof. Marián Pérez-Marín, M.D.^d and Prof. Inmaculada Montoya-Castilla, M.D.^e

ABSTRACT

Introduction. The Chronic Respiratory Disease Questionnaire Self-Administered Standardized (CRQ-SAS) format is used to assess health-related quality of life in different languages and adult populations, but it has not been validated in adolescents. This study analyzes the psychometric properties of the CRQ-SAS in a sample of adolescent patients with chronic respiratory disease and correlates them to anxiety and depression.

Method. In relation to the CRQ-SAS psychometric properties, exploratory and confirmatory factor analyses were done to assess the instrument's reliability and validity. Correlations and multiple linear regressions with the Hospital Anxiety and Depression Scale were done to assess the relation with anxiety and depression. The mean difference was estimated based on sociodemographic outcome measures.

Results. The CRQ-SAS was administered to 280 children and adolescents with chronic respiratory disease aged 9-18 years (mean = 12.02), with a similar male-female distribution. The original 4-factor structure was maintained; 3 items were removed from the original scale and a new 17-item version was obtained. This showed adequate psychometric properties and discriminant validity. The dyspnea and emotional functioning domains better predicted anxiety and depression. Lastly, scales were obtained for the interpretation of health-related quality of life scores.

Conclusions. This questionnaire, which has been previously used in the adult population, may be an adequate instrument to assess health-related quality of life in adolescent patients with chronic respiratory disease.

Key words: CRQ-SAS, health-related quality of life, chronic respiratory disease, adolescent, psychometry.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2019.eng.149>

To cite: Valero-Moreno S, Castillo-Corullón S, Prado-Gascó VJ, Pérez-Marín M, et al. Chronic Respiratory Disease Questionnaire (CRQ-SAS): Analysis of psychometric properties. *Arch Argent Pediatr* 2019;117(3):149-156.

INTRODUCTION

At present, according to the World Health Organization (WHO),¹ hundreds of millions of people suffer the consequences of chronic respiratory disease (CRD). In fact, approximately 235 million people suffer asthma; 64 million people, chronic obstructive pulmonary disease (COPD); and millions more, other CRDs, which often go undiagnosed.¹

In Spain, according to the National Statistics Institute (Instituto Nacional de Estadística, INE), lower respiratory tract diseases were the fifth most common cause of death, and the third among men.² It could be stated that CRDs account for approximately 12 % of all deaths and for 4.2 % of deaths among children younger than 15 years.² The most prevalent CRD in childhood and adolescence is asthma,^{1,3} which affects 5-14 % of adolescents aged 13-14 years in Spain;⁴ males have twice the risk for CRD at this age than females.⁴

CRDs are highly disabling, therefore causing a negative impact on health-related quality of life (HRQoL). HRQoL has been defined as a "multidimensional construct that comprises an individual's physical, psychological and social well-being as perceived by such individual."⁵ In CRDs, HRQoL instruments are used as indicators of treatment success because they demonstrate disease interference with daily life and the level of adaptation to disease based on several functioning areas (social, emotional or physical). It has been observed that, in adolescents, a poor respiratory symptom control could lead to a greater HRQoL deterioration⁶ due

to interference with daily life activities. Likewise, it increases concern for a new crisis and school absenteeism rates.⁷ As age advances, HRQoL decreases.⁸

A HRQoL-related outcome measure in pediatric chronic conditions are the emotional symptoms caused by disease. As a result, it has been observed that, in this type of patients, anxiety⁹ or depression¹⁰ may reduce their HRQoL.

Studies have suggested the need to use specific HRQoL measures.¹¹ Different instruments have been implemented to assess HRQoL; some may be generally applied to any type of disease (the Nottingham Health Profile or the SF-36),¹² while others focus on specific diseases, such as the St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ).¹³ The most common instrument used in CRD patients is the Chronic Respiratory Disease Questionnaire (CRQ),¹⁴ developed for COPD patients.¹⁴ The effectiveness of the CRQ has been demonstrated in a large variety of studies,¹⁵⁻¹⁷ but mainly in the adult population,^{17,18} not in adolescents. The Spanish version of the CRQ¹⁴ was translated and validated for its use in the German and Latin American populations, and some items were removed for its subsequent application.^{15,17} In spite of the adequate psychometric properties of the CRQ,^{15,19} the original questionnaire depended on an interviewer; for this reason, the Chronic Respiratory Disease Questionnaire Self-Administered Standardized (CRQ-SAS) format¹⁸ has been recently developed and validated in different languages^{15,17,20,21} for the adult population,²²⁻²⁴ and can be administered more easily and rapidly.

The main objective of this study was to analyze the psychometric properties of the CRQ-SAS for its use in the pediatric population. The specific objectives of this study were to analyze its reliability and validity in pediatric patients with CRD, assess the relation with anxiety and depression, analyze the differences in HRQoL based on sociodemographic outcome measures, and obtain scales for score interpretation.

METHODS

Design

This was a cross-sectional, single-pass study. The SPSS software (version 24.0), the structural equation modeling software (version 6.3), and the FACTOR software²⁵ were used for the exploratory factor analysis (EFA) and the confirmatory factor analysis (CFA). The EFA was done in line with the process recommended by Lloret-Segura.²⁶

Item properties were analyzed based on item-total correlation coefficients and variations in Cronbach's alpha coefficients, if items were removed. Psychometric properties were tested using an EFA and a CFA. The latter was used to validate the scales' factor structure based on Satorra-Bentler's goodness of fit and maximum likelihood estimation (MLE). The suitability of the CFA was tested using Satorra-Bentler's robust correction and χ^2 significance (S-B χ^2).²⁷ Adequacy of goodness-of-fit indices were tested using the comparative fit index (CFI) and the incremental fit index (IFI); values ≥ 0.90 were considered adequate.²⁸ Finally, the root mean square error of approximation (RMSEA) was included in the sample; the score had to be ≤ 0.08 .²⁸ Predictive validity was assessed using Pearson's correlations and multiple linear regressions with the Hospital Anxiety and Depression Scale to analyze discriminant validity. The mean difference in relation to sociodemographic outcome measures was estimated using t tests for independent samples.

Instruments

Chronic Respiratory Disease Questionnaire Self-Administered Standardized (CRQ-SAS).²⁰

This instrument is made up of 20 items grouped into 4 domains²⁰ (dyspnea, fatigue, emotional functioning and disease control). Items are grouped as follows: for dyspnea, items 1-5; for fatigue, items 8, 11, 15, 17; for emotional functioning, items 6, 9, 12, 14, 16, 18, 20; and, finally, for disease control, items 7, 10, 13, 19. A 7-point Likert-like scale was used for answers, where 1 means maximal involvement and 7, no involvement at all. Prior studies have shown its adequate psychometric properties.^{15,17,20}

Hospital Anxiety and Depression Scale.²⁹

This is a 14-item Likert scale used to assess the cognitive symptoms of anxiety and depression. Each item is rated as per a 4-point frequency scale, from 0 to 3. A higher score indicates a higher level of anxiety and depression symptoms. Prior studies have observed its adequate psychometric properties.³⁰

Ethical aspects

The study was approved by the Ethics Committee of Universidad de Valencia and the committee of the participating hospital. Data were collected between July 2015 and December 2017, once informed consents were signed by legal tutors and patients had given their assent.

RESULTS

Participants were pediatric patients with CRD aged 9-18 years (mean = 12.02, standard deviation [SD] = 2.44); 52.1 % were males. The sample was made up of 280 participants seen at the Unit of Pediatric Pulmonology: 53.2 % (n = 149) had asthma; 8.9 % (n = 25), cystic fibrosis; 10 % (n = 28), obliterative bronchiolitis; 4.3 % (n = 12), primary ciliary dyskinesia; and 23.7 % (n = 66), other CRDs (e.g., alpha-1 antitrypsin deficiency, bronchiectasis, recurrent pneumonia, among others).

Item and reliability analysis

The instrument was made up of 20 items grouped in 4 domains. After analyzing items, the reliability analysis suggested the removal of items 1 and 9 to increase the alpha of their corresponding factors and the overall domain (Table 1). In general, all domains showed acceptable coefficients, except for dyspnea, which was below 0.70.

Instrument's validity analysis

After analyzing the psychometric properties of the items, the instrument's internal validity was established using the EFA and the CFA. Before performing the analyses, data adequacy was determined using the Kaiser-Meyer-Olkin (KMO) measure and Bartlett's sphericity test. The KMO showed an adequate value (KMO = 0.85), as well as Bartlett's sphericity test ($\chi^2 = 1667.83$, $df = 190$; $p \leq 0.001$), so the EFA and the CFA were performed.

a) Exploratory factor analysis

It was estimated based on the original scale. After applying it in a fixed manner to the 4 domains, it was necessary to remove those items whose saturation was below 0.40 or higher in more than 1 factor; therefore, 4 items were removed (1, 8, 11, 17). Such factor resolution showed adequate fit indices (RMSEA = 0.02, CFI = 0.98). The explained variance for the 4 domains was 59.78 %.

TABLE 1. Item and reliability analysis

	M	DT	rjx	α -x	A	K
Dyspnea: $\alpha = 0.45$; α (leaving out item CRQ-SAS1) = 0.60; CR = 0.63; CI = (0.53-0.67)						
CRQ-SAS1	5.85	2.24	0.14	0.60	-1.94	2.29
CRQ-SAS2	6.79	0.87	0.27	0.40	-5.13	28.92
CRQ-SAS3	6.72	0.80	0.42	0.34	-2.97	9.23
CRQ-SAS4	6.58	1.25	0.36	0.32	-3.70	14.74
CRQ-SAS5	5.26	1.53	0.26	0.38	-0.78	0.08
Fatigue: $\alpha = 0.73$; CR = 0.72; CI = (0.68-0.77)						
CRQ-SAS8	4.87	1.56	0.46	0.71	-0.77	-0.12
CRQ-SAS11	5.64	1.23	0.54	0.66	-0.87	0.12
CRQ-SAS15	5.78	1.18	0.52	0.67	-0.82	-0.01
CRQ-SAS17	5.53	1.48	0.57	0.63	-0.93	0.03
Emotional functioning: $\alpha = 0.80$; α (leaving out item 9) = 0.81; CR = 0.82; CI = (0.78-0.84)						
CRQ-SAS6	5.26	1.53	0.59	0.77	-0.78	0.08
CRQ-SAS9	5.87	1.46	0.36	0.81	-1.04	0.12
CRQ-SAS12	5.76	1.32	0.68	0.75	-0.83	0.12
CRQ-SAS14	4.97	1.65	0.54	0.78	-0.48	-0.97
CRQ-SAS16	5.90	1.24	0.60	0.77	-1.07	0.72
CRQ-SAS18	5.71	1.09	0.50	0.78	-1.18	2.63
CRQ-SAS20	5.23	1.54	0.56	0.76	-0.74	-0.20
Disease control: $\alpha = 0.68$; CR = 0.69; CI = (0.62-0.73)						
CRQ-SAS7	6.26	1.25	0.47	0.63	-1.83	3.01
CRQ-SAS10	5.47	1.74	0.53	0.58	-1.04	-0.05
CRQ-SAS13	4.97	1.94	0.50	0.61	-0.67	-0.81
CRQ-SAS19	6.16	1.18	0.44	0.65	-1.53	2.13
HRQoL: $\alpha = 0.84$; α (leaving out items 1 and 9) = 0.85; CR = 0.88; CI = (0.82-0.87)						

M: mean; SD: standard deviation; rjx: item-total correlation; α -x: Cronbach's alpha if the item is removed; A: asymmetry; K: kurtosis; CR: compound reliability; CI: confidence interval for Cronbach's alpha; HRQoL: health-related quality of life; CRQ-SAS: Chronic Respiratory Disease Questionnaire Self-Administered Standardized.

b) *Confirmatory factor analysis*

After applying the EFA recommendations, the CFA was performed. The goodness-of-fit indices for the 4-factor resolution in the 20-item version were inadequate. Therefore, items with factor loading problems, ≤ 0.30 score, were removed, thus resulting in a significantly improved model once 3 items (1, 9, 13) were removed (Table 2). The same procedure was repeated for the single factor resolution, the same number of items was removed, and the model was deemed inadequate. The results showed that the 4-factor resolution was the better option. Finally, a short 17-item version of the questionnaire was obtained (Table 3).

Then, the relation among the different instrument domains was analyzed using Pearson's correlations. Positive and moderate statistically significant relations were observed among all domains.

The instrument's criterion validity was established based on the determination of the relation between the CRQ-SAS and other constructs suggested in the bibliography. Pearson's correlation coefficient and regression analyses for the different CRQ-SAS and HADS domains were performed (Table 4). Correlation coefficients were negative (a lower score indicated a better HRQoL), low or moderate, and significant ($p \leq 0.01$, between -0.19 and -0.64). Correlations between the CRQ-SAS and age were negative and significantly low ($p \leq 0.01$) for *emotional functioning* and for *total HRQoL*, but not significant in relation to the other scales.

Continuing with criterion validity, two multiple regression linear analyses were done; the *anxiety* and *depression* domains were the criterion variables and the different CRQ-SAS factors were predictor variables. The following were the main results of the final models:

a) They predicted *anxiety*, *dyspnea*, and *emotional functioning* in a negative direction (Figure 1).

b) *Emotional functioning* predicted *depression* in a negative direction (Figure 1).

Mean difference

For the analysis of differences in HRQoL based on sex and age, participants were grouped into preadolescents aged 9-12 years and adolescents aged 12-18 years, similar to what was done in other studies.⁷ No difference was observed in any of the domains in terms of sex; however, age showed differences among the domains: *fatigue* ($t_{205} = 2.79$, $p \leq 0.01$, $d = 0.34$), *emotional functioning* ($t_{206} = 2.63$, $p \leq 0.01$, $d = 0.38$), and *total HRQoL* ($t_{196} = 2.15$, $p \leq 0.05$, $d = 0.27$). Preadolescents showed higher HRQoL levels in terms of *fatigue*, *emotional functioning*, and *total HRQoL*.

Percentiles to interpret health-related quality of life in pediatric pulmonology patients

Finally, after completing the analysis of the CRQ-SAS psychometric properties, a reference table with scales was developed to facilitate the interpretation of data obtained in this study (Table 5).

DISCUSSION

The presence of a CRD in adolescence has a negative impact on a patient's HRQoL.^{6,7} The results indicate that the CRQ-SAS, a questionnaire that is widely used to assess HRQoL in CRD²²⁻²⁴ in several countries,^{15,17,21} is valid and reliable for its use in adolescents with CRD.

After analyzing its psychometric properties, the number of items was reduced, thus obtaining the version presented in this study. This short version contains 17 items distributed into 4 factors, as suggested in the original scale.²⁰ Both reliability and validity results suggest adequate psychometric properties. Reliability results are adequate and similar to those observed in previous studies in adults.^{17,19} The fit indices obtained with the CFA indicate that

TABLE 2. Fit indices of the confirmatory factor analysis for four factor resolutions and single factor resolution

Model	S-B- χ^2	df	p	S-B χ^2 /df	CFI	IFI	RMSEA
CRQ-SAS 20 items (4 factors)	311.94	164	< 0.000	1.90	0.85	0.85	0.06 (0.05-0.07)
CRQ-SAS 20 items (1 factor)	456.86	110	< 0.000	2.69	0.71	0.71	0.08 (0.07-0.09)
CRQ-SAS 17 items (4 factors, leaving out items 1, 13, 9)	164.86	113	< 0.000	1.46	0.93	0.93	0.04 (0.02-0.05)
CRQ-SAS 17 items (1 factor, leaving out items 1, 13, 9)	318.82	119	< 0.000	2.68	0.74	0.75	0.08 (0.07-0.09)

S-B χ^2 : Satorra-Bentler χ^2 ; df: degree of freedom; S-B χ^2 /df: ratio between S-B χ^2 and df; CFI: comparative fit index; IFI: incremental fit index; RMSEA: root mean square error of approximation; CRQ-SAS: Chronic Respiratory Disease Questionnaire Self-Administered Standardized.

FIGURE 1. HADS domain prediction as per CRQ-SAS domains

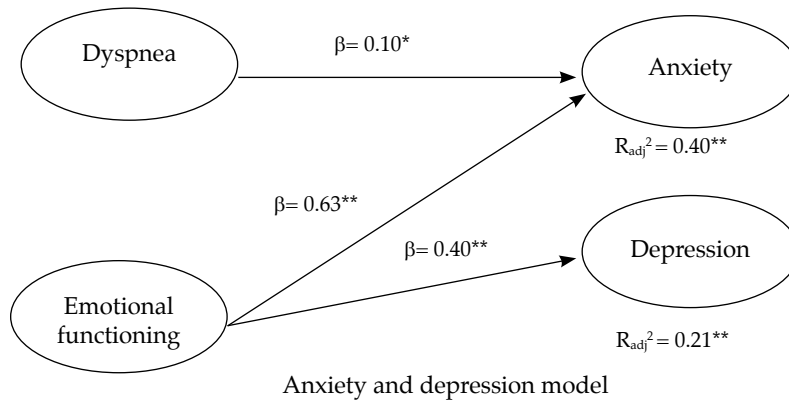
* Significance level $p \leq 0.05$.** Significance level $p \leq 0.01$.

TABLE 3. Short version of the Chronic Respiratory Disease Questionnaire Self-Administered Standardized with selected items

Short version of the Chronic Respiratory Disease Questionnaire Self-Administered Standardized (CRQ-SAS 17)

Factor 1: DYSPNEA	Taking care of your basic needs, such as bathing, showering, eating, or dressing (item 2) Walking (item 3) Performing chores, such as housework, shopping or grocery shopping (item 4) Participating in social activities, such as meeting with family, friends (item 5)
Factor 2: EMOTIONAL FUNCTIONING	How much of the time have you felt frustrated or impatient? (item 6) How much of the time did you feel upset, worried, or depressed? (item 12) How much of the time did you feel relaxed and free of tension? (item 14) How much of the time have you felt discouraged or down in the dumps? (item 16) How happy, satisfied, or pleased have you been with your personal life? (item 18) How often have you felt restless, tense, or uptight? (item 20)
Factor 3: DISEASE CONTROL	How often did you have a feeling of fear or panic when you had difficulty getting your breath? (item 7) How much of the time did you feel very confident and sure that you could deal with your respiratory problem? (item 10) How often did you feel upset or scared when you had difficulty getting your breath? (item 19)
Factor 4: FATIGUE	How tired have you felt? (item 8) How much energy have you had? (item 11) How often have you felt low in energy? (item 15) How often have you felt worn out or sluggish? (item 17)

CRQ-SAS: Chronic Respiratory Disease Questionnaire Self-Administered Standardized.

TABLE 4. Correlations among the domains of the Chronic Respiratory Disease Questionnaire Self-Administered Standardized and the Hospital Anxiety and Depression Scale

CRQ-SAS domains	Anxiety	HADS Depression	Emotional distress	AGE
Dyspnea	-0.23**	-0.19**	-0.23**	-0.10
Emotional functioning	-0.63**	-0.45**	-0.64**	-0.17**
Disease control	-0.31**	-0.23**	-0.32**	0.10
Fatigue	-0.34**	-0.29**	-0.37**	-0.11
HRQoL	-0.56**	-0.43**	-0.58**	-0.12**

Note: * $p \leq 0.05$, ** $p \leq 0.01$

HADS: Hospital Anxiety and Depression Scale; CRQ-SAS: Chronic Respiratory Disease Questionnaire Self-Administered Standardized; HRQoL: health-related quality of life.

the proposed 4-factor model has an adequate fit. As suggested in prior studies,^{21,22,24} some items show an erroneous factor loading and may result repetitive; therefore, in our study, 3 items were removed from the original scale.

A relation has been demonstrated between HRQoL and anxiety and depression (criterion validity), which was this study's objective. Thus, regression models suggest that the main predictive outcome measure of anxiety and depression symptoms is *emotional functioning* (feeling anxious, worried), which is consistent with the fact that anxiety and depression have a negative impact on the psychological aspects of HRQoL.^{9,10} In addition, dyspnea (shortness of breath while doing daily activities) is a predictor of anxiety, which, in the case of CRD, shows a two-way relation: greater shortness of breath leads to greater anxiety and vice versa. In terms of age, older participants showed a worse quality of life, as suggested by prior studies.⁷

In relation to the third objective of this study, the analysis of the impact of sociodemographic outcome measures on HRQoL showed no differences for sex, whereas it did for age. Adolescents have a worse HRQoL, specifically in the *fatigue* and *emotional functioning* domains. This may be because they have a greater awareness of their disease and the loss of autonomy in relation to medical treatments.⁷

We find the use of this instrument for any type of CRD in the adolescent population innovative because, in general, HRQoL instruments are in English and aimed at the adult population. Although there are other questionnaires related to HRQoL that can be used in our population, they focus on specific diseases, such as asthma or cystic fibrosis. Therefore, it may be useful for

any pediatric CRD and is easily administered by individuals themselves, without the help of a trained professional. This reduces the time of administration compared to other questionnaires. Although the data used in our study correspond to a cross-sectional design, this questionnaire may be used in a longitudinal study to observe changes in respiratory rehabilitation or physical therapy techniques in relation to HRQoL.²⁰

In spite of the contributions made by this study, it has limitations. First of all, the sampling procedures corresponded to non-probability sampling and, in general, the sample was not representative of all CRDs. Our sample included a higher proportion of patients with bronchial asthma and obliterative bronchiolitis compared to other diseases, which prevents the generalization of outcomes. Further studies with probability sampling and with samples from other countries are required. Although such limitation is common in the studies conducted in this field, the large sample size—larger than in other studies—renders these results a useful initial approach to the study subject matter. Another limitation of this study is the use of self-reports for data collection. Self-reports are frequently used in research but may introduce social desirability bias. Therefore, it would be advisable to use other tools and/or external objective measures (e.g., spirometry or plethysmography values). This study is interesting, especially in relation to the lack of generic HRQoL questionnaires in the pediatric pulmonology bibliography.

CONCLUSION

The CRQ-SAS is a valid and practical instrument to assess HRQoL in patients with CRD. This study provides a short questionnaire

TABLE 5. Scales based on age for pediatric patients with chronic respiratory disease (n = 280)

Dyspnea		Emotional functioning		Fatigue		Disease control		HRQoL		Centil
9-12 years old (n = 165)	12-18 years old (n = 114)	9-12 years old (n = 165)	12-18 years old (n = 114)	9-12 years old (n = 165)	12-18 years old (n = 114)	9-12 years old (n = 165)	12-18 years old (n = 114)	9-12 years old (n = 165)	12-18 years old (n = 114)	
7	7	6.67	6.50	6.75	6.58	7	7	6.65	6.62	90
7	7	6.50	6	6.50	6.33	7	7	6.53	6.47	80
7	7	6.17	6	6.25	6.17	6.67	6.67	6.35	6.29	70
7	7	6	5.75	6	5.83	6.67	6.67	6.18	6.12	60
7	7	5.67	5.50	5.75	5.42	6	6.67	6	5.85	50
7	7	5.50	5.25	5.50	5	5.67	6.33	5.76	5.65	40
6.75	6.75	5.17	4.75	5	4.5	5.33	5.67	5.59	5.35	30
6.50	6.50	4.83	4.50	4.75	4.33	5	5	5.35	5.12	20
6	5.88	4.33	3.50	4.50	3.83	4.33	4.67	5.06	4.62	10

HRQoL: health-related quality of life (total score for quality of life).

Asistencia con membrana de oxigenación extracorpórea en recuperación cardiovascular pediátrica: experiencia de un centro de Argentina

Extracorporeal membrane oxygenation in pediatric cardiovascular care: Experience of a center in Argentina

Dra. María L. Pilán^a, Dr. Guillermo Moreno^a, Dra. Mariela Krynski^a,
Enf. Gisela Ponce^a, Dra. Mercedes Montonati^a, Dra. Mirian Lenz^a,
Dr. Ricardo Rodríguez^a, Dr. Javier Cornelis^b, Dr. Jorge Barreta^b,
Dr. Ricardo Magliola^a, Lic. Raquel Quiroz^a y Dr. Pablo García Delucis^b

RESUMEN

Objetivo: Describir resultados de membrana de oxigenación extracorpórea en pacientes con cirugía cardíaca y analizar los factores de riesgos de morbilidad y mortalidad.

Métodos: Estudio retrospectivo, de pacientes cardíacos con asistencia circulatoria. Se registraron variables, diagnóstico, cirugía, puntaje Risk Adjustment for Congenital Heart Surgery (RACHS), momento de colocación, canulación, días de asistencia en internación, complicaciones, sobrevida y seguimiento. Se analizaron los riesgos edad, peso, RACHS, patología uni- o biventricular, momento de colocación, días de asistencia e internación, y complicaciones. Análisis estadístico descriptivo y de regresión logística para factores de riesgo.

Resultados: En 5295 admisiones, 72 pacientes requirieron membrana de oxigenación extracorpórea (1,37%). Edad mediana: 6,5 meses (rango intercuartilo —RIQ—: 20 días-2 años); peso: 5,5 kg (RIQ: 3,25-9,5); tiempo de bomba: 188 min (RIQ: 134-246,5); de clampeo: 92 min (65-117). La canulación fue en quirófano en 34 casos (47%). La mediana de asistencia fue 3 días (RIQ: 2-5), y de internación, 20 (RIQ: 11-32). La sobrevida al alta fue 49%; 8 pacientes fallecieron durante el seguimiento. La complicación más frecuente fue hemorragia (57%). El peso <5 kg ($p = 0,01$) y vasopresores en asistencia ($p = 0,012$) tuvieron riesgo de mortalidad. La sobrevida a 10 años fue del 77%, con 84% en clase funcional 1-2 y el 37% presentaba algún grado de retardo madurativo. **Conclusiones:** La complicación más frecuente fue la hemorragia; peso y vasopresores se asociaron con mortalidad.

Palabras clave: cardiopatías congénitas, oxigenación por membrana extracorpórea, factores de riesgo.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2019.157>

Texto completo en inglés:

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2019.eng.157>

a. Unidad de Cuidados Intensivos.
b. Servicio de Cirugía Cardiovascular.
Hospital de Pediatría "Prof. Dr. J. P. Garrahan",
Buenos Aires, Argentina.

Correspondencia:
María Luisa Pilán:
mlpilan@gmail.com

Financiamiento:
Ninguno.

Conflicto de intereses:
Ninguno que declarar.

Recibido: 8-5-2018.
Aceptado: 8-1-2019

INTRODUCCIÓN

La asistencia con membrana de oxigenación extracorpórea (*extracorporeal membrane oxygenation*; ECMO, por sus siglas en inglés) es un sistema de asistencia vital extracorpórea, que permite proveer, parcial o totalmente, soporte cardíaco y/o pulmonar en los pacientes con falla cardíaca y/o respiratoria refractaria como puente a la decisión, a la recuperación, a la operación quirúrgica o al trasplante. Es una de las terapias más intensas y complejas en cuanto a lo tecnológico ofrecidas en medicina y forma parte del tratamiento estándar en el cuidado perioperatorio de los niños con cardiopatía congénita críticamente enfermos en centros de alta complejidad. Existen distintas formas de asistencia circulatoria mecánica: aquellas que sostienen de modo temporal tanto la función cardíaca como la pulmonar, como la asistencia con ECMO, y aquellas que solo sostienen la función cardíaca, ya sea de un ventrículo o de ambos, conocidas como dispositivos de asistencia ventricular (DAV). ECMO es la forma de asistencia circulatoria mecánica de corto plazo (< 30 días) usada con mayor frecuencia en el cuidado perioperatorio de los niños con cardiopatía congénita.¹⁻³ La indicación más frecuente es la falla del tratamiento médico en la insuficiencia cardíaca y pos cirugía cardíaca.¹⁻³ Se

Cómo citar: Pilán ML, Moreno G, Krynski M, Ponce G, et al. Asistencia con membrana de oxigenación extracorpórea en recuperación cardiovascular pediátrica: experiencia de un centro de Argentina. *Arch Argent Pediatr* 2019;117(3):157-163.

estima que el 1-2 % de los pacientes operados quirúrgicamente requieren este tratamiento, que, por su complejidad, necesita de un conocimiento y entrenamiento altamente específico para lograr buenos resultados.⁴ La Organización Mundial de Soporte Vital Extracorpóreo (*Extracorporeal Life Support Organization*; ELSO por sus siglas en inglés), institución que lleva los registros de todos los centros adheridos a ella, reporta una sobrevida al momento del alta del 42 % para los pacientes cardíacos neonatales y del 51 % para los pediátricos.⁵ En nuestro Hospital, se operan 600 pacientes por año con cardiopatía congénita, con una mortalidad cercana al 5 %, y se cuenta con un programa de ECMO para cirugía cardíaca desde 2006.⁶⁻⁸ El objetivo de este trabajo es describir los resultados de la asistencia con ECMO en los pacientes con cirugía cardíaca y analizar los factores de riesgo de morbilidad y mortalidad en nuestra población.

PACIENTES Y MÉTODOS

Se analizaron en forma retrospectiva los datos de los pacientes asistidos con ECMO en la Unidad de Recuperación Cardiovascular, del Hospital de Pediatría J. P. Garrahan, en el período 2006-2016. Se obtuvieron de la base de datos del Servicio, que los recolectaba en forma prospectiva de todos los pacientes intervenidos. El protocolo fue aprobado por el Comité de Revisión Institucional del Hospital. Por tratarse de datos disociados, no se solicitó consentimiento informado. Se incluyeron datos demográficos, diagnóstico cardiológico y procedimiento quirúrgico realizado, tiempo de bomba y de clampeo, complejidad del procedimiento a través de la Escala de *Risk Adjustment for Congenital Heart Surgery* (RACHS),⁹ inicio del ECMO en el quirófano o en la Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos (UCIP), canulación central o periférica, días de asistencia circulatoria mecánica, complicaciones, sobrevida ante la decanulación, sobrevida al momento del alta y seguimiento a largo plazo. Los pacientes fueron divididos según su edad en < de 30 días, de 1 mes a 12 meses, de un año a 18 años y adultos. Debido a la amplia variabilidad de diagnósticos, se agruparon en tres grupos para su análisis: lesiones univentriculares, lesiones biventriculares y enfermedades miocárdicas (trasplantes cardíacos y miocarditis).

Las complicaciones fueron categorizadas según el registro de la ELSO en mecánicas (entrada de aire, formación de trombos en el circuito, falla en el oxigenador, problemas

en la cánula o cualquiera que haya requerido cambio del circuito), hemorrágicas (hemorragias gastrointestinales, sangrado en el sitio de la canulación, sangrado en el sitio quirúrgico, hemorragia gastrointestinal, hemólisis), neurológicas (convulsiones, hemorragia o infartos cerebrales, muerte encefálica), renales (insuficiencia renal, uso de métodos dialíticos), respiratorias (neumotórax, hemorragia pulmonar), cardiopulmonares (arritmias, paro cardíaco, uso de vasopresores durante la asistencia, hipertensión arterial que requirió vasodilatadores, taponamiento cardíaco) e infecciosas (hemocultivos positivos durante la asistencia). En el seguimiento clínico de 10 años, se evaluaron el estado neurológico (test motor y cognitivo, *Clinical Adaptive Test/Clinical Linguistic and Auditory Milestone Scale* –CAT/CLAMS–) y la capacidad funcional según la clasificación de la Sociedad Americana de Cardiología, sobre la base de los datos registrados en las historias clínicas.

Definiciones

Sobrevida a la ECMO: presencia de circulación nativa 24 h después de la decanulación. **Sobrevida al momento del alta:** paciente vivo al momento del alta hospitalaria o cuando era transferido a otro hospital.⁵

Se analizaron como factores de riesgo de mortalidad la edad y el peso, la complejidad por RACHS, la reparación univentricular o biventricular, el momento de colocación, los días de asistencia e internación, y las complicaciones.

Análisis estadístico: las variables continuas se reportaron como media y desvío estándar o mediana y rango intercuartil (RIQ). Las variables categóricas, como valores absolutos y porcentaje; se evaluó su asociación con el test de χ^2 o el test exacto de Fisher.

Para identificar los factores de riesgo de sobrevida/mortalidad al momento del egreso hospitalario, se realizó un análisis bivariado para evaluar la relación entre esta y otras variables independientes. Posteriormente, se confeccionó un modelo de regresión logística multivariado, en el que las variables seleccionadas para ingresar presentaron $p < 0,2$ asociada al test de Wald. Luego se incluyeron en el modelo aquellas con asociación estadísticamente significativa con el test de Wald: $p < 0,05$. Las medidas de efecto se informaron como odds ratio (OR) con sus respectivos intervalos de confianza (IC) del 95 %. Se utilizó el paquete estadístico Stata 10.1.

RESULTADOS

Durante el período del estudio, se operaron 5295 pacientes con circulación extracorpórea (CEC), de los cuales 72 requirieron ECMO (el 1,37 %). La forma de asistencia fue ECMO venoarterial en todos los casos. En la *Tabla 1*, se describen los datos de la población. La mediana de edad fue de 6,5 meses (RIQ: 20 días-2 años), con peso de 5,5 kg (RIQ: 3,25-9,5). El tiempo de bomba fue 188 minutos (RIQ: 134-246,5); el tiempo de clampeo, 92 minutos (RIQ: 65-117). Los datos de los pacientes agrupados por edad se describen en la *Tabla 2*. El 12 % (n = 9) tuvo una reparación univentricular (hipoplasia de corazón izquierdo). El 72 % (n = 52) requirió un procedimiento quirúrgico de complejidad 3 y 4 de la Escala de RACHS. En 34 pacientes (el 47 %), la conexión a ECMO se realizó en el quirófano; solo en 4 pacientes, se utilizó como tratamiento de estabilización preoperatoria (neonatos con cianosis crítica) para permitir realizar la reparación quirúrgica en condiciones favorables. En el 94,5 % de los casos, se realizó la canulación central. La indicación más frecuente fue disfunción miocárdica (el 69 %) y disfunción asociada a hipertensión pulmonar (HTP) (el 11 %), seguida de cianosis (el 10 %), paro cardiorrespiratorio (el 3 %), causas respiratorias

(el 3 %), sepsis (el 3 %) y arritmias (el 1 %).

La mediana de asistencia fue de 3 días (RIQ: 1-12 días); el 46 % de los pacientes requirió hemofiltración o hemodiafiltración. En el 12 %, se requirió el uso de drogas vasoactivas durante la asistencia. El 72 % de los pacientes presentó complicaciones, y el sangrado fue la más frecuente (el 56,9 %). La mediana de internación hospitalaria fue de 20 días (RIQ: 1 día-34 días). La sobrevida al momento del alta fue del 49 % (n = 35) (*Tabla 2*).

En la *Tabla 3*, se detallan los resultados del análisis bivariado de los factores de riesgo para sobrevida/mortalidad. En la confección del modelo multivariado, se observó que todos los pacientes que requirieron drogas vasopresoras en ECMO fallecieron (p = 0,012). Dado que esta variable predecía perfectamente la mortalidad, no pudo ser ingresada al modelo multivariado y, por ello, no se pudo estimar OR e IC 95 %. En el modelo múltiple, la variable peso < 5 kg fue un factor asociado como predictor de riesgo de sobrevida/mortalidad al momento del egreso hospitalario, independientemente de otras variables evaluadas (p = 0,01), OR 0,28 (IC 95 %: 0,10-0,74).

Durante el seguimiento de 10 años, 19 pacientes se encontraban vivos al momento de este estudio, mientras que 8 fallecieron durante él. El 84 % (n = 16) se encontraban en clase funcional 1-2. Con respecto al desarrollo neurológico, 10 pacientes (el 53 %) tenían desarrollo acorde a la edad, 7 (el 37 %) presentaban diferentes grados de retardo madurativo y, en dos (el 10 %), no se pudieron recabar datos (*Figura 1*).

DISCUSIÓN

En los últimos años, ha habido un aumento en la complejidad de la cirugía cardíaca de las cardiopatías congénitas, con la consiguiente necesidad de ofrecer terapéuticas como ECMO, que ofrecen tiempo a la recuperación de la función

TABLA 1. Descripción de la población. N: 72

Variable	Mediana	RIQ
Edad (meses)	6,5	(0,6-48)
Peso (kg)	5,5	(3,25-9,5)
Tiempo de CEC (min)	188	(134-246,5)
Tiempo de clampeo (min)	92	(65-117)
Tiempo de asistencia (días)	3	(2-5)
Tiempo de ARM (días)	11	(6-20)
Estancia hospitalaria (días)	20	(11-32)

RIQ: rango intercuartilo; CEC: circulación extracorpórea; ARM: asistencia respiratoria mecánica.

TABLA 2. Descripción de la población separada por grupos de edad

	< 30 d.	1 m.-≤ 12 m.	> 12 m.-18 a.	> 18 a.
N.º	18	28	24	2
Edad (mediana y RIQ)	11 d. (6-18)	4 m. (2,5-7,35)	3 a. (1,5-4)	22,8 a. (18-27)
Peso (kg)	3 (2,82-3,3)	4,95 (3,85-6)	10 (8,25-13)	67,5 (60-75)
Univentriculares	4 (22 %)	5 (18 %)	-	-
RACHS ≥ 3	100 %	64 %	75 %	0 %
Días de asistencia	3 (3-4)	3,5 (2-6)	3 (2,5-4,5)	4,5 (1-8)
Días de internación	20,5 (12-30)	15 (6-32)	26,5 (12-34)	25,5 (13-38)
Sobrevida al momento del alta	7 (39 %)	12 (43 %)	14 (58 %)	2 (100 %)

RIQ: rango intercuartilo; d.: días; m.: meses; a.: años; RACHS: Risk Adjustment for Congenital Heart Surgery.

miocárdica.^{1,10} La ELSO reporta, a enero de 2016, una sobrevida del 51 % con ECMO cardíaca en los pacientes pediátricos.⁵ Numerosos artículos mencionan la importancia en la asociación de volumen del centro y la mejora en la sobrevida

en los pacientes que requieren este tratamiento por indicaciones cardíacas; de ahí la importancia de la regionalización y de la centralización de los servicios para técnicas de tratamiento tan específicas.^{4,11} En nuestro Hospital, uno de los

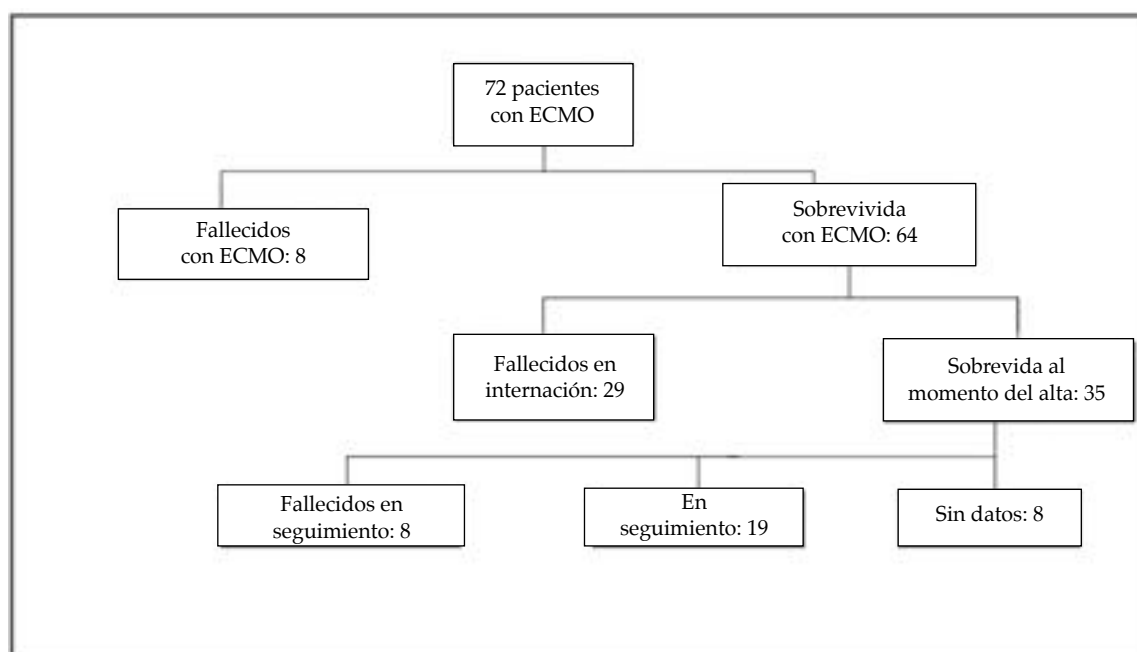
TABLA 3. Análisis bivariado de factores de riesgo de sobrevida al momento del egreso hospitalario*

Variable		% sobrevida	OR	IC 95 %	P
Reparación	Univentricular	47,6	0,73	0,18-2,96	0,65
	Biventricular	55,6			
Canulación	Central	46	0,43	0,098-1,86	0,24
	Periférica	66,7			
RACHS 1	≤ 2	63,5	0,44	0,11-1,69	0,22
	≥ 3	43,5			
Sangrado	Sí	45,2	0,67	0,26-1,73	0,41
	No	55,2			
Vasopresores	Sí	0	--	--	0,012
	No	55,2			
Complicaciones mecánicas	Sí	28,6	0,33	0,09-1,19	0,08
	No	54,4			
Complicaciones renales	Sí	50	1	0,13-7,53	0,95
	No	50			
Peso < 5 kg	Sí	32,3	0,28	0,10-0,74	0,009
	No	63,1			
Edad	< 1 mes	38,9	0,52	0,18-1,53	0,34
	≥ 1 mes	51,8			

* Test de χ^2 .

RIQ: rango intercuartilo; OR: odds ratio; IC: intervalo de confianza; RACHS: *Risk Adjustment for Congenital Heart Surgery*.

FIGURA 1. Seguimiento clínico a 10 años



ECMO: membrana de oxigenación extracorpórea.

principales centros de derivación, el 1,37 % de los pacientes operados necesitaron de ECMO, con una sobrevida al momento del alta del 49 %. La indicación más frecuente fue la disfunción miocárdica en el quirófano (dificultad para desconectar de la CEC) o dentro de las 24 h poscardiotomía en la UCIP.

Numerosos estudios han observado una mayor mortalidad en aquellos pacientes que requirieron ECMO en el quirófano frente a los que lo hicieron en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI), mientras que otros reportaron un incremento de la mortalidad en los pacientes a los que se les colocó la ECMO de modo temprano en la UCI luego de la cirugía cardíaca.^{2,3,11,12} Recientemente, en un estudio retrospectivo sobre la base de un análisis de múltiples bases de datos, no se encontró asociación entre el tiempo de la iniciación de la ECMO y la mortalidad.¹³

En nuestra serie, no hubo diferencia significativa entre uno y otro grupo. Uno de los aspectos más importantes en la indicación de este procedimiento es la elección del momento oportuno de asistencia. Identificar este momento es fundamental, ya que la intervención tardía empeora los resultados. Se han desarrollado diferentes escalas de puntuación a este respecto; sin embargo, en su mayoría, son para pacientes adultos, por lo que es difícil adaptarlas a nuestra población.¹⁴ La mayoría de los grupos coinciden en que el momento óptimo de la iniciación de ECMO debe basarse en el escenario clínico.¹³

Un análisis de la ELSO sobre los factores asociados con la mortalidad en los neonatos que requieren ECMO por indicaciones cardíacas refiere la acidosis (pH sangre arterial < 7,20), ácido láctico > 5 mmol (como marcadores de perfusión tisular), además de la necesidad de asistencia respiratoria mecánica (ARM) pre-ECMO como factores asociados al aumento de la mortalidad.^{12,13} Estos estudios sugieren que una indicación oportuna, en cuanto al momento de inicio del soporte con ECMO, es uno de los factores pronósticos más importantes, sobre todo, en la población neonatal.¹⁵

En nuestra experiencia, se considera la necesidad de ECMO en aquellos pacientes que no salen de bomba o que presentan bajo gasto cardíaco grave poscardiotomía, refractario al tratamiento convencional, tomando como parámetros objetivos los signos de hipoperfusión tisular (acidosis metabólica -ph < 7,25- y láctica -lact. > 4 mmol en ascenso-), saturación venosa < del 40 %, oligoanuria y dosis crecientes de

inotrópicos (adrenalina > 0,15, noradrenalina > 0,15 y en ascenso, y vasopresina > 0,002).

Otro factor de riesgo de mortalidad reconocido en la mayoría de las series es la fisiología univentricular.¹⁵⁻¹⁷ En nuestra serie, la mayoría de los pacientes asistidos tenían reparaciones biventriculares; no se encontraron diferencias significativas en la mortalidad entre uno y otro grupo.

El peso menor de 4 kg, la prematuridad, la duración de la asistencia > 8 días, la necesidad de drogas inotrópicas y/o técnicas dialíticas durante la ECMO son otras variables asociadas a la mortalidad en numerosas series.^{13,17}

En nuestra serie, solo el peso < 5 kg y la necesidad de vasopresores endovenosos se asociaron de manera significativa con la mortalidad. La complicación más frecuente en nuestros pacientes fue el sangrado (el 56,9 %).

Werho et al., en un análisis retrospectivo de los datos de la ELSO, en pacientes pediátricos cardíacos con ECMO, concluyeron que la hemorragia fue una complicación presente en más de la mitad de los casos, que la exploración mediastinal previa a la ECMO, la mayor complejidad de la cirugía, la canulación en el posoperatorio temprano y el mayor tiempo de CEC eran factores asociados a la complicación hemorrágica en estos pacientes y que constituía un factor de riesgo asociado a la morbilidad.¹⁸

La implementación de un protocolo de anticoagulación con la participación de hematólogos, que incluye la realización de estudios complementarios de hemostasia, ha ayudado a disminuir, en nuestro centro, esta complicación, sobre todo, en la población de mayor riesgo, como los neonatos.^{19,20} En nuestra serie, el 46 % de los pacientes requirió hemofiltración y/o hemodiafiltración, pero no se asoció con mayor mortalidad. La indicación de estas medidas dialíticas se debió, en la mayoría de los casos, al exceso de líquido ganado durante el perioperatorio y la necesidad de lograr un balance negativo y no a la presencia de insuficiencia renal aguda.^{21,22}

La ECMO también se asocia con la morbilidad. Las causas son multifactoriales. La gravedad de la cardiopatía, las anomalías no cardíacas, la hipoperfusión de los órganos durante la fase crítica de la enfermedad y el propio procedimiento de la ECMO pueden contribuir a esta.^{2,10,23,24} Es así que, en los últimos años, además de la sobrevida al momento del alta hospitalaria,

se evalúan otros resultados, como el desarrollo neurológico, la calidad de vida y la mortalidad tardía.²⁵⁻²⁷ En el seguimiento a largo plazo, centros de primer nivel concluyen que la mayoría de estos pacientes tienen una significativa morbilidad, un peor desarrollo neurológico y una calidad de vida menor que la población normal.²⁸⁻³⁰

En nuestra serie, 8 pacientes fallecieron durante el seguimiento y solo 19 presentaron consultas posteriores. De ellos, el 84 % (n: 16) se encontraba en clase funcional 1-2, y el 37 % (n: 7) presentaban diferentes grados de retardo madurativo. La incorporación de estos pacientes en el programa de seguimiento de pacientes con enfermedades crónicas complejas del Hospital nos permitirá, en el futuro, un mejor conocimiento del desarrollo neurológico y de la calidad de vida de nuestra población.³¹

CONCLUSIONES

La sobrevida al momento del alta del programa de ECMO cardíaca del Hospital de Pediatría J. P. Garrahan fue del 49 %. Los factores que se asociaron con mayor riesgo de mortalidad fueron el peso menor de 5 kg y la necesidad de vasopresores durante la asistencia. La complicación más frecuente fue el sangrado; sin embargo, no se asoció con mayor mortalidad. En el seguimiento de 10 años, la sobrevida fue del 77 %, y permaneció en clase funcional 1-2 el 84 % de los casos y con diferentes grados de retardo madurativo el 37 %. ■

Agradecimientos

Al Dr. José Suárez por su gran aporte en la realización de este programa. A la Dra. Maria Althabe por su lectura crítica.

REFERENCIAS

- Thiagarajan RR. Extracorporeal Membrane Oxygenation for Cardiac Indications in Children. *Pediatr Crit Care Med*. 2016; 17(8 Suppl 1):S155-9.
- Cashen K, Hollis TK, Delius RE, Meert KL. Extracorporeal Membrane Oxygenation for Pediatric Cardiac Failure: Review with a Focus on Unique Subgroups. *Prog Pediatr Cardiol*. 2016; 43:105-11.
- Mesher AL, McMullan DM. Extracorporeal Life Support for the Neonatal Cardiac Patients: Outcomes and New Directions. *Semin Perinatol*. 2014; 38(2):97-103.
- Freeman CL, Bennett TD, Casper C, Larsen GY, et al. Pediatric and neonatal extracorporeal membrane oxygenation: does center volume impact mortality? *Crit Care Med*. 2014; 42(3):512-9.
- Extracorporeal Life Support Organization. ECLS Registry Report: International Summary. January 2016. [Consulta: 8 de enero de 2019]. Disponible en: <https://www.elseo.org/Registry/Statistics/InternationalSummary.aspx>.
- Althabe M, Rodríguez R, Balestrini M, Charroqui A, et al. Morbilidad en cirugía de cardiopatía congénita en un hospital público en Argentina. *Arch Argent Pediatr*. 2018; 116(1):e14-8.
- Moreno GE, Magliola RH, Pilan ML, Althabe M, et al. Asistencia circulatoria mecánica en pediatría. Experiencia en el Hospital de Pediatría Dr. Juan P. Garrahan. Argentina. *Arch Cardiol Mex*. 2014; 84(4):256-61.
- Magliola R, Althabe M, Moreno G, Lenz A, et al. Cirugía cardíaca reparadora en recién nacidos. Experiencia de 5 años en cirugía neonatal con circulación extracorpórea. *Arch Argent Pediatr*. 2009; 107(5):417-22.
- Jenkins K, Gauvreau K, Newburger J, Spray TL, et al. Consensus-based method for risk adjustment for Surgery for congenital heart disease. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2002; 123(1):110-8.
- Paden ML, Rycus PT, Thiagarajan RR, ELSO Registry. Update and Outcomes in Extracorporeal Life Support. *Semin Perinatol*. 2014; 38(2):65-70.
- Allan CK, Thiagarajan RR, Del Nido PJ, Roth SJ, et al. Indication for initiation of mechanical circulatory supports impacts survival of infants with shunted single-ventricle circulation supported with extracorporeal membrane oxygenation. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2007; 133(3):660-7.
- Chrysostomou C, Morell VO, Kuch BA, O'Malley E, et al. Short- and intermediate-term survival after extracorporeal membrane oxygenation in children with cardiac disease. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2013; 146(2):317-25.
- Gupta P, Robertson MJ, Rettiganti M, Seib PM, et al. Impact of timing of ECMO initiation on outcomes after pediatric heart surgery: a multi-institutional analysis. *Pediatr Cardiol*. 2016; 37(5):971-8.
- Schmidt M, Burrell A, Roberts L, Bailey M, et al. Predicting survival after ECMO for refractory cardiogenic shock: the survival after veno-arterial-ECMO (SAVE)-score. *Eur Heart J*. 2015; 36(33):2246-56.
- Kumer TK, Zurawski D, Dalton H, Talwar S, et al. Extracorporeal membrane oxygenation in postcardiotomy patients: factors influencing outcomes. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2010; 140(2):330-6.
- Mascio CE, Austin E 3rd, Jacobs JP, Jacobs ML, et al. Perioperative mechanical circulatory support in children: an analysis of the Society of Thoracic Surgeons Congenital Heart Surgery Database. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2014; 147(2):658-64.
- Ford MA, Gauvreau K, McMullan M, Almodovar MC, et al. Factors associated with mortality in neonates requiring extracorporeal membrane oxygenation for cardiac indications: analysis of the extracorporeal life support organization registry data. *Pediatr Crit Care Med*. 2016; 17(9):860-70.
- Werhø DK, Pasquali SK, Yu S, Donohue J, et al. Hemorrhagic complications in pediatric cardiac patients on extracorporeal membrane oxygenation: an analysis of the Extracorporeal Life Support Organization Registry. *Pediatr Crit Care Med*. 2015; 16(3):276-88.
- Saini A, Spinella PC. Management of anticoagulation and hemostasis for pediatric extracorporeal membrane oxygenation. *Clin Lab Med*. 2014; 34(3):655-73.
- Baird CW, Zurawski D, Robinson B, Gandhi S, et al. Anticoagulation and extracorporeal membrane oxygenation: impact of activated clotting time a heparin dose on survival. *Ann Thorac Surg*. 2007; 83(3):912-9.
- Askenazi DJ, Ambalavanan N, Hamilton K, Cutter G, et al. Acute kidney injury a renal replacement therapy independently predict mortality in neonatal and pediatric noncardiac patients on extracorporeal membrane oxygenation. *Pediatr Crit Care Med*. 2011; 12(1):e1-6.
- Han SS, Kim, HJ, Lee SJ, Kim WJ, et al. Effects of renal

- replacement therapy in patients receiving extracorporeal membrane oxygenation: a meta-analysis. *Ann Thorac Surg.* 2015; 100(4):1485-95.
23. Chandler HK, Teppa B, Johnson KA, McCracken C, et al. Determining comorbidities and quality of life among pediatric survivors of extracorporeal life support. *J Crit Care.* 2015; 30(5):1085-9.
 24. García Guerra G, Robertson CM, Alton GY, Joffe AR, et al. Quality of life 4 years after complex heart surgery in infancy. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2013; 145(2):482-8.e2.
 25. Wagner K, Risnes I, Berntsen T, Skarbø AB, et al. Clinical and psychosocial follow-up study of children treated with extracorporeal membrane oxygenation. *Ann Thorac Surg.* 2007; 84(4):1349-55.
 26. Massaro AN, El-Dib M, Glass P, Aly H. Factors associated with adverse neurodevelopmental outcomes in infants with congenital heart disease. *Brain Dev.* 2008; 30(7):437-46.
 27. Elias MD, Achuff BJ, Ittenbach RF, Ravishankar C, et al. Long-term outcomes of pediatric cardiac patients supported by extracorporeal membrane oxygenation. *Pediatr Crit Care Med.* 2017; 18(8):787-94.
 28. García Guerra G, Robertson CMT, Alton GY, Joffe AR, et al. Health-related quality of life in pediatric cardiac extracorporeal life support survivors. *Pediatr Crit Care Med.* 2014; 15(8):720-7.
 29. Ibrahim AE, Duncan BW, Blume ED, Jonas RA. Long-term follow-up of pediatric cardiac patients requiring mechanical circulatory support. *Ann Thorac Surg.* 2000; 69(1):186-92.
 30. Costello JM, O'Brien M, Wypij D, Shubert J, et al. Quality of life of pediatric cardiac patients who previously required extracorporeal membrane oxygenation. *Pediatr Crit Care Med.* 2012; 13(4):428-34.
 31. Marin DN, Sorbara L. conducta adaptativa y calidad de vida en niños de 3 a 6 años con cardiopatías congénitas. Su relación con el medio ambiente de crianza. *Med Infant.* 2017; 24(2):78-86.



39° CONGRESO ARGENTINO DE PEDIATRÍA

"Educar en prevención hacia una vida plena"
24, 25, 26 y 27 de septiembre de 2019

SEDE

Metropolitano Rosario
Junín 501 – Ciudad de Rosario – Provincia de Santa Fe

Fecha Límite para la Presentación de Trabajos Libres
Domingo 19 de mayo de 2019

INFORMES E INSCRIPCIÓN

Sociedad Argentina de Pediatría - Entidad Matriz
Av. Coronel Díaz 1971 * (1425) Ciudad de Buenos Aires
Tel: (011)-4821-8612 / Fax: (011)-4821-8612 Interno 101
E-mail: congresos@sap.org.ar * Web Site: www.sap.org.ar

Extracorporeal membrane oxygenation in pediatric cardiovascular care: Experience of a center in Argentina

María L. Pilán, M.D.^a, Guillermo Moreno, M.D.^a, Mariela Krynski, M.D.^a, Gisela Ponce, Nurse^a, Mercedes Montonati, M.D.^a, Mirian Lenz, M.D.^a, Ricardo Rodríguez, M.D.^a, Javier Cornelis, M.D.^b, Jorge Barreta, M.D.^b, Ricardo Magliola, M.D.^a, Raquel Quiroz, B.S.^a and Pablo García Delucis, M.D.^b

ABSTRACT

Objective: To describe the results of extracorporeal membrane oxygenation in patients undergoing heart surgery and analyze the risk factors for morbidity and mortality.

Methods: Retrospective study conducted in cardiac patients under circulatory support. Outcome measures, diagnosis, surgery, Risk Adjustment for Congenital Heart Surgery (RACHS) score, implantation time, cannulation, length of support during stay, complications, survival, and follow-up were recorded. Risks were analyzed in relation to age, weight, RACHS score, single-ventricle or biventricular disease, implantation time, length of support and stay, and complications. Descriptive statistical and logistic regression analyses for risk factors were done.

Results: Among 5295 hospitalizations, 72 patients required extracorporeal membrane oxygenation (1.37 %). Median age: 6.5 months (interquartile range [IQR]: 20 days-2 years); weight: 5.5 kg (IQR: 3.25-9.5); pump time: 188 min (IQR: 134-246.5); clamp time: 92 min (65-117). Cannulation was done in the operating room in 34 cases (47 %). The median length of support was 3 days (IQR: 2-5), and of stay, 20 days (IQR: 11-32). Survival at discharge was 49 %; 8 patients died during follow-up. The most common complication was bleeding (57 %). Weight < 5 kg ($p = 0.01$) and vasopressor use during support ($p = 0.012$) were associated with a risk for mortality. The survival rate at 10 years was 77 %; 84 % of patients corresponded to functional class 1-2, and 37 % had some degree of developmental delay.

Conclusions: The most common complication was bleeding; weight and vasopressor use were associated with mortality.

Key words: congenital heart disease, extracorporeal membrane oxygenation, risk factors.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2019.eng.157>

INTRODUCTION

Extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) is an extracorporeal vital support technique that provides total or partial heart and/or lung support to patients with cardiac and/or refractory respiratory failure as a transition while making a decision and towards recovery, surgery or transplant. It is one of the most complex and powerful technological devices in medicine today and is part of the standard perioperative care in critically-ill children with congenital heart disease admitted to tertiary care facilities. There are different forms of mechanical circulatory support: some provide temporary heart and lung support, such as ECMO, while others only provide heart support, either to one or both ventricles (these are known as ventricular assist devices, VADs). ECMO is a short-term (< 30 days) mechanical circulatory support device that is most commonly used for perioperative care of children with congenital heart disease.¹⁻³ The most frequent indication is unsuccessful treatment in heart failure and postoperative heart surgery.¹⁻³ It has been estimated that 1-2 % of surgery patients require ECMO. Due to its complexity, highly specific knowledge and training are needed to achieve adequate results.⁴ The Extracorporeal Life Support Organization (ELSO), an institute that keeps records of all member centers, has reported that survival at the time of discharge was 42 % for neonatal cardiac patients and 51 % for pediatric

a. Intensive Care Unit.
b. Department of Cardiovascular Surgery.
Hospital de Pediatría "Prof. Dr. Juan P. Garrahan," Autonomous City of Buenos Aires, Argentina.

E-mail address:
María Luisa Pilán M.D.:
mlpilán@gmail.com

Funding:
None.

Conflict of interest:
None.

Received: 5-8-2018.
Accepted: 1-8-2019

To cite: Pilán ML, Moreno G, Krynskia M, Ponce G, et al. Extracorporeal membrane oxygenation in pediatric cardiovascular care: Experience of a center in Argentina. *Arch Argent Pediatr* 2019;117(3):157-163.

cardiac patients.⁵ In our hospital, 600 patients with congenital heart disease are operated on every year, and their mortality rate is close to 5 %. In 2006, we implemented an ECMO program for heart surgery.⁶⁻⁸ The objective of this study was to describe the results of ECMO support in patients undergoing heart surgery and analyze the risk factors for morbidity and mortality in our population.

PATIENTS AND METHODS

This was a retrospective data analysis of patients under ECMO at the Cardiovascular Care Unit of Hospital de Pediatría "Prof. Dr. Juan P. Garrahan," in the 2006-2016 period. Data were obtained from the department's database, which collected them prospectively for all surgery patients. The protocol was approved by the hospital's Institutional Review Board. These are dissociated data, so no informed consent was requested. The following data were included: demographic characteristics, cardiac diagnosis and surgery done, pump and clamp time, surgery complexity based on the Risk Adjustment for Congenital Heart Surgery (RACHS) method,⁹ ECMO initiation in the operating room or in the pediatric intensive care unit (PICU), central or peripheral cannulation, length of mechanical circulatory support in days, complications, survival upon decannulation, survival at the time of discharge, and long-term follow-up. Patients were divided into age groups: < 30 days old, 1-12 months old, 1-18 years old, and adults. Due to the wide variability in terms of diagnosis, patients were divided into three groups for analysis: single-ventricle lesions, biventricular lesions, and myocardial disease (heart transplant and myocarditis).

Complications were categorized as per the ELSO's criteria into mechanical (air in circuit, thrombi in circuit, oxygenator failure, cannula problems or any problem requiring circuit change), hemorrhagic (gastrointestinal hemorrhage, cannulation site bleeding, surgical site bleeding, hemolysis), neurologic (seizures, brain hemorrhage, cerebral infarction, brain death), renal (renal failure, dialysis), respiratory (pneumothorax, pulmonary hemorrhage), cardiopulmonary (arrhythmia, cardiac arrest, vasopressor use during support, arterial hypertension requiring vasodilators, cardiac tamponade), and infectious (positive blood culture during support). During the 10-year clinical follow-up, neurologic status (motor and

cognitive test, Clinical Adaptive Test/Clinical Linguistic and Auditory Milestone Scale [CAT/CLAMS]) and functional capacity were assessed as per the American Society of Cardiology based on data from the medical records.

Definitions

ECMO survival: presence of native circulation 24 h after decannulation. Survival at the time of discharge: patient who was alive at the time of discharge or transfer to another hospital.⁵

The following were analyzed as risk factors for mortality: age and weight, RACHS complexity score, single-ventricle or biventricular repair, implantation time, days of support and stay, and complications.

Statistical analysis: Continuous outcome measures were reported as mean and standard deviation or as median and interquartile range (IQR). Categorical outcome measures were described as absolute values and percentage; their association was assessed using the χ^2 test or Fisher's exact test.

To identify risk factors for survival/mortality at the time of discharge, a bivariate analysis was performed in order to assess the relation between this and other independent outcome measures. Then, a multivariate logistic regression model was developed, which included outcome measures with a p value < 0.2 in association with the Wald test. After this, outcome measures which showed a statistically significant association with the Wald test of $p < 0.05$ were included. Effect sizes were reported as odds ratio (OR) with the corresponding 95 % confidence interval (CI). The statistical software package used was Stata 10.1.

RESULTS

During the study period, 5295 patients were operated on under extracorporeal circulation (ECC); of them, 72 required ECMO (1.37 %). In all cases, venoarterial ECMO was used. *Table 1* describes population data. Patients' median age was 6.5 months (IQR: 20 days-2 years), and their weight was 5.5 kg (IQR: 3.25-9.5). Pump time was 188 min (IQR: 134-246.5); and clamp time was 92 min (IQR: 65-117). *Table 2* shows patient data grouped by age. A single-ventricle repair (hypoplastic left heart syndrome) was performed in 12 % ($n = 9$). Besides, 72 % ($n = 52$) of patients required a RACHS-3 or -4 surgery. In 34 patients (47 %), the ECMO was implanted in the operating room; it was used as preoperative stabilization only in 4 patients

(neonates with critical cyanosis) to allow for surgical repair in favorable conditions. Central cannulation was performed in 94.5 % of patients. The most common indications were myocardial dysfunction (69 %) and dysfunction associated with pulmonary hypertension (PHT) (11 %), followed by cyanosis (10 %), cardiorespiratory arrest (3 %), respiratory causes (3 %), sepsis (3 %), and arrhythmia (1 %).

The median length of support was 3 days (IQR: 1-12 days); 46 % of patients required hemofiltration or hemodiafiltration. Vasoactive drugs were needed during support in 12 %. Complications were observed in 72 % of patients; bleeding was the most common one (56.9 %). The median length of stay was 20 days (IQR: 1-34 days). Survival at the time of discharge was 49 % (n = 35) (Table 2).

Table 3 shows the detailed results of the bivariate analysis of risk factors for survival/mortality. The multivariate model showed that all patients who required vasopressors under ECMO died ($p = 0.012$). Since this outcome measure was an accurate predictor of mortality, it was not included in the multivariate model; therefore, the OR and 95 % CI could not be estimated. In the multiple model, weight < 5 kg was an associated factor that acted as predictor of risk for survival/mortality at the time of discharge, regardless of

other assessed outcome measures ($p = 0.01$), OR: 0.28 (95 % CI: 0.10-0.74).

During the 10-year follow-up period, it was confirmed that 19 patients were alive at the time of this study, whereas 8 had died. Of them, 84 % (n = 16) corresponded to functional class 1-2. In 10 patients (53 %), neurodevelopment was adequate for their age, while in 7 (37 %), varying degrees of developmental delay were observed; no data could be collected in 2 (10 %) (Figure 1).

DISCUSSION

In recent years, heart surgeries for congenital heart disease have become increasingly complex, and therefore it is necessary to offer techniques like ECMO, which provide time for myocardial function recovery.^{1,10} According to the ELSO, in January 2016, the survival rate with cardiac ECMO was 51 % in pediatric patients.⁵ Several articles have mentioned the importance of the association between the site's volume and the improvement of survival among patients who require this treatment for heart indications; hence, it is very important that services be regionalized and centralized to provide such specific techniques.^{4,11} In our hospital, one of the main referral centers, 1.37 % of surgery patients required ECMO, and their survival at the time of discharge was 49 %. The most common indication was myocardial dysfunction during surgery (difficulty to remove ECC) or within 24 h after cardiectomy in the PICU.

Several studies have observed a higher mortality in patients who required ECMO in the operating room compared to the intensive care unit (ICU), whereas other have reported an increased mortality in patients who started ECMO early in the ICU after heart surgery.^{2,3,11,12} Recently, in a retrospective study based on the analysis of multiple databases, no association was established between ECMO initiation time and mortality.¹³

TABLE 1. Description of the population. N: 72

Outcome measure	Median	IQR
Age (months old)	6.5	(0.6-48)
Weight (kg)	5.5	(3.25-9.5)
ECC time (min)	188	(134-246.5)
Clamp time (min)	92	(65-117)
Length of support (days)	3	(2-5)
Length of MV (days)	11	(6-20)
Length of stay (days)	20	(11-32)

IQR: interquartile range; ECC: extracorporeal circulation; MV: mechanical ventilation.

TABLE 2. Description of the population by age group

	< 30 d.	1 m.-≤ 12 m.	> 12 m.-18 a.	> 18 a.
No.	18	28	24	2
Age (median and IQR)	11 d. (6-18)	4 m. (2.5-7.35)	3 a. (1.5-4)	22.8 a. (18-27)
Weight (kg)	3 (2.82-3.3)	4.95 (3.85-6)	10 (8.25-13)	67.5 (60-75)
Single-ventricle	4 (22 %)	5 (18 %)	-	-
RACHS ≥ 3	100 %	64 %	75 %	0 %
Length of support (days)	3 (3-4)	3.5 (2-6)	3 (2.5-4.5)	4.5 (1-8)
Length of stay (days)	20.5 (12-30)	15 (6-32)	26.5 (12-34)	25.5 (13-38)
Survival at the time of discharge	7 (39 %)	12 (43 %)	14 (58 %)	2 (100 %)

IQR: interquartile range; d.: days old; m.: months old; y.: years old; RACHS: Risk Adjustment for Congenital Heart Surgery.

In our series, no significant differences were observed between both groups. One of the most important aspects in the indication of this procedure is the selection of the adequate time for support. Identifying such moment is

critical because a late intervention would worsen outcomes. Different scores have been developed in this regard; however, most are targeted at adult patients and not easily adapted to our population.¹⁴ Most groups agree that the optimal

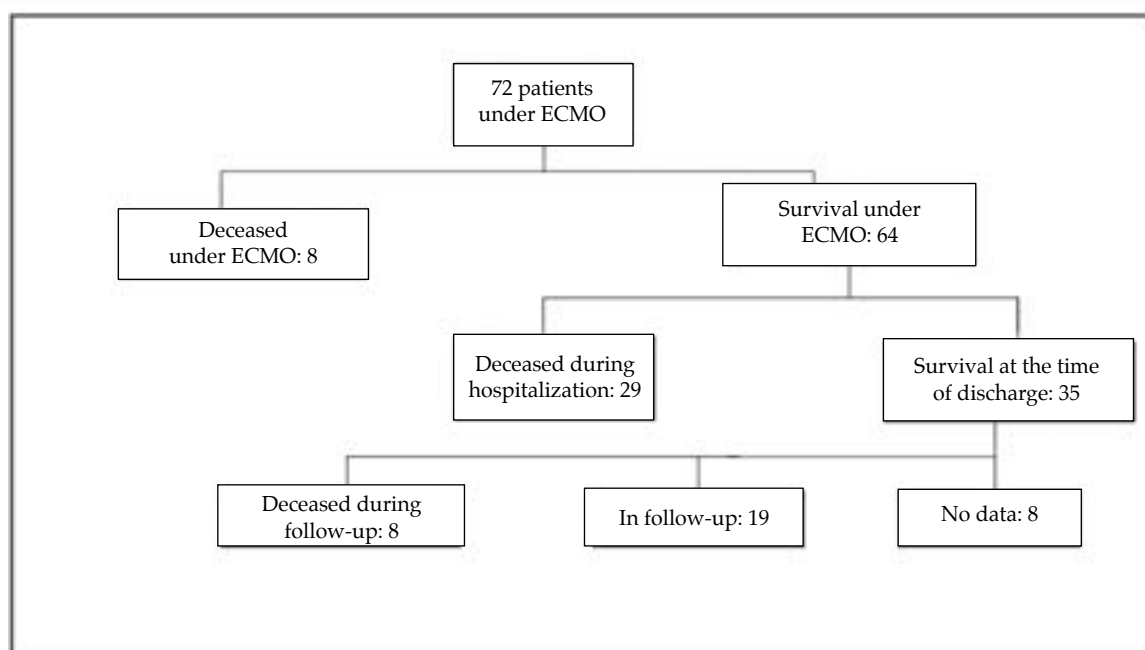
TABLE 3. Bivariate analysis of risk factors for survival at the time of discharge*

Outcome measure		% survival	OR	95 % CI	P
Repair	Single-ventricle	47.6	0.73	0.18-2.96	0.65
	Biventricular	55.6			
Cannulation	Central	46	0.43	0.098-1.86	0.24
	Peripheral	66.7			
RACHS-1	≤ 2	63.5	0.44	0.11-1.69	0.22
	≥ 3	43.5			
Bleeding	Yes	45.2	0.67	0.26-1.73	0.41
	No	55.2			
Vasopressor use	Yes	0	--	--	0.012
	No	55.2			
Mechanical complications	Yes	28.6	0.33	0.09-1.19	0.08
	No	54.4			
Renal complications	Yes	50	1	0.13-7.53	0.95
	No	50			
Weight < 5 kg	Yes	32.3	0.28	0.10-0.74	0.009
	No	63.1			
Age	< 1 month	38.9	0.52	0.18-1.53	0.34
	≥ 1 month	51.8			

* χ^2 test.

IQR: interquartile range; OR: odds ratio; CI: confidence interval; RACHS: Risk Adjustment for Congenital Heart Surgery.

FIGURE 1. Clinical follow-up at 10 years



ECMO: extracorporeal membrane oxygenation.

moment for ECMO initiation should be based on the clinical setting.¹³

An analysis by the ELSO of the factors associated with mortality in neonates requiring ECMO due to heart conditions mentions acidosis (arterial blood pH < 7.20), lactic acid > 5 mmol (as tissue perfusion markers), and the need for mechanical ventilation (MV) prior to ECMO initiation as the factors associated with an increase in mortality.^{12,13} These studies suggest that a timely indication of ECMO initiation is one of the most important prognostic factors, especially in the neonatal population.¹⁵

In our experience, the need for ECMO support is considered for patients in whom the bypass pump cannot be removed or who have a severely low postcardiotomy cardiac output, those who are refractory to standard treatment, based on objective parameters such as tissue hypoperfusion (metabolic acidosis [pH < 7.25] and lactic acidosis [lactate > 4 mmol and increasing]), venous oxygen saturation < 40 %, oligoanuria, and increasing inotrope doses (adrenaline > 0.15, noradrenaline > 0.15 and increasing, and vasopressin > 0.002).

Another risk factor for mortality recognized in most series is single-ventricle physiology.¹⁵⁻¹⁷ In our series, most patients had biventricular repairs; no significant differences were observed in terms of mortality between both groups.

In numerous series, weight < 4 kg, prematurity, length of support > 8 days, and inotrope and/or dialysis requirement under ECMO were other outcome measures associated with mortality.^{13,17}

In our series, only weight < 5 kg and intravenous vasopressor need were significantly associated with mortality. The most common complication in our patients was bleeding (56.9 %).

Werho et al., conducted a retrospective analysis of ELSO data in pediatric cardiac patients under ECMO and concluded that bleeding was a complication in more than half of them, that mediastinal exploration prior to ECMO, a more complex surgery, cannulation during the early post-operative period, and a longer length of ECC were the factors associated with a hemorrhagic complication in these patients and a risk factor associated with morbidity and mortality.¹⁸

The implementation of an anticoagulation protocol by hematologists, including hemostatic supplementary tests, in our facility, has helped to reduce this complication, especially in the population of neonates, who are at a higher

risk.^{19,20} In our series, 46 % of patients required hemofiltration and/or hemodiafiltration, but it was not associated with a greater mortality. In most cases, such dialysis measures were indicated due to excess fluids during the perioperative period and the need to achieve a negative balance and not to the presence of acute renal failure.^{21,22}

ECMO is also associated with morbidity. The causes of this are multifactorial. The severity of heart disease, non-cardiac anomalies, organ hypoperfusion during the critical phase of disease, and ECMO procedure itself may contribute to morbidity.^{2,10,23,24} Thus, in recent years, in addition to survival at the time of discharge, other outcomes have been assessed, such as neurodevelopment, quality of life, and late mortality.²⁵⁻²⁷ During the long-term follow-up, primary care facilities have concluded that most of these patients present a significant morbidity, a worse neurodevelopment, and a poorer quality of life than the normal population.²⁸⁻³⁰

In our series, 8 patients died during follow-up and only 19 completed subsequent clinical visits. Of them, 84 % (n: 16) corresponded to functional class 1-2, and 37 % (n: 7) had varying degrees of developmental delay. The introduction of these patients to the hospital's follow-up program of patients with complex chronic conditions will provide a better future knowledge of our population's neurodevelopment and quality of life.³¹

CONCLUSIONS

The survival rate at the time of discharge in the ECMO program for heart surgery of Hospital de Pediatría "Prof. Dr. Juan P. Garrahan" was 49 %. The factors associated with a higher risk for mortality were weight < 5 kg and vasopressor requirement during support. The most common complication was bleeding; however, it was not associated with a higher mortality. During the 10-year follow-up, the survival rate was 77 %, and 84 % of patients remained in functional class 1-2, while 37 % showed varying degrees of developmental delay. ■

Acknowledgments

We would like to thank José Suárez, M.D., for his contribution to this program. And Maria Althabe, M.D., for making a critical reading.

REFERENCES

1. Thiagarajan RR. Extracorporeal Membrane Oxygenation for Cardiac Indications in Children. *Pediatr Crit Care Med*. 2016; 17(8 Suppl 1):S155-9.

2. Cashen K, Hollis TK, Delius RE, Meert KL. Extracorporeal Membrane Oxygenation for Pediatric Cardiac Failure: Review with a Focus on Unique Subgroups. *Prog Pediatr Cardiol.* 2016; 43:105-11.
3. Mesher AL, McMullan DM. Extracorporeal Life Support for the Neonatal Cardiac Patients: Outcomes and New Directions. *Semin Perinatol.* 2014; 38(2):97-103.
4. Freeman CL, Bennett TD, Casper C, Larsen GY, et al. Pediatric and neonatal extracorporeal membrane oxygenation: does center volume impact mortality? *Crit Care Med.* 2014; 42(3):512-9.
5. Extracorporeal Life Support Organization. ECLS Registry Report: International Summary. January 2016. [Accessed on: January 8th, 2019]. Available at: <https://www.else.org/Registry/Statistics/InternationalSummary.aspx>.
6. Althabe M, Rodríguez R, Balestrini M, Charroqui A, et al. Morbilidad en cirugía de cardiopatía congénita en un hospital público en Argentina. *Arch Argent Pediatr.* 2018; 116(1):e14-8.
7. Moreno GE, Magliola RH, Pílan ML, Althabe M, et al. Asistencia circulatoria mecánica en pediatría. Experiencia en el Hospital de Pediatría Dr. Juan P. Garrahan. Argentina. *Arch Cardiol Mex.* 2014; 84(4):256-61.
8. Magliola R, Althabe M, Moreno G, Lenz A, et al. Cirugía cardíaca reparadora en recién nacidos. Experiencia de 5 años en cirugía neonatal con circulación extracorpórea. *Arch Argent Pediatr.* 2009; 107(5):417-22.
9. Jenkins K, Gauvreau K, Newburger J, Spray TL, et al. Consensus-based method for risk adjustment for surgery for congenital heart disease. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2002; 123(1):110-8.
10. Paden ML, Rycus PT, Thiagarajan RR, ELSO Registry. Update and Outcomes in Extracorporeal Life Support. *Semin Perinatol.* 2014; 38(2):65-70.
11. Allan CK, Thiagarajan RR, Del Nido PJ, Roth SJ, et al. Indication for initiation of mechanical circulatory supports impacts survival of infants with shunted single-ventricle circulation supported with extracorporeal membrane oxygenation. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2007; 133(3):660-7.
12. Chrysostomou C, Morell VO, Kuch BA, O'Malley E, et al. Short- and intermediate-term survival after extracorporeal membrane oxygenation in children with cardiac disease. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2013; 146(2):317-25.
13. Gupta P, Robertson MJ, Rettiganti M, Seib PM, et al. Impact of timing of ECMO initiation on outcomes after pediatric heart surgery: a multi-institutional analysis. *Pediatr Cardiol.* 2016; 37(5):971-8.
14. Schmidt M, Burrell A, Roberts L, Bailey M, et al. Predicting survival after ECMO for refractory cardiogenic shock: the survival after veno-arterial-ECMO (SAVE)-score. *Eur Heart J.* 2015; 36(33):2246-56.
15. Kumer TK, Zurakowski D, Dalton H, Talwar S, et al. Extracorporeal membrane oxygenation in postcardiotomy patients: factors influencing outcomes. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2010; 140(2):330-6.
16. Mascio CE, Austin E 3rd, Jacobs JP, Jacobs ML, et al. Perioperative mechanical circulatory support in children: an analysis of the Society of Thoracic Surgeons Congenital Heart Surgery Database. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2014; 147(2):658-64.
17. Ford MA, Gauvreau K, McMullan M, Almodovar MC, et al. Factors associated with mortality in neonates requiring extracorporeal membrane oxygenation for cardiac indications: analysis of the extracorporeal life support organization registry data. *Pediatr Crit Care Med.* 2016; 17(9):860-70.
18. Werhø DK, Pasquali SK, Yu S, Donohue J, et al. Hemorrhagic complications in pediatric cardiac patients on extracorporeal membrane oxygenation: an analysis of the Extracorporeal Life Support Organization Registry. *Pediatr Crit Care Med.* 2015; 16(3):276-88.
19. Saini A, Spinella PC. Management of anticoagulation and hemostasis for pediatric extracorporeal membrane oxygenation. *Clin Lab Med.* 2014; 34(3):655-73.
20. Baird CW, Zurakowski D, Robinson B, Gandhi S, et al. Anticoagulation and extracorporeal membrane oxygenation: impact of activated clotting time a heparin dose on survival. *Ann Thorac Surg.* 2007; 83(3):912-9.
21. Askenazi DJ, Ambalavanan N, Hamilton K, Cutter G, et al. Acute kidney injury a renal replacement therapy independently predict mortality in neonatal and pediatric noncardiac patients on extracorporeal membrane oxygenation. *Pediatr Crit Care Med.* 2011; 12(1):e1-6.
22. Han SS, Kim, HJ, Lee SJ, Kim WJ, et al. Effects of renal replacement therapy in patients receiving extracorporeal membrane oxygenation: a meta-analysis. *Ann Thorac Surg.* 2015; 100(4):1485-95.
23. Chandler HK, Teppa B, Johnson KA, McCracken C, et al. Determining comorbidities and quality of life among pediatric survivors of extracorporeal life support. *J Crit Care.* 2015; 30(5):1085-9.
24. García Guerra G, Robertson CM, Alton GY, Joffe AR, et al. Quality of life 4 years after complex heart surgery in infancy. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2013; 145(2):482-8.e2.
25. Wagner K, Risnes I, Berntsen T, Skarbø AB, et al. Clinical and psychosocial follow-up study of children treated with extracorporeal membrane oxygenation. *Ann Thorac Surg.* 2007; 84(4):1349-55.
26. Massaro AN, El-Dib M, Glass P, Aly H. Factors associated with adverse neurodevelopmental outcomes in infants with congenital heart disease. *Brain Dev.* 2008; 30(7):437-46.
27. Elias MD, Achuff BJ, Ittenbach RF, Ravishankar C, et al. Long-term outcomes of pediatric cardiac patients supported by extracorporeal membrane oxygenation. *Pediatr Crit Care Med.* 2017; 18(8):787-94.
28. García Guerra G, Robertson CMT, Alton GY, Joffe AR, et al. Health-related quality of life in pediatric cardiac extracorporeal life support survivors. *Pediatr Crit Care Med.* 2014; 15(8):720-7.
29. Ibrahim AE, Duncan BW, Blume ED, Jonas RA. Long-term follow-up of pediatric cardiac patients requiring mechanical circulatory support. *Ann Thorac Surg.* 2000; 69(1):186-92.
30. Costello JM, O'Brien M, Wypij D, Shubert J, et al. Quality of life of pediatric cardiac patients who previously required extracorporeal membrane oxygenation. *Pediatr Crit Care Med.* 2012; 13(4):428-34.
31. Marin DN, Sorbara L. conducta adaptativa y calidad de vida en niños de 3 a 6 años con cardiopatías congénitas. Su relación con el medio ambiente de crianza. *Med Infant.* 2017; 24(2):78-86.

Epidemiología de las muertes súbitas infantiles inesperadas en Argentina: tendencia secular y variación espacial

Epidemiology of sudden unexpected death in infancy in Argentina: secular trend and spatial variation

Lic. Valeria F. Chapur^a, Dra. Emma L. Alfaro^a, Dr. Rubén Bronberg^b y Dr. José E. Dipierri^a

RESUMEN

Introducción. La mortalidad infantil incluye defunciones de menores de un año. La proporción de muerte súbita inesperada infantil (MSII) varía entre países y según las causas de muerte consideradas.

Objetivo. Describir la variación espacial y temporal de MSII en Argentina entre 1991 y 2014 utilizando la *Clasificación Internacional de Enfermedades*, décima revisión.

Materiales y métodos. A partir de la información de defunciones infantiles (Dirección de Estadísticas e Información de Salud), se calculó el porcentaje de MSII sobre el total de muertes infantiles y la frecuencia de las causas que la componían a nivel nacional, regional y provincial. El riesgo de muerte y la tendencia secular se calcularon con regresión de Poisson. Para detectar agrupamientos departamentales con porcentajes de MSII significativamente diferentes a los nacionales, se utilizó el programa SatScan v9.1.1.

Resultados. En Argentina, entre 1991 y 2014, fallecieron 267 552 menores de un año; el 7 % fueron MSII; la tendencia secular de estas causas fue negativa y estadísticamente significativa; el riesgo de MSII fue de 0,86, y se observó una gran heterogeneidad espacial. A nivel nacional, la causa más frecuente fue *síndrome de la muerte súbita del lactante*, con diferencias interregionales. Nueve agrupamientos departamentales tuvieron riesgo de MSII entre 4,36 y 1,24, significativamente diferentes al resto del país.

Conclusiones. La proporción de MSII y de las causas que la componen presenta heterogeneidad interregional con predominio de códigos relacionados con diagnósticos imprecisos en las regiones más desfavorecidas y de *síndrome de muerte súbita del lactante* en las más desarrolladas.

Palabras clave: muerte súbita inesperada infantil, epidemiología, tendencia secular, factores de riesgo, Argentina.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2019.164>

Texto completo en inglés:

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2019.eng.164>

Cómo citar: Chapur VF, Alfaro EL, Bronberg R, Dipierri JE. Epidemiología de las muertes súbitas infantiles inesperadas en Argentina: tendencia secular y variación espacial. *Arch Argent Pediatr* 2019;117(3):164-170.

- a. Instituto de Ecorregiones Andinas (INECOA)-UNJu-Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET)-Instituto de Biología de la Altura (INBIAL), San Salvador de Jujuy.
- b. Área de Genética Médica y Poblacional, Hospital Ramos Mejía.

Correspondencia:

Lic. Valeria F. Chapur:
ferchapur@hotmail.com

Financiamiento:

Proyecto "Diferenciación geográfica de la estructura poblacional argentina: apellidos, genética y demografía", Secretaría de Ciencia y Técnica y Estudios Regionales (SECTER)-Universidad Nacional de Jujuy (UNJu) (período 2016-2019).

Conflicto de intereses:

Ninguno que declarar.

Recibido: 18-5-2018

Aceptado: 10-12-2018

INTRODUCCIÓN

El concepto de *muerte súbita* se propuso en 1956 aplicado a la muerte de un niño con aparente buena salud y sin perspectiva de ese desenlace fatal. Luego, se definió el *síndrome de muerte súbita del lactante* (SMSL) como la muerte súbita de un niño menor de un año de edad que seguía sin explicarse después de una minuciosa investigación, que incluía autopsia completa, examen de la escena de muerte y revisión de la historia clínica.^{1,2}

Recientemente y a partir de la asignación de la causa de muerte en los certificados de defunción utilizando la *Clasificación Internacional de Enfermedades*, décima revisión (CIE-10),³ Taylor et al.⁴ han utilizado la categoría *muerte súbita inesperada infantil* (MSII) o SUDI por sus siglas en inglés (*sudden unexpected death in infancy*), que contiene el SMSL con el código R95 e incluye, además, el sofocamiento y el estrangulamiento accidental en la cama (W75), las muertes infantiles por inhalación del contenido gástrico (W78), la inhalación e ingestión de alimentos que causan obstrucción del tracto respiratorio (W79), los casos con diagnósticos alternativos de enfermedades naturales o antinaturales equívocos, incluidos aquellos en los que no se realizaron autopsias (R96),⁵ las muertes sin asistencia (R98) y otras causas de mortalidad mal definidas y no específicas (R99).^{6,7,4} Con esta propuesta, quedan excluidas las causas claramente médicas (infecciones, trastornos metabólicos, arritmias, anomalías congénitas) o forenses

(traumas o lesiones), incluso si estas se presentan, inicialmente, como MSII.

En este trabajo, se describe la variación espacial y temporal de las MSII en Argentina a partir de los certificados de defunciones utilizando los códigos de la CIE-10 que la componen.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se trata de un estudio retrospectivo poblacional que utiliza información de defunciones infantiles ocurridas en Argentina entre 1991 y 2014 (Dirección de Estadísticas e Información de Salud, Ministerio de Salud de la Nación).

Las variables utilizadas fueron el total de muertes de menores de un año y el número de defunciones por causas componentes de MSII (R95, R96, R98, R99, W75, W78 + W79).⁴ Se calculó el porcentaje de MSII sobre el total de muertes infantiles y la frecuencia de sus causas componentes a nivel nacional, regional y provincial. Las regiones geográficas consideradas fueron Noroeste Argentino, NOA (Jujuy, Salta, Tucumán, Santiago del Estero, Catamarca y La Rioja); Noreste Argentino, NEA (Formosa,

Chaco, Misiones y Corrientes); Cuyo (San Luis, San Juan y Mendoza); Centro (Córdoba, Santa Fe, Entre Ríos, Buenos Aires, La Pampa y Ciudad Autónoma de Buenos Aires) y Patagonia (Neuquén, Río Negro, Santa Cruz, Chubut y Tierra del Fuego).

Dada la amplitud del período considerado, se tomaron los códigos que conformaban la MSII de acuerdo con la CIE-10 y sus equivalentes de la novena revisión. Para el análisis temporal, el período total se subdividió en tres grupos: 1991-1998, 1999-2006 y 2007-2014. La tendencia secular (TS) para todo el período y la variación del riesgo de muerte para el subperíodo 2007-2014 en relación con el basal (1991-1998) se estimaron mediante el modelo de regresión de Poisson (Stata 12.1) tomando a los fallecidos por MSII como variable dependiente, las unidades de tiempo como variables independientes y a los fallecidos totales como variable de exposición, según los requerimientos del modelo.

El análisis espacial se realizó con el *software* SatScan v9.1.1⁸ utilizando datos sobre el número de MSII (grupo de casos), el total de fallecidos (población) y las coordenadas geográficas de

TABLA 1. Número de casos, porcentajes de muerte súbita inesperada infantil e intervalo de confianza según las causas, por regiones y país para todo el período

Causa		Centro	Cuyo	NEA	NOA	Patagonia	Argentina
R95	N	5405	228	809	722	710	7874
	%	51	19	35	23	60	43
	IC	50-52	14-24	31-38	20-26	56-63	41-44
R96	N	34	1	43	33	13	124
	%	0,3	0,08	2	1	1	1
	IC	-2-2	-6-6	-2-6	-2-5	-5-7	-1-2
R98	N	104	9	42	584	53	792
	%	1	1	2	19	4	4
	IC	-1-3	-5-6	-2-6	16-22	-1-1	3-6
R99	N	2009	23	1058	1174	81	4345
	%	19	2	45	38	7	24
	IC	17-21	-4-7	42-48	35-41	1-12	22-25
W75	N	46	39	22	97	44	248
	%	0,4	3	1	3	4	1
	IC	-1-2	-3-9	-3-5	-0,3-7	-2-9	-0,08-2
W78-W79	N	3032	912	364	476	286	5070
	%	28	75	15	15	24	27
	IC	27-30	72-78	12-19	12-19	19-29	26-29

IC: intervalo de confianza; NEA: Noreste Argentino; NOA: Noroeste Argentino.

R95: síndrome de la muerte súbita infantil. R96: otras muertes súbitas de causa desconocida. R98: muerte sin asistencia.

R99: otras causas mal definidas y las no especificadas de mortalidad. W75: sofocación y estrangulamiento accidental en la cama.

W78: inhalación de contenidos gástricos. W79: inhalación e ingestión de alimento que causa obstrucción de las vías respiratorias.

cada departamento, y se determinaron las áreas geográficas con proporciones estadísticamente diferentes al valor promedio nacional ($p < 0,05$).

RESULTADOS

En el período 1991-2014, se registraron 267 552 defunciones infantiles, de las cuales 18 453 fueron MSII.

La MSII representó el 7 % del total de muertes infantiles, con proporciones variadas entre sus causas componentes. La *Tabla 1* presenta el porcentaje que registran estas causas en Argentina y cada una de sus regiones. A nivel nacional, la más frecuente es R95, seguida por W78 + W79, R99, R98, W75 y R96, pero, a nivel regional, se observan disparidades (*Tabla 1*). Mientras que, en el Centro y la Patagonia, la causa R95 fue

la más frecuente, en el NEA y el NOA, la más representada fue R99 y, en Cuyo, el 75 % de MSII correspondió a W78 + W79 (*Tabla 1*).

Las regiones que presentaron porcentajes de MSII iguales o inferiores a los nacionales fueron el Centro, Cuyo, el NEA y el NOA; lo contrario sucedió en la Patagonia, que mostró un 10 % de MSII (*Tabla 2*). A nivel nacional, el porcentaje de MSII descendió gradualmente y mostró una TS negativa y significativa del 10 % en todo el período, al igual que en el NEA (el 10 %), el NOA (el 42 %) y la Patagonia (el 41 %), mientras que, en el Centro y Cuyo, la TS fue positiva, aunque no estadísticamente significativa.

Respecto al período 1991-1998, el riesgo de morir por MSII, en 2007-2014, fue del 0,86 en todo el país. A nivel regional, el riesgo

TABLA 2. Porcentaje de muerte súbita inesperada infantil por períodos, tendencia secular y riesgo por regiones

	1991-1998	1999-2006	2007-2014	1991-2014	Tendencia secular	p	Riesgo	p
Centro	6,9	6,9	7,1	7,0	0,001	0,658	1,03	0,203
Cuyo	6,2	6,1	6,8	6,3	0,005	0,230	1,10	0,198
NEA	6,1	5,5	5,1	5,7	-0,010*	0,002	0,84*	0,002
NOA	9,3	6,2	4,4	7,1	-0,042*	0,000	0,47*	0,000
Patagonia	13,3	9,8	6,3	10,3	-0,041*	0,000	0,47*	0,000
País	7,4	6,6	6,4	6,9	-0,010*	0,000	0,86*	0,000

* Diferencias estadísticamente significativas, con $p < 0,05$.

NEA: Noreste Argentino; NOA: Noroeste Argentino.

TABLA 3. Porcentajes de muerte súbita inesperada infantil, tendencia secular y riesgo por provincias

Provincias	1991-1998	1999-2006	2007-2014	Tendencia Secular	P	Riesgo	P
Buenos Aires	7,0	7,4	8,2	0,008*	0,000	1,17*	0,000
CABA	2,8	1,4	1,0	-0,065*	0,000	0,36*	0,000
Catamarca	8,4	8,1	7,0	-0,006	0,547	0,83	0,279
Chaco	4,3	5,7	7,1	0,035*	0,000	1,65*	0,000
Chubut	14,4	8,2	2,6	-0,081*	0,000	0,21*	0,000
Córdoba	8,7	6,5	4,2	-0,042*	0,000	0,48*	0,000
Corrientes	5,8	5,4	3,7	-0,025*	0,000	0,64*	0,000
Entre Ríos	6,7	6,3	7,9	-0,004	0,503	1,18	0,106
Formosa	7,9	3,7	4,0	-0,052*	0,000	0,50*	0,000
Jujuy	18,6	10,3	4,4	-0,077*	0,000	0,24*	0,000
La Pampa	12,1	7,0	5,5	-0,045*	0,000	0,46*	0,001
La Rioja	3,7	6,2	4,8	0,030*	0,020	1,46	0,104
Mendoza	4,9	6,9	7,8	0,025*	0,000	1,58*	0,000
Misiones	7,6	6,7	5,2	-0,021*	0,000	0,68*	0,000
Neuquén	14,6	10,1	8,3	-0,040*	0,000	0,57*	0,000
Río Negro	11,8	11,5	6,6	-0,027*	0,000	0,56*	0,000
Salta	10,1	6,6	5,3	-0,036*	0,000	0,52*	0,000
San Juan	7,2	2,8	4,4	-0,034*	0,000	0,61*	0,001
San Luis	9,1	10,0	7,2	-0,010	0,290	0,80	0,192
Santa Cruz	13,1	7,3	6,5	-0,032*	0,009	0,50*	0,001
Santa Fe	6,2	8,6	7,6	0,013*	0,001	1,23*	0,004
Santiago del Estero	15,2	9,9	7,4	-0,048*	0,000	0,49*	0,000
Tierra del Fuego	10,5	12,0	11,1	0,006	0,735	1,38	0,696
Tucumán	2,0	2,2	1,4	0,003	0,740	0,83	0,295

* Diferencias estadísticamente significativas, $p < 0,05$.

CABA: Ciudad Autónoma de Buenos Aires.

significativamente más alto se presentó en el Centro, seguido por Cuyo, el NEA, el NOA y la Patagonia (Tabla 2). En el último período, los porcentajes más altos de MSII se registraron en Tierra del Fuego (el 11,1 %), Neuquén (el 8,3 %) y Buenos Aires (el 8,2 %). De los 24 distritos, solo 4 presentaron una TS sin variaciones significativas (Catamarca, Entre Ríos, San Luis y Tierra del Fuego) y se observaron los descensos más abruptos en Chubut y Jujuy. Los riesgos más altos se dieron en Chaco, Mendoza y La Rioja, aunque, en esta última provincia, no fueron estadísticamente significativos (Tabla 3).

Al observar el riesgo de MSII por departamentos, se distinguieron 9 agrupamientos con valores significativamente diferentes al del total país (Figura 1 y Anexo electrónico). El grupo con el riesgo más alto (4,36) incluyó departamentos de Jujuy y Salta, mientras que el agrupamiento con menor riesgo (1,24) correspondió a la mayoría de los departamentos de Santa Fe y Córdoba, a dos de Entre Ríos y a uno de Santiago del Estero.

En la Tabla 4, se observan las causas componentes de MSII para cada uno de los agrupamientos. La más frecuente fue R95 (MSL) en los grupos 4, 5, 6 y 9; le siguió R99, que se concentró, principalmente, en Santiago del Estero y algunos departamentos de otras provincias del NOA (agrupamientos 2, 3 y 7). Otras causas que se destacaron fueron R98 para los departamentos de altura de Salta y Jujuy y la W78 + W79 en la región de Cuyo, Córdoba y La Rioja.

DISCUSIÓN

La MSII no tiene un código específico en la CIE y, de acuerdo con Taylor et al.,⁴ constituye un conjunto heterogéneo pero bien definido de

causas de muerte, explicadas o no, que pueden ser extraídas de los informes de defunción infantil.

Este estudio es el primero que examina la magnitud de la MSII, su riesgo y su tendencia en Argentina.

Al describir las causas de MSII, se observa una gran heterogeneidad interregional en el aporte de cada una. Las causas correspondientes a W78 +

FIGURA 1. Agrupamientos por riesgo de muerte súbita inesperada infantil



TABLA 4. Riesgo de los agrupamientos y porcentaje de los componentes de la muerte súbita inesperada infantil

Agrupamiento	Riesgo	R95	R96	R98	R99	W75	W78 + W79
1	4,36	9	1	63	17	2	8
2	2,67	8	0	13	78	0	1
3	2,27	16	0	14	67	2	2
4	1,68	64	1	2	11	2	2
5	1,57	56	0	0	14	0	30
6	1,50	63	0	0	22	0	14
7	1,36	26	1	4	40	6	22
8	1,25	34	0	2	6	1	57
9	1,24	49	0	7	23	0	20

En el Anexo, se detallan los departamentos que incluye cada agrupamiento.

R95: síndrome de la muerte súbita infantil. R96: otras muertes súbitas de causa desconocida. R98: muerte sin asistencia.

R99: otras causas mal definidas y las no especificadas de mortalidad. W75: sofocación y estrangulamiento accidental en la cama.

W78: inhalación de contenidos gástricos. W79: inhalación e ingestión de alimento que causa obstrucción de las vías respiratorias.

W79 predominan en Cuyo y se relacionan con el cuidado inadecuado del recién nacido, la posición prona al dormir, la inhalación o aspiración de alimento, contenidos gástricos, etc., que obstruyen la respiración mientras el menor se encuentra acostado.

En el NOA y el NEA, predomina R99, que, generalmente, se asocia a un diagnóstico inadecuado, falta de atención médica correcta o certificación errónea del personal en los centros de salud.⁹

Entre las limitaciones de la identificación de las MSII a partir de los certificados de defunción, se encuentra la heterogeneidad en la calidad de las investigaciones que se llevan a cabo ante estas muertes. No existe certeza, especialmente en Argentina, de que aquellas asignadas a R95 efectivamente cumplan los requisitos establecidos para este código.^{10,11} Sin el cumplimiento del protocolo, resulta muy difícil distinguir el SMSL de otras causas de MSII. En nuestro país, el informe estadístico de defunciones se limita a documentar las muertes súbitas, pero no caracteriza los criterios restringidos para definirlos.¹⁰

No obstante, estas limitaciones, el porcentaje de muertes por SMSL en Argentina se asemeja al reportado en países con mejores condiciones para

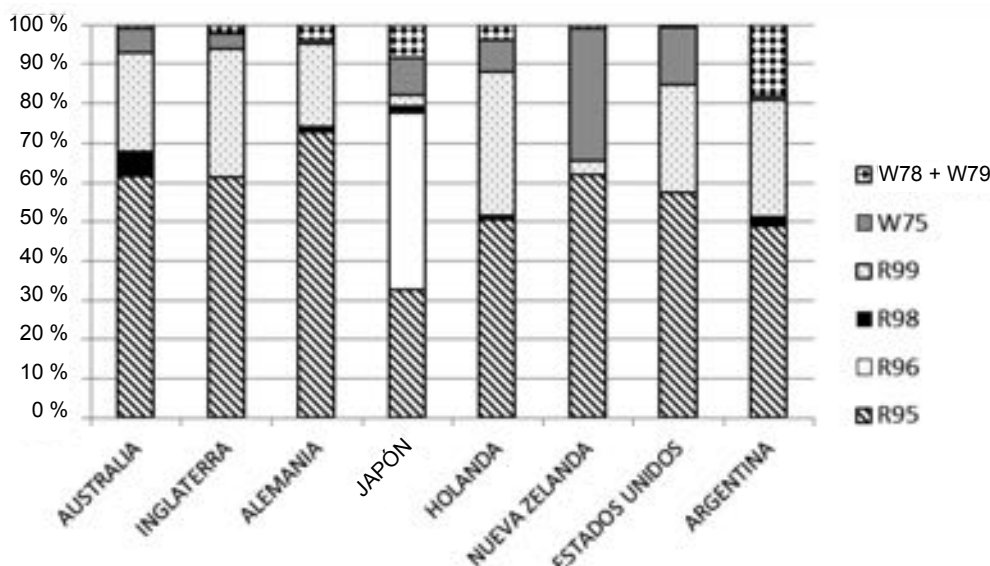
el cumplimiento de los criterios diagnósticos,^{4,7} donde la proporción de muertes con autopsias varía entre el 78 % y el 85 %.^{12,13}

En la Figura 2, se comparan las causas de MSII de Argentina y los países considerados por Taylor et al.⁴ (Australia, Inglaterra, Alemania, Japón, Holanda, Nueva Zelanda y Estados Unidos) para el mismo período (2002-2010) y componente de mortalidad infantil (muertes posneonatales). Los porcentajes de R95 y R99 en Argentina son semejantes al resto de los países, aunque se observa una sobrerrepresentación de W78 + W79. Casi el 20 % de la MSII de Argentina corresponde a estas causas, lo que supera ampliamente los valores observados en los demás países, que van del 0,7 % al 8 %.

La exigencia de una autopsia y la correspondiente investigación para el diagnóstico de SMSL genera una sobrerrepresentación del código R96 en Japón, donde las autopsias alcanzan solo el 30 %, lo que disminuye la representación de R95.¹⁴ En Argentina y en concordancia con el resto de los países, la causa R96 casi no está representada.

Los factores de riesgo asociados a SMSL (la posición de reposo, la utilización de ropa de cama inadecuada para el recién nacido y el colecho) pueden variar culturalmente entre

FIGURA 2. Distribución porcentual de los componentes de la muerte súbita inesperada infantil por países seleccionados



Fuente: Taylor et al.⁴ para Australia, Inglaterra, Alemania, Japón, Holanda, Nueva Zelanda y Estados Unidos.

Datos propios para Argentina.

R95: síndrome de la muerte súbita infantil. R96: otras muertes súbitas de causa desconocida. R98: muerte sin asistencia.

R99: otras causas mal definidas y las no especificadas de mortalidad. W75: sofocación y estrangulamiento accidental en la cama.

W78: inhalación de contenidos gástricos. W79: inhalación e ingestión de alimento que causa obstrucción de las vías respiratorias.

poblaciones y afectan de manera diferencial el porcentaje de MSII.^{10,15-17} De acuerdo con el Programa Nacional para Prevención de Síndrome de Muerte Súbita, en 2010, el 59,5 % de los niños dormían en posición supina; el 37,9 %, de costado, y el 2,5 %, boca abajo.¹¹ Un estudio realizado en un hospital de Buenos Aires constató el descenso del porcentaje de los niños que dormían boca abajo, entre 1996 y 2006, aunque la prevalencia de la posición decúbito supino era inferior al 10 %.¹⁸

Otros factores de riesgo de SMSL y de MSII son el tabaquismo, el embarazo adolescente, el bajo nivel socioeconómico o educativo materno, la condición de madre soltera, la falta o disminución de cuidados y de controles prenatales, la ausencia de lactancia materna o la disminución de su duración.^{11,15,16,19} En Bariloche, sobre 10 casos de MSII autopsiados, el 50 % de las madres fumaba y el 70 % de los niños dormía de costado.¹⁰ En maternidades de Pilar (Buenos Aires), entre 2011 y 2012, se encontró una caída significativa del cumplimiento de recomendaciones de prevención del SMSL, especialmente en madres jóvenes, con bajo nivel educativo, sin pareja y con necesidades básicas insatisfechas.²⁰

Pese a que, en Argentina, se han implementado diversas campañas públicas para informar y concientizar a la población sobre los factores de riesgo y hábitos de crianza asociados a MSII, esta podría disminuir aún más teniendo en cuenta que la mayoría de las causas que la componen son fácilmente evitables.²¹ Si bien, en algunas regiones y provincias, el porcentaje de MSII muestra una TS negativa, en el Centro y Cuyo, es positiva y, aunque no significativa, se presenta en las regiones más pobladas y con mayor desarrollo socioeconómico del país.

La alta frecuencia de R99 encontrada en el NOA se desdibuja en el análisis de agrupamientos, ya que algunos departamentos de Jujuy y Salta poseen el mayor riesgo del país (4,36) y allí predomina R98, definida por la Organización Panamericana de la Salud (OPS)⁹ como aquella en la que la causa de muerte se desconoce por falta de atención médica. Este código, en general, se relaciona con la inequidad en el acceso al sistema de salud, situación que se observa en estas poblaciones ubicadas a gran altitud sobre el nivel del mar (msnm), en geografías accidentadas y con baja densidad poblacional, lo que dificultaría el acceso a los centros de salud.²²

El segundo y el tercer agrupamiento (riesgos de 2,67, 2,27) comprenden departamentos de

Santiago del Estero, donde las temperaturas medias anuales son muy elevadas, con máximas entre noviembre y febrero que superan los 45 °C. Las altas temperaturas podrían, en cierta medida, explicar los mayores riesgos de MSII, ya que la capacidad termorregulatoria infantil es sensible a los aumentos de la temperatura ambiental e interna del hogar durante el verano.²³ No obstante, el código más frecuente para estos agrupamientos es R99, que, como se refirió previamente, sería indicativo de un registro inadecuado de causa de muerte.

Además de los mencionados, el SMSL se asocia también a otros factores de riesgo ambiental. El agrupamiento de MSII con el riesgo más alto se presenta en departamentos de Salta y Jujuy situados a más de 2000 msnm. Este hallazgo coincide con la evidencia de que la altitud se asocia de manera independiente al SMSL y que la hipoxia posnatal constituye un factor importante en la patogénesis de este síndrome.²⁴ En San Antonio de los Cobres, entre 1996 y 2001, el 36 % de las muertes infantiles se incluían en la causa R95 y los lactantes estudiados con polisomnografía presentaron descensos significativos de la saturación de oxígeno durante el sueño hasta del 67 %.²⁵ Además de la hipoxia hipobárica, los ambientes de altura presentan una serie de factores de riesgo para MSII tanto ambientales (variabilidad térmica y frío intenso) como culturales (colecho, calefacción a base de leña, poca ventilación). Se destaca, entre estos últimos, el uso del aguayo, prenda tejida utilizada originalmente como abrigo, para cargar bebés o transportar objetos en el norte de Argentina, Bolivia y Perú. En relación con la MSII, su uso constituiría una adaptación cultural imperfecta al ambiente extremo de altura porque, si bien protege al bebé de factores ambientales, puede tener un alto costo al exponerlo a estresores adicionales, como mayores niveles de dióxido de carbono generados en el microambiente del aguayo.²⁶

Es probable que el mayor riesgo de mortalidad infantil y posneonatal observado por Chapur et al.,²² en los departamentos del NOA, ubicados a más de 2000 msnm en comparación con el resto de la región, se deba a MSII y que muchas causas inexplicables se traten de R95 mal registradas.

La disparidad de criterios para asignar las causas de muerte por MSII y la falta de implementación del protocolo necesario para el diagnóstico específico de SMSL representan la principal debilidad de este estudio. Su fortaleza

se asienta en la amplitud temporal y cobertura espacial de los datos utilizados para describir la MSII cuyas causas, a pesar de ser poco frecuentes, son, en su mayoría, fácilmente reducibles con campañas adecuadas de salud.

CONCLUSIONES

La MSII descendió durante el período estudiado. La proporción de MSII y de sus causas componentes presentó heterogeneidad interregional con predominio de códigos relacionados con diagnósticos imprecisos en las regiones más desfavorecidas y de SMSL en las regiones más desarrolladas, lo que coincidió con el patrón general de los países comparados. Esto indica la necesidad de implementar acciones de prevención diferenciales y capacitación para el cumplimiento del protocolo, el diagnóstico y el registro de MSII para evitar la codificación imprecisa. ■

REFERENCIAS

- Mitchell EA, Krous HF. Sudden unexpected death in infancy: a historical perspective. *J Paediatr Child Health*. 2015; 51(1):108-12.
- Rossato N. Síndrome de Muerte Súbita del Lactante: De la teoría a la práctica diaria. *Clín Pediatr Sur (Montev)*. 2010; 3(4):65-82.
- Organización Panamericana de la Salud. Clasificación estadística internacional de enfermedades y problemas relacionados con la salud. (CIE-10). Manual de instrucciones. 10ma rev. Volumen 2. Washington, DC.: OPS; 2003.
- Taylor BJ, Garstang J, Engelberts A, Obonai T, et al. International comparison of sudden unexpected death in infancy rates using a newly proposed set of cause-of-death codes. *Arch Dis Child*. 2015; 100(11):1018-23.
- Krous HF, Beckwith JB, Byard RW, Rognum TO, et al. Sudden infant death syndrome and unclassified sudden infant deaths: a definitional and diagnostic approach. *Pediatrics*. 2004; 114(1):234-8.
- Shapiro-Mendoza CK, Tomashek KM, Anderson RN, Wingo J. Recent national trends in sudden, unexpected infant deaths: more evidence supporting a change in classification or reporting. *Am J Epidemiol*. 2006; 163(8):762-9.
- Matthews TJ, MacDorman MF, Thoma ME. Infant Mortality Statistics From the 2013 Period Linked Birth/Infant Death Data Set. *Natl Vital Stat Rep*. 2015; 64(9):1-30.
- Kulldorff M, Huang L, Konty K. A scan statistic for continuous data based on the normal probability model. *Int J Health Geogr*. 2009; 8:58.
- Organización Panamericana de la Salud. Estadísticas de salud de las Américas. Washington, D.C.: OPS; 2003.
- Gil L, Herbón F, Little A, López M, et al. Investigación de las causas de muerte súbita e inexplicable en niños menores de un año en la ciudad de Bariloche y alrededores. *Arch Argent Pediatr*. 2008; 106(6):518-23.
- Jenik A, Grad E, Orazi V, Sapoznicoff L, et al. Consideraciones sobre el sueño seguro del lactante. Grupo de Trabajo en Muerte Súbita e Inesperada del Lactante de la Sociedad Argentina de Pediatría. [Consulta: 1 de abril de 2018]. Disponible en: <http://www.sap.org.ar/docs/profesionales/consensos/consideracionesSueno.pdf>.
- Carpenter RG, Irgens LM, Blair PS, England PD, et al. Sudden unexplained infant death in 20 regions in Europe: case control study. *Lancet*. 2004; 363(9404):185-91.
- Winkel BG, Holst AG, Theilade J, Kristensen IB, et al. Sudden unexpected death in infancy in Denmark. *Scand Cardiovasc J*. 2011; 45(1):14-20.
- Sawaguchi T, Fujita T, Sawaguchia A, Nishida H. The epidemiological study on registered cases of sudden infant death syndrome (SIDS) in Tokyo: examination of the effect of autopsy on diagnosis of SIDS and the mortality statistics in Japan. *Forensic Sci Int*. 2000; 109(1):65-74.
- Vázquez López L. Síndrome de la muerte súbita del lactante: Epidemiología: Factores de riesgo. Actuación sobre dichos factores. En: V Simposium Nacional Sobre Síndrome de la Muerte Súbita del Lactante. 17 de junio de 2004. Madrid, España: 2004;21-3. [Consulta: 11 de diciembre de 2018]. Disponible en: www.infocefalia.com/Simposium_msl_2004.pdf.
- Shapiro-Mendoza CK, Colson ER, Willinger M, Rybin DV, et al. Trends in Infant Bedding Use: National Infant Sleep Position Study, 1993–2010. *Pediatrics*. 2015; 135(1):10-7.
- Parks SE, Erck Lambert AB, Shapiro-Mendoza CK. Racial and Ethnic Trends in Sudden Unexpected Infant Deaths: United States, 1995–2013. *Pediatrics*. 2017; 139(6):e20163844.
- Eymann A, Ricciardi M, Caprotta G, Fustiñana C, et al. Cambios en la posición al dormir para la prevención de la muerte súbita del lactante: diez años de seguimiento. *An Pediatr (Barc)*. 2008; 68(3):244-9.
- Pérez Rodríguez J. Etiopatogenia: avances en las investigaciones sobre el SMSL principales hipótesis actuales. En: V Simposium Nacional Sobre Síndrome de la Muerte Súbita del Lactante. 17 de junio de 2004. Madrid, España: 2004;15-20. [Consulta: 11 de diciembre de 2018]. Disponible en: www.infocefalia.com/Simposium_msl_2004.pdf.
- Rocca RM, Bosch FJ, Henson DC, Reyes HP, et al. Evaluación de la adherencia a las recomendaciones para disminuir el riesgo de Síndrome de muerte súbita del lactante. *Rev Chil Pediatr*. 2014; 85(4):462-9.
- Ministerio de Salud de la Nación, Sociedad argentina de pediatría. Mortalidad Infantil según Criterios de Reducibilidad. 3.ª rev. 2014;3(56). [Consulta: 20 de enero de 2015]. Disponible en: <http://www.msal.gov.ar/images/stories/bes/graficos/000000193cnt-s03-criterios-reducibilidad.pdf>.
- Chapur VF, Alfaro EL, Bronberg R, Dipierri JE. Relación de la mortalidad infantil con la altura geográfica en el Noroeste Argentino. *Arch Argent Pediatr*. 2017; 115(5):462-9.
- Jhun I, Mata DA, Nordio F, Lee M, et al. Ambient Temperature and Sudden Infant Death Syndrome in the United States. *Epidemiology*. 2017; 28(5):728-34.
- Katz D, Shore S, Bandle B, Niermeyer S, et al. Sudden infant death syndrome and residential altitude. *Pediatrics*. 2015; 135(6):e1442-9.
- Alduncin J, Grañaña N, Follett F, Musante G, et al. Problemas respiratorios durante el sueño en lactantes nativos del altiplano argentino. *Arch Argent Pediatr*. 2005; 103(1):14-22.
- Tronick EZ, Thomas RB, Daltabuit M. The Quechua Manta Pouch: A Caretaking Practice for Buffering the Peruvian Infant against the Multiple Stressors of High Altitude. *Child Dev*. 1994; 65(4):1005-13.

ANEXO

Agrupamiento por riesgo de muerte súbita inesperada infantil

Agrupamiento	Departamentos	Riesgo
1	Cochinoca, Humahuaca, Rinconada, Santa Catalina, Susques, Tilcara, Tumbaya, Valle grande, Yavi (PROVINCIA DE JUJUY); Iruya, Santa Victoria (PROVINCIA DE SALTA).	4,36
2	Alberdi, Copo, Pellegrini (PROVINCIA DE SANTIAGO DEL ESTERO)	2,67
3	Aguirre, Atamisqui, Avellaneda, Belgrano, Figueroa, General Taboada, Juan F. Ibarra, Loreto, Mitre, Moreno, Ojo de Agua, Quebrachos, Robles, Salavina, San Martín, Sarmiento, Silipica (PROVINCIA DE SANTIAGO DEL ESTERO).	2,27
4	25 de Mayo, 9 de Julio, Adolfo Alsina, Adolfo Gonzales Chaves, Ayacucho, Azul, Bahía Blanca, Balcarce, Benito Juárez, Bolívar, Bragado, Carlos Tejedor, Coronel de Marina L. Rosales, Coronel Dorrego, Coronel Pringles, Coronel Suárez, Daireaux, Florentino Ameghino, General Alvarado, General Alvear, General La Madrid, General Pinto, General Pueyrredón, General Viamonte, General Villegas, Guaminí, Hipólito Yrigoyen, Laprida, Las Flores, Leandro N. Alem, Lincoln, Lobería, Maipú, Mar Chiquita, Necochea, Olavarría, Patagones, Pehuajó, Pellegrini, Puán, Rauch, Rivadavia, Saavedra, Saladillo, Saliqueló, San Cayetano, Tandil, Tapalqué, Tornquist, Trenque Lauquen, Tres Arroyos, Tres Lomas, Villarino (PROVINCIA DE BUENOS AIRES); Biedma, Cushman, Florentino Ameghino, Futaleufú, Gaiman, Gastre, Languileo, Paso de Indios, Rawson, Tehuelches, Telsen (PROVINCIA DE CHUBUT); General Roca, Presidente Roque Sáenz Peña (PROVINCIA DE CÓRDOBA); Atreucó, Capital, Catrileo, Chalileo, Chapaleufú, Chical Co, Conihelo, Guatrache, Hucal, Loventué, Maracó, Puelén, Quemú Quemú, Rancul, Realicó, Toay, Trenel, Utracán (PROVINCIA DE LA PAMPA); General Alvear (PROVINCIA DE MENDOZA); Aluminé, Añelo, Catán Lil, Chos Malal, Collon Curá, Confluencia, Huiliches, Lácár, Loncopué, Los Lagos, Norquín, Pehuenches, Picun Leufú, Picunches, Zapala (PROVINCIA DE NEUQUÉN); 25 de Mayo, 9 de Julio, Adolfo Alsina, Avellaneda, Bariloche, Conesa, El Cuy, General Roca, Norquínco, Pichi Mahuida, Pilcaniyeu, San Antonio, Valcheta (PROVINCIA DE RÍO NEGRO); Gobernador Dupuy (PROVINCIA DE SAN LUIS).	1,68
5	Capitán Sarmiento, Carmen de Areco, Chivilcoy, General Rodríguez, Lobos, Luján, Merlo, Navarro, Salto, San Andrés de Giles, San Antonio de Areco, Sulpacha (PROVINCIA DE BUENOS AIRES).	1,57
6	Almirante Brown, Brandsen, Esteban Echeverría, Ezeiza, Presidente Perón, San Vicente (PROVINCIA DE BUENOS AIRES).	1,50
7	Andalgala, Antofagasta de la Sierra, Belén, Santa María, Tinogasta, (PROVINCIA DE CATAMARCA); Cachi, Cafayate, Chicoana, La Poma, La Viña, Molinos, Rosario de Lerma, San Carlos (PROVINCIA DE SALTA); Tafi del Valle, Trancas (PROVINCIA DE TUCUMÁN).	1,36
8	Calamuchita, Minas, Pocho, Río Cuarto, San Alberto, San Javier, Santa María (PROVINCIA DE CÓRDOBA); General Juan F. Quiroga, General Ocampo, General San Martín, Rosario Vera Peñalosa (PROVINCIA DE LA RIOJA); La Paz, Santa Rosa (PROVINCIA DE MENDOZA); Ayacucho, Belgrano, Chacabuco, Coronel Pringles, General Pedernera, Junín, La Capital, Libertador General San Martín (PROVINCIA DE SAN LUIS).	1,25
9	General San Martín, Marcos Juárez, Río Primero, Río Seco, Río Segundo, San Justo, Tercero Arriba, Unión (PROVINCIA DE CÓRDOBA); Diamante, Paraná (PROVINCIA DE ENTRE RÍOS); Belgrano, Castellanos, Iriondo, La Capital, Las Colonias, San Cristóbal, San Jerónimo, San Justo, San Lorenzo, San Martín (PROVINCIA DE SANTA FE); Rivadavia (PROVINCIA DE SANTIAGO DEL ESTERO).	1,24

Epidemiology of sudden unexpected death in infancy in Argentina: secular trend and spatial variation

Valeria F. Chapur, B.S.^a, Emma L. Alfaro, M.D.^a, Rubén Bronberg, M.D.^b and José E. Dipierri, M.D.^a

- a. Institute of Ecoregions of the Andes (Instituto de Ecorregiones Andinas, INECOA) - Universidad Nacional de Jujuy (UNJu) - National Scientific and Technical Research Council (Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas, CONICET) - High-Altitude Biology Institute (Instituto de Biología de la Altura, INBIAL), San Salvador de Jujuy, Argentina.
- b. Unit of Medical and Population Genetics, Hospital Ramos Mejía, Buenos Aires, Argentina.

E-mail address:
Valeria F. Chapur, B.S.:
ferchapur@hotmail.com

Funding:
Project "Geographic differentiation in the Argentine population structure: surnames, genetics, and demographics," by the Department of Science and Technology and Regional Studies (Secretaría de Ciencia y Técnica y Estudios Regionales, SECTER) of Universidad Nacional de Jujuy (UNJu) (period 2016-2019).

Conflict of interest:
None.

Received: 5-18-2018
Accepted: 12-10-2018

ABSTRACT

Introduction. Infant mortality comprises deaths among infants younger than one year old. The proportion of sudden unexpected death in infancy (SUDI) varies by country and based on the cause of death.

Objective. To describe the spatial and temporal variation of SUDI in Argentina between 1991 and 2014 according to the International Classification of Diseases, tenth revision.

Materials and methods. Based on infant death data (provided by the Health Statistics and Information Department), we estimated the percentage of SUDI over the total number of infant deaths and the frequency of causes of death at a provincial, regional, and national level. The risk for death and the secular trend were estimated using a Poisson regression. The SaTScan software, v9.1.1, was used to detect clusters of districts where the percentage of SUDI was significantly different from the national percentage.

Results. In Argentina, between 1991 and 2014, 267 552 infants younger than 1 year died; 7 % corresponded to SUDI; the secular trend of causes was negative and statistically significant; the risk for SUDI was 0.86, and a great spatial heterogeneity was observed. At a national level, the most common cause was sudden infant death syndrome, with inter-regional differences. In nine district clusters, the risk for SUDI ranged between 4.36 and 1.24, which is significantly different from the rest of the country.

Conclusions. The proportion of SUDI and its causes show inter-regional heterogeneity; codes related to inaccurate diagnoses predominated in more unfavorable regions, while sudden infant death syndrome was prevalent in the more developed regions.

Key words: sudden unexpected infant death, epidemiology, secular trend, risk factors, Argentina.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2019.eng.164>

To cite: Chapur VF, Alfaro EL, Bronberg R, Dipierri JE. Epidemiology of sudden unexpected death in infancy in Argentina: secular trend and spatial variation. *Arch Argent Pediatr* 2019;117(3):164-170.

INTRODUCTION

The concept of *sudden death* was first proposed in 1956 in relation to the death of a child in apparent good health without perspective of such fatal outcome. Later, *sudden infant death syndrome* (SIDS) was defined as the sudden death of a child younger than 1 year old that could not be explained after a thorough investigation, including a complete autopsy, an examination of the death scene, and a medical record review.^{1,2}

Recently, and based on the indication of the cause of death in death certificates according to the International Classification of Diseases, tenth revision (ICD-10),³ Taylor et al.⁴ have used the category *sudden unexpected death in infancy* (SUDI), which includes SIDS under code R95, together with accidental suffocation and strangulation in bed (W75), inhalation of gastric contents (W78), inhalation and ingestion of food causing obstruction of respiratory tract (W79), other sudden death of natural or unnatural equivocal disease, including that for which no autopsy was done (R96),⁵ unattended death (R98), and other ill-defined and unspecified causes of mortality (R99).^{6,7,4} Based on this proposal, clearly medical causes (infection, metabolic disorder, arrhythmia, congenital anomaly) or forensic causes (trauma or lesion) are excluded, even if they initially present as SUDI.

In this study, we describe the spatial and temporal variation of SUDI in Argentina based on death certificates according to ICD-10 component codes.

MATERIALS AND METHODS

This was a retrospective, population study based on the data for infant deaths occurred in Argentina between 1991 and 2014 (provided by the Health Statistics and Information Department of the National Ministry of Health).

Outcome measures were the total number of deaths of infants younger than 1 year old and the number of deaths by cause included under SUDI (R95, R96, R98, R99, W75, W78 + W79).⁴ The percentage of SUDI over the total number of infant deaths and the frequency of component causes at a provincial, regional, and national level were estimated. Geographic regions corresponded to the Northwest region of Argentina (NOA: Jujuy, Salta, Tucumán, Santiago del Estero, Catamarca, and La Rioja); Northeast region of Argentina (NEA: Formosa, Chaco, Misiones, and Corrientes); Cuyo (San Luis, San Juan, and Mendoza); Central Region (Córdoba, Santa Fe, Entre Ríos, Buenos Aires, La Pampa, and Autonomous City of Buenos Aires), and Patagonia (Neuquén, Río Negro, Santa Cruz, Chubut, and Tierra del Fuego).

Given the extension of the study period, the codes included under SUDI according to the ICD-10 and the ninth-revision equivalents were used. For time analysis, the total period was subdivided into three intervals: 1991-1998, 1999-2006, and 2007-2014. The secular trend (ST) for the entire period and the variation in the risk for death for the 2007-2014 subperiod compared to the baseline period (1991-1998) were estimated using the Poisson regression model (Stata 12.1) considering infants who died due to SUDI as a dependent outcome measure, time units as independent outcome measures, and total deceased infants as the exposure outcome measure, as required by the model.

The spatial analysis was done using the SatScan v9.1.18 software based on the number of SUDIs (group of cases), the total number of deceased infants (population), and the geographic coordinates of each district; geographic areas were determined based on proportions that were statistically different from the national average ($p < 0.05$).

TABLE 1. Number of deaths, percentage of sudden unexpected death in infancy, and confidence interval by cause, by region, and for the country over the total study period

Cause		Central Region	Cuyo	NEA	NOA	Patagonia	Argentina
R95	N	5405	228	809	722	710	7874
	%	51	19	35	23	60	43
	CI	50-52	14-24	31-38	20-26	56-63	41-44
R96	N	34	1	43	33	13	124
	%	0.3	0.08	2	1	1	1
	CI	-2-2	-6-6	-2-6	-2-5	-5-7	-1-2
R98	N	104	9	42	584	53	792
	%	1	1	2	19	4	4
	CI	-1-3	-5-6	-2-6	16-22	-1-1	3-6
R99	N	2009	23	1058	1174	81	4345
	%	19	2	45	38	7	24
	CI	17-21	-4-7	42-48	35-41	1-12	22-25
W75	N	46	39	22	97	44	248
	%	0.4	3	1	3	4	1
	CI	-1-2	-3-9	-3-5	-0.3-7	-2-9	-0.08-2
W78-W79	N	3032	912	364	476	286	5070
	%	28	75	15	15	24	27
	CI	27-30	72-78	12-19	12-19	19-29	26-29

CI: confidence interval; NEA: Northeast region of Argentina; NOA: Northwest region of Argentina.

R95: sudden infant death syndrome. R96: other sudden death. cause unknown. R98: unattended death.

R99: other ill-defined and unspecified causes of mortality. W75: accidental suffocation and strangulation in bed.

W78: inhalation of gastric contents. W79: inhalation and ingestion of food causing obstruction of respiratory tract.

RESULTS

In the 1991-2014 period, 267 552 infant deaths were recorded; of these, 18 453 corresponded to SUDI.

It accounted for 7 % of all infant deaths, with varied proportions among component causes. *Table 1* shows the percentage of each of these causes in Argentina and in each region. At a national level, the most frequent cause was R95, followed by W78 + W79, R99, R98, W75, and R96; however, disparities were observed at a regional level (*Table 1*). Whereas the most common cause in the Central Region and Patagonia was R95, in the NEA and NOA, it was R99, and in Cuyo, 75 % of SUDI corresponded to W78 + W79 (*Table 1*).

The regions with a SUDI percentage equal to or lower than the national percentage were

the Central Region, Cuyo, NEA, and NOA. The opposite was observed in Patagonia, where 10 % of deaths corresponded to SUDI (*Table 2*). At a national level, the percentage of SUDI decreased gradually and showed a negative, significant ST of 10 % throughout the period, as observed in the NEA (10 %), NOA (42 %), and Patagonia (41 %), whereas in the Central Region and Cuyo, the ST was positive, although not statistically significant.

Compared to the 1991-1998 period, the risk for SUDI in the 2007-2014 period was 0.86 at a national level. At a regional level, a significantly higher risk was noted in the Central Region, followed by Cuyo, NEA, NOA, and Patagonia (*Table 2*). In the last period, the highest percentages of SUDI were recorded in Tierra del Fuego (11.1 %), Neuquén (8.3 %), and Buenos

TABLE 2. Percentage of sudden unexpected death in infancy by period, secular trend and risk by region

	1991-1998	1999-2006	2007-2014	1991-2014	Secular trend	<i>p</i>	Risk	<i>p</i>
Central Region	6.9	6.9	7.1	7.0	0.001	0.658	1.03	0.203
Cuyo	6.2	6.1	6.8	6.3	0.005	0.230	1.10	0.198
NEA	6.1	5.5	5.1	5.7	-0.010*	0.002	0.84*	0.002
NOA	9.3	6.2	4.4	7.1	-0.042*	0.000	0.47*	0.000
Patagonia	13.3	9.8	6.3	10.3	-0.041*	0.000	0.47*	0.000
Country	7.4	6.6	6.4	6.9	-0.010*	0.000	0.86*	0.000

* Statistically significant differences, $p < 0.05$.

NEA: Northeast region of Argentina; NOA: Northwest region of Argentina.

TABLE 3. Percentage of sudden unexpected death in infancy, secular trend and risk by province

Province	1991-1998	1999-2006	2007-2014	Secular trend	<i>p</i>	Risk	<i>p</i>
Buenos Aires	7.0	7.4	8.2	0.008*	0.000	1.17*	0.000
CABA	2.8	1.4	1.0	-0.065*	0.000	0.36*	0.000
Catamarca	8.4	8.1	7.0	-0.006	0.547	0.83	0.279
Chaco	4.3	5.7	7.1	0.035*	0.000	1.65*	0.000
Chubut	14.4	8.2	2.6	-0.081*	0.000	0.21*	0.000
Córdoba	8.7	6.5	4.2	-0.042*	0.000	0.48*	0.000
Corrientes	5.8	5.4	3.7	-0.025*	0.000	0.64*	0.000
Entre Ríos	6.7	6.3	7.9	-0.004	0.503	1.18	0.106
Formosa	7.9	3.7	4.0	-0.052*	0.000	0.50*	0.000
Jujuy	18.6	10.3	4.4	-0.077*	0.000	0.24*	0.000
La Pampa	12.1	7.0	5.5	-0.045*	0.000	0.46*	0.001
La Rioja	3.7	6.2	4.8	0.030*	0.020	1.46	0.104
Mendoza	4.9	6.9	7.8	0.025*	0.000	1.58*	0.000
Misiones	7.6	6.7	5.2	-0.021*	0.000	0.68*	0.000
Neuquén	14.6	10.1	8.3	-0.040*	0.000	0.57*	0.000
Río Negro	11.8	11.5	6.6	-0.027*	0.000	0.56*	0.000
Salta	10.1	6.6	5.3	-0.036*	0.000	0.52*	0.000
San Juan	7.2	2.8	4.4	-0.034*	0.000	0.61*	0.001
San Luis	9.1	10.0	7.2	-0.010	0.290	0.80	0.192
Santa Cruz	13.1	7.3	6.5	-0.032*	0.009	0.50*	0.001
Santa Fe	6.2	8.6	7.6	0.013*	0.001	1.23*	0.004
Santiago del Estero	15.2	9.9	7.4	-0.048*	0.000	0.49*	0.000
Tierra del Fuego	10.5	12.0	11.1	0.006	0.735	1.38	0.696
Tucumán	2.0	2.2	1.4	0.003	0.740	0.83	0.295

* Statistically significant differences, $p < 0.05$.

CABA: Autonomous City of Buenos Aires.

Aires (8.2 %). Among the 24 provinces, a ST without significant variations was observed only in 4 (Catamarca, Entre Ríos, San Luis, and Tierra del Fuego); the most steep reductions were observed in Chubut and Jujuy. The highest risk was seen in Chaco, Mendoza, and La Rioja, although it was not statistically significant in the latter (*Table 3*).

The risk for SUDI by district shows 9 clusters with significantly different values compared to the total for the country (*Figure 1, Annex*). The cluster with the highest risk (4.36) included districts of Jujuy and Salta, whereas the cluster with the lowest risk (1.24) corresponded to most districts of Santa Fe and Córdoba, two of Entre Ríos, and one of Santiago del Estero.

Table 4 shows the component causes of SUDI for each cluster. The most common cause was R95 (SIDS) in clusters 4, 5, 6, and 9; followed by R99, which mainly focused on Santiago del Estero and some districts of other NOA provinces (clusters 2, 3, and 7). Other relevant causes were R98 in the high-altitude districts of Salta and Jujuy, and W78 + W79 in the Cuyo region and in Córdoba and La Rioja.

DISCUSSION

The ICD does not contain a specific code for SUDI; according to Taylor et al.,⁴ it corresponds to a heterogeneous but well-defined set of causes of death, either explained or not, that may be collected from infant death reports.

This is the first study that examines the extent of SUDI, its risk and trends in Argentina.

By describing the causes of SUDI, we observe a great inter-regional heterogeneity in the contribution of each cause. The causes for codes

W78 + W79 predominate in Cuyo and are related to an inadequate newborn care, a prone sleeping position, inhalation or aspiration of food or gastric contents, etc., which obstruct breathing while the infant is lying down.

In the NOA and NEA, the prevalent cause is R99, which is usually associated with an inadequate diagnosis, lack of adequate medical

FIGURE 1. Clusters by risk for sudden unexpected death in infancy

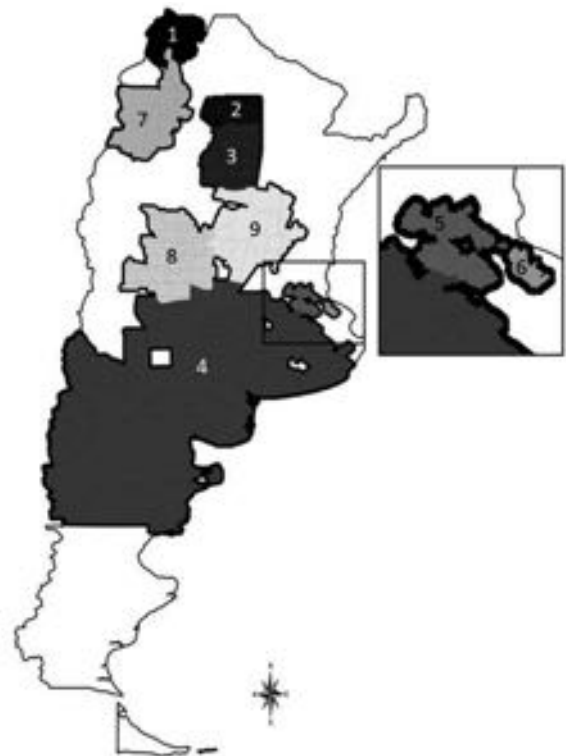


TABLE 4. Risk in each cluster and percentage of sudden unexpected death in infancy components

Cluster	Risk	R95	R96	R98	R99	W75	W78 + W79
1	4.36	9	1	63	17	2	8
2	2.67	8	0	13	78	0	1
3	2.27	16	0	14	67	2	2
4	1.68	64	1	2	11	2	2
5	1.57	56	0	0	14	0	30
6	1.50	63	0	0	22	0	14
7	1.36	26	1	4	40	6	22
8	1.25	34	0	2	6	1	57
9	1.24	49	0	7	23	0	20

The Annex shows, in detail, the districts included in each cluster.

R95: sudden infant death syndrome. R96: other sudden death, cause unknown. R98: unattended death.

R99: other ill-defined and unspecified causes of mortality. W75: accidental suffocation and strangulation in bed.

W78: inhalation of gastric contents. W79: inhalation and ingestion of food causing obstruction of respiratory tract.

care or inaccurate staff certification at health centers.⁹

One of the limitations of SUDI identification based on death certificates is the heterogeneity in the quality of investigations related to such death. There is no certainty, especially in Argentina, about the fact that causes assigned to R95 effectively comply with the requirements of this code.^{10,11} If the protocol is not followed, it is very difficult to distinguish between SIDS and other causes of SUDI. In our country, the statistical report of deaths is limited to documenting sudden deaths but the restricted criteria used to define them are not characterized.¹⁰

Notwithstanding these limitations, the percentage of deaths due to SIDS in Argentina is similar to that reported in countries with better conditions for diagnostic criteria compliance,^{4,7} where the proportion of autopsies ranges between 78 % and 85 %.^{12,13}

Figure 2 shows a comparison of the causes of SUDI in Argentina and other countries selected by Taylor et al.,⁴ (Australia, England, Germany, Japan, the Netherlands, New Zealand, and the United States of America) for the same period (2002-2010) and component of infant mortality (post-neonatal deaths). The percentages of R95 and R99 in Argentina are similar to those in

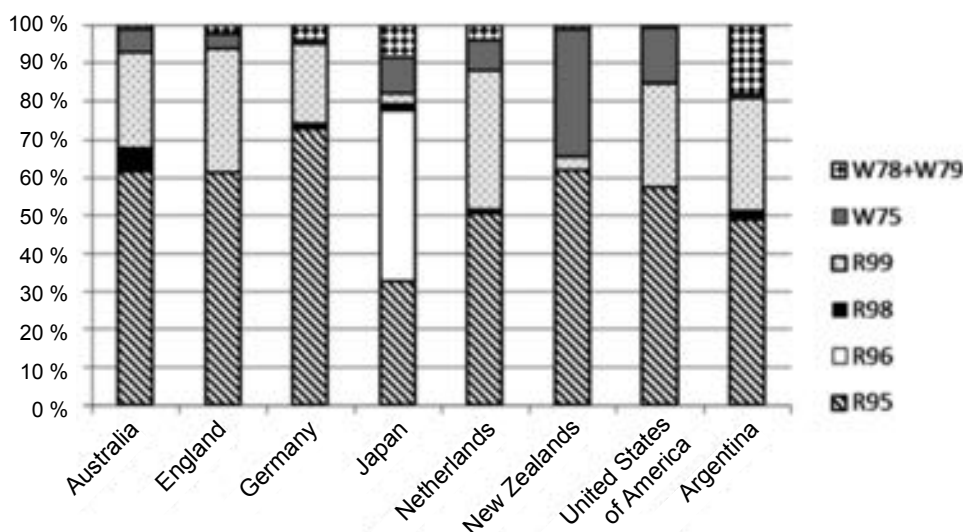
other countries, although W78 + W79 are over-represented. Almost 20 % of SUDI in Argentina correspond to these causes, and this percentage widely exceeds the values observed in other countries (0.7 % to 8 %).

The requirement of an autopsy and the corresponding investigation of deaths for the SIDS diagnosis results in an over-representation of the R96 code in Japan, where autopsies are done in only 30 % of cases, thus reducing the representation of R95.¹⁴ In Argentina, and in agreement with the rest of the countries, the R96 code is practically unrepresented.

The risk factors associated with SIDS (sleeping position, inadequate bedding, and co-sleeping) may vary depending on the population culture and impact SUDI percentage differentially.^{10,15-17} According to the National Program for the Prevention of Sudden Infant Death, in 2010, 59.5 % of infants slept in the supine position; 37.9 %, on their side; and 2.5 %, on their stomach.¹¹ A study conducted in a hospital of Buenos Aires confirmed a reduction, between 1996 and 2006, in the percentage of children who slept on their stomach, although the prevalence of the supine position was below 10 %.¹⁸

Other risk factors for SIDS and SUDI include smoking, adolescent pregnancy, a low maternal

FIGURE 2. Percent distribution of sudden unexpected death in infancy components by selected country



Source: Taylor et al.⁴ for Australia, England, Germany, Japan, the Netherlands, New Zealand, and the United States of America. Own data for Argentina.

R95: sudden infant death syndrome. R96: other sudden death, cause unknown. R98: unattended death.

R99: other ill-defined and unspecified causes of mortality. W75: accidental suffocation and strangulation in bed.

W78: inhalation of gastric contents. W79: inhalation and ingestion of food causing obstruction of respiratory tract.

socioeconomic or education level, being a single mother, lack of or reduced antenatal care and controls, lack of or reduced breastfeeding.^{11,15,16,19} In Bariloche, out of 10 cases of SUDI that underwent an autopsy, 50 % of mothers smoked and 70 % of infants slept on their side.¹⁰ In maternity centers of Pilar (province of Buenos Aires), between 2011 and 2012, a significant reduction was observed in compliance with SIDS prevention recommendations, especially in relation to mothers who were young, had a low level of education, were single, and had unmet basic needs.²⁰

Although, in Argentina, several public campaigns have been launched to inform and raise awareness in the population about the risk factors for and child rearing practices associated with SUDI, the reduction would be even greater considering that most of SUDI causes are easily preventable.²¹ Even though, in some regions and provinces, the percentage of SUDI shows a negative ST, in the Central Region and Cuyo, the ST is positive and, although not significant, it is seen in the most populated regions that have a high socioeconomic development.

The high frequency of R99 observed in the NOA fades out once a cluster analysis is done because some districts in Jujuy and Salta show the highest risk at a national level (4.36), and there R98 predominates, which is defined by the Pan-American Health Organization (PAHO)⁹ as unknown cause of death due to lack of medical care. In general, this code is related to inequalities in the access to the health system, which is seen in these populations living in high-altitude locations, rugged geographies or low population density, which are barriers to health center access.²²

The second and third clusters (2.67 and 2.27 risks) comprise districts of Santiago del Estero, where the mean annual temperature is very high, with peak temperatures above 45 °C between November and February. To a certain extent, the high temperatures may account for a greater risk for SUDI, because an infant's thermoregulatory ability is sensitive to increases in the environment temperature and in the house interior temperature during the summer.²³ However, the most common code in these clusters is R99, which, as mentioned above, would indicate an inadequate cause of death recording.

In addition to the risk factors mentioned before, SIDS is associated with other environmental risk factors. The association

between SUDI and a higher risk is seen in districts of Salta and Jujuy that are located more than 2000 meters above sea level (MASL). This is consistent with the evidence that altitude is independently associated with SIDS and that postnatal hypoxia plays a major role in the pathogenesis of this syndrome.²⁴ In San Antonio de los Cobres, between 1996 and 2001, 36 % of infant deaths were recorded under the R95 code and infants who had a polysomnography showed significant oxygen saturation reductions during sleep (up to 67 %).²⁵ In addition to hypobaric hypoxia, high-altitude environments have a series of risk factors for SUDI, both environmental (thermal variability and extreme cold) and cultural (co-sleeping, wood-burning heating, poor ventilation). Among the latter, it is worth noting *aguayo*, a knitted fabric originally used for warmth, which is now used to carry the baby or transport objects in the north of Argentina, Bolivia, and Peru. In relation to SUDI, the use of *aguayo* would constitute an imperfect cultural adaptation to an extreme environment because, even though it does protect the baby from environmental factors, it may be at the high expense of exposing it to additional stressors, like higher levels of carbon dioxide from the *aguayo* microenvironment.²⁶

Most likely, the highest risk for infant and postneonatal mortality, observed by Chapur et al.²² in the NOA districts that are located more than 2000 MASL compared to the rest of the region, is due to SUDI and the fact that many unexplained causes correspond to the erroneous recording of R95.

The main weaknesses of this study are the disparity in criteria used to assign the cause of death due to SUDI and that no protocol was implemented to assign a specific SIDS diagnosis. The strengths of this study are based on its long study period and spatial coverage of data used to describe SUDI. As reported, SUDI causes, in spite of being uncommon, could, most of the times, be easily reduced with adequate health campaigns.

CONCLUSIONS

The number of SUDIs reduced during the study period. The proportion of SUDI and its component causes showed inter-regional heterogeneity; the codes related to inaccurate diagnoses predominated in the more unfavorable regions, while SIDS was prevalent in the more developed regions, which was consistent with the general pattern observed in countries included

in the comparison. This evidences the need to implement differential preventive actions and provide training aimed at complying with protocol, diagnosis, and SUDI recording to prevent inaccurate coding. ■

REFERENCES

- Mitchell EA, Krous HF. Sudden unexpected death in infancy: a historical perspective. *J Paediatr Child Health*. 2015; 51(1):108-12.
- Rossato N. Síndrome de Muerte Súbita del Lactante: De la teoría a la práctica diaria. *Clín Pediatr Sur (Montev)*. 2010; 3(4):65-82.
- Organización Panamericana de la Salud. Clasificación estadística internacional de enfermedades y problemas relacionados con la salud. (CIE-10). Manual de instrucciones. 10ma rev. Volumen 2. Washington, DC.: OPS; 2003.
- Taylor BJ, Garstang J, Engelberts A, Obonai T, et al. International comparison of sudden unexpected death in infancy rates using a newly proposed set of cause-of-death codes. *Arch Dis Child*. 2015; 100(11):1018-23.
- Krous HF, Beckwith JB, Byard RW, Rognum TO, et al. Sudden infant death syndrome and unclassified sudden infant deaths: a definitional and diagnostic approach. *Pediatrics*. 2004; 114(1):234-8.
- Shapiro-Mendoza CK, Tomashek KM, Anderson RN, Wingo J. Recent national trends in sudden, unexpected infant deaths: more evidence supporting a change in classification or reporting. *Am J Epidemiol*. 2006; 163(8):762-9.
- Matthews TJ, MacDorman MF, Thoma ME. Infant Mortality Statistics From the 2013 Period Linked Birth/Infant Death Data Set. *Natl Vital Stat Rep*. 2015; 64(9):1-30.
- Kulldorff M, Huang L, Konty K. A scan statistic for continuous data based on the normal probability model. *Int J Health Geogr*. 2009; 8:58.
- Organización Panamericana de la Salud. Estadísticas de salud de las Américas. Washington, D.C: OPS; 2003.
- Gil L, Herbón F, Little A, López M, et al. Investigación de las causas de muerte súbita e inexplicable en niños menores de un año en la ciudad de Bariloche y alrededores. *Arch Argent Pediatr*. 2008; 106(6):518-23.
- Jenik A, Grad E, Orazi V, Sapoznicoff L, et al. Consideraciones sobre el sueño seguro del lactante. Grupo de Trabajo en Muerte Súbita e Inesperada del Lactante de la Sociedad Argentina de Pediatría. [Accessed on: April 1st, 2018]. Available at: <http://www.sap.org.ar/docs/profesionales/consensos/consideracionesSueno.pdf>.
- Carpenter RG, Irgens LM, Blair PS, England PD, et al. Sudden unexplained infant death in 20 regions in Europe: case control study. *Lancet*. 2004; 363(9404):185-91.
- Winkel BG, Holst AG, Theilade J, Kristensen IB, et al. Sudden unexpected death in infancy in Denmark. *Scand Cardiovasc J*. 2011; 45(1):14-20.
- Sawaguchi T, Fujita T, Sawaguchi A, Nishida H. The epidemiological study on registered cases of sudden infant death syndrome (SIDS) in Tokyo: examination of the effect of autopsy on diagnosis of SIDS and the mortality statistics in Japan. *Forensic Sci Int*. 2000; 109(1):65-74.
- Vázquez López L. Síndrome de la muerte súbita del lactante: Epidemiología: Factores de riesgo. Actuación sobre dichos factores. In: V Simposium Nacional Sobre Síndrome de la Muerte Súbita del Lactante. June 17th, 2004. Madrid, Spain. 2004;21-3. [Accessed on: December 11th, 2018]. Available at: www.infocefalia.com/Simposium_msl_2004.pdf.
- Shapiro-Mendoza CK, Colson ER, Willinger M, Rybin DV, et al. Trends in Infant Bedding Use: National Infant Sleep Position Study, 1993–2010. *Pediatric*. 2015; 135(1):10-7.
- Parks SE, Erck Lambert AB, Shapiro-Mendoza CK. Racial and Ethnic Trends in Sudden Unexpected Infant Deaths: United States, 1995–2013. *Pediatrics*. 2017; 139(6):e20163844.
- Eymann A, Ricciardi M, Caprotta G, Fustiñana C, et al. Cambios en la posición al dormir para la prevención de la muerte súbita del lactante: diez años de seguimiento. *An Pediatr (Barc)*. 2008; 68(3):244-9.
- Pérez Rodríguez J. Etiopatogenia: avances en las investigaciones sobre el SMSL principales hipótesis actuales. In: V Simposium Nacional Sobre Síndrome de la Muerte Súbita del Lactante. June 17th, 2004. Madrid, Spain. 2004;15-20. [Accessed on: December 11th, 2018]. Available at: www.infocefalia.com/Simposium_msl_2004.pdf.
- Rocca RM, Bosch FJ, Henson DC, Reyes HP, et al. Evaluación de la adherencia a las recomendaciones para disminuir el riesgo de Síndrome de muerte súbita del lactante. *Rev Chil Pediatr*. 2014; 85(4):462-9.
- Ministerio de Salud de la Nación, Sociedad Argentina de Pediatría. Mortalidad Infantil según Criterios de Reducibilidad. 3.ra rev. 2014;3(56). [Accessed on: January 20th, 2015]. Available at: <http://www.msal.gov.ar/images/stories/bes/graficos/0000000193cnt-s03-criterios-reducibilidad.pdf>.
- Chapur VF, Alfaro EL, Bronberg R, Dipierri JE. Relación de la mortalidad infantil con la altura geográfica en el Noroeste Argentino. *Arch Argent Pediatr*. 2017; 115(5):462-9.
- Jhun I, Mata DA, Nordio F, Lee M, et al. Ambient Temperature and Sudden Infant Death Syndrome in the United States. *Epidemiology*. 2017; 28(5):728-34.
- Katz D, Shore S, Bandle B, Niermeyer S, et al. Sudden infant death syndrome and residential altitude. *Pediatrics*. 2015; 135(6):e1442-9.
- Alduncin J, Graña N, Follett F, Musante G, et al. Problemas respiratorios durante el sueño en lactantes nativos del altiplano argentino. *Arch Argent Pediatr*. 2005; 103(1):14-22.
- Tronick EZ, Thomas RB, Daltabuit M. The Quechua Manta Pouch: A Caretaking Practice for Buffering the Peruvian Infant against the Multiple Stressors of High Altitude. *Child Dev*. 1994; 65(4):1005-13.

ANNEX

Clusters by risk for sudden unexpected death in infancy

Cluster	Districts	Risk
1	Cochinoca, Humahuaca, Rinconada, Santa Catalina, Susques, Tilcara, Tumbaya, Valle Grande, Yavi (PROVINCE OF JUJUY); Iruya, Santa Victoria (PROVINCE OF SALTA)	4.36
2	Alberdi, Copo, Pellegrini (PROVINCE OF SANTIAGO DEL ESTERO)	2.67
3	Aguirre, Atamisqui, Avellaneda, Belgrano, Figueroa, General Taboada, Juan F. Ibarra, Loreto, Mitre, Moreno, Ojo de Agua, Quebrachos, Robles, Salavina, San Martín, Sarmiento, Silipica (PROVINCE OF SANTIAGO DEL ESTERO)	2.27
4	25 de Mayo, 9 de Julio, Adolfo Alsina, Adolfo Gonzales Chaves, Ayacucho, Azul, Bahía Blanca, Balcarce, Benito Juárez, Bolívar, Bragado, Carlos Tejedor, Coronel de Marina L. Rosales, Coronel Dorrego, Coronel Pringles, Coronel Suárez, Daireaux, Florentino Ameghino, General Alvarado, General Alvear, General La Madrid, General Pinto, General Pueyrredón, General Viamonte, General Villegas, Guaminí, Hipólito Yrigoyen, Laprida, Las Flores, Leandro N. Alem, Lincoln, Lobería, Maipú, Mar Chiquita, Necochea, Olavarría, Patagones, Pehuajó, Pellegrini, Puán, Rauch, Rivadavia, Saavedra, Saladillo, Salliqueló, San Cayetano, Tandil, Tapalqué, Tornquist, Trenque Lauquen, Tres Arroyos, Tres Lomas, Villarino (PROVINCE OF BUENOS AIRES); Biedma, Cushman, Florentino Ameghino, Futaleufú, Gaiman, Gastre, Languiñeo, Paso de Indios, Rawson, Tehuelches, Telsen (PROVINCE OF CHUBUT); General Roca, Presidente Roque Sáenz Peña (PROVINCE OF CÓRDOBA); Atreucó, Capital, Catrileo, Chalileo, Chapaleufú, Chical Co, Conhelo, Guatrache, Hucal, Loventué, Maraco, Puelén, Quemú Quemú, Rancul, Realicó, Toay, Trenel, Utracán (PROVINCE OF LA PAMPA); General Alvear (PROVINCE OF MENDOZA); Aluminé, Añelo, Catán Lil, Chos Malal, Collón Cura, Confluencia, Huiliches, Lácar, Lonconpué, Los Lagos, Ñorquín, Pehuenches, Pícnun Leufú, Picunches, Zapala (PROVINCE OF NEUQUÉN); 25 de Mayo, 9 de Julio, Adolfo Alsina, Avellaneda, Bariloche, Conesa, El Cuy, General Roca, Ñorquínco, Pichi Mahuida, Pilcaniyeu, San Antonio, Valcheta (PROVINCE OF RÍO NEGRO); Gobernador Dupuy (PROVINCE OF SAN LUIS)	1.68
5	Capitán Sarmiento, Carmen de Areco, Chivilcoy, General Rodríguez, Lobos, Luján, Merlo, Navarro, Salto, San Andrés de Giles, San Antonio de Areco, Suipacha (PROVINCE OF BUENOS AIRES)	1.57
6	Almirante Brown, Brandsen, Esteban Echeverría, Ezeiza, Presidente Perón, San Vicente (PROVINCE OF BUENOS AIRES)	1.50
7	Andalgá, Antofagasta de la Sierra, Belén, Santa María, Tinogasta, (PROVINCE OF CATAMARCA); Cachi, Cafayate, Chicoana, La Poma, La Viña, Molinos, Rosario de Lerma, San Carlos (PROVINCE OF SALTA); Tafi del Valle, Trancas (PROVINCE OF TUCUMÁN)	1.36
8	Calamuchita, Minas, Pocho, Río Cuarto, San Alberto, San Javier, Santa María (PROVINCE OF CÓRDOBA); General Juan F. Quiroga, General Ocampo, General San Martín, Rosario Vera Peñaloza (PROVINCE OF LA RIOJA); La Paz, Santa Rosa (PROVINCE OF MENDOZA); Ayacucho, Belgrano, Chacabuco, Coronel Pringles, General Pedernera, Junín, La Capital, Libertador General San Martín (PROVINCE OF SAN LUIS)	1.25
9	General San Martín, Marcos Juárez, Río Primero, Río Seco, Río Segundo, San Justo, Tercero Arriba, Unión (PROVINCE OF CÓRDOBA); Diamante, Paraná (PROVINCE OF ENTRE RÍOS); Belgrano, Castellanos, Iriondo, La Capital, Las Colonias, San Cristóbal, San Jerónimo, San Justo, San Lorenzo, San Martín (PROVINCE OF SANTA FE); Rivadavia (PROVINCE OF SANTIAGO DEL ESTERO)	1.24

Mortalidad infantil por malformaciones congénitas en la Ciudad Autónoma de Buenos Aires (1998-2015): Análisis espacial, temporal y relación con la condición socioeconómica

Infant mortality due to congenital malformations in the Autonomous City of Buenos Aires (1998-2015): Spatial, temporal analysis and relation to the socioeconomic status

Dr. Rubén A. Bronberg^a y Dr. José E. Dipierri^b

RESUMEN

Introducción. En Argentina, las malformaciones congénitas (MC) representan la segunda causa de muerte en menores de 1 año.

Objetivo. Analizar la variación temporal y espacial de la mortalidad infantil por MC en la Ciudad Autónoma de Buenos Aires y su relación con un indicador de desarrollo socioeconómico.

Materiales y método. Los datos de nacimientos y muertes de menores de 1 año de edad codificados con la *Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE-10)* provinieron del Ministerio de Salud. Para las zonas geográficas (Norte, Centro y Sur), sistemas (nervioso, cardiovascular y anomalías cromosómicas) y 28 malformaciones específicas, se estimaron la tasa de mortalidad infantil por MC (TMI-MC) y el porcentaje de muertes por MC (PM-MC) en 3 periodos (1998-2003, 2004-2009, 2010-2015). La tendencia secular y el riesgo de muerte se estimaron con un modelo de regresión de Poisson. Mediante el análisis de componentes principales, se definió un indicador de desarrollo socioeconómico que se correlacionó con la TMI-MC y el PM-MC.

Resultados. La TMI-MC y el PM-MC presentaron, respectivamente, una tendencia secular negativa y positiva con significación estadística y exhibieron una diferenciación por zonas. La TMI-MC descendió para las malformaciones del sistema nervioso central y cardiovascular, y aumentó en las anomalías cromosómicas ($p < 0,05$). La TMI-MC y el PM-MC se correlacionaron de modo positivo y negativo, respectivamente, con el indicador socioeconómico ($p < 0,05$).

Conclusión. Los indicadores de mortalidad infantil por MC de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires exhiben una heterogeneidad espacial y temporal, y se relacionan con las características socioeconómicas zonales.

Palabras clave: mortalidad infantil, anomalías congénitas.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2019.171>

Texto completo en inglés:

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2019.eng.171>

Cómo citar: Bronberg RA. Dipierri JE. Mortalidad infantil por malformaciones congénitas en la Ciudad Autónoma de Buenos Aires (1998-2015): Análisis espacial, temporal y relación con la condición socioeconómica. Arch Argent Pediatr 2019;117(3):171-178.

GLOSARIO

ACP: Análisis de componentes principales.

CABA: Ciudad Autónoma de Buenos Aires.

MC: Malformaciones congénitas.

MI: Mortalidad infantil.

PM-MC: Proporción de muertes por MC.

TMI-MC: Tasa de mortalidad infantil por MC.

TS: Tendencia secular.

INTRODUCCIÓN

En la mayoría de los países de América Latina, las muertes en los menores de un año por malformaciones congénitas (MC) ocupan entre el segundo y el quinto lugar, y contribuyen, entre el 2 % y el 27 %, a la mortalidad infantil (MI) total.¹

En las últimas décadas, en países con distinto grado de desarrollo, se ha observado un patrón caracterizado por una disminución de la MI total, por el control de las enfermedades infecciosas y las deficiencias nutricionales, que se acompaña de una reducción de la tasa de MI por MC (TMI-MC) y un aumento del porcentaje de muertes infantiles por MC (PM-MC).²⁻⁶

De acuerdo con Rosano et al. (2000),² la TMI-MC es más alta en los países más pobres, y el PM-MC, más alto en los más desarrollados. En Argentina, las poblaciones con menor PM-MC, menos desarrolladas y con mayores porcentajes de necesidades

- a. Área de Genética Médica y Poblacional, Sección Neonatología, Departamento Materno-infantojuvenil, Hospital General de Agudos Dr. J. M. Ramos Mejía, Ciudad de Buenos Aires.
- b. Instituto de Biología de la Altura, Universidad Nacional de Jujuy, San Salvador de Jujuy.

Correspondencia:

Dr. Rubén A. Bronberg;
rabronberg@intramed.net

Financiamiento:

Ninguno.

Conflicto de intereses:

Ninguno que declarar.

Recibido: 22-7-2018

Aceptado: 18-12-2018

básicas insatisfechas se sitúan en el norte del país.⁷

La Ciudad Autónoma de Buenos Aires (CABA) ocupa la parte del territorio argentino con el índice de desarrollo humano (IDH) más alto (0,889) y presenta los porcentajes de población con cobertura pública (el 17,7 %), con necesidades básicas insatisfechas (el 7,0 %) y analfabetismo (el 0,5 %) más bajos del país.⁸

Las estructuras y dinámicas urbanas actuales conducen, en las grandes ciudades, a transformaciones socioterritoriales que se manifiestan por desigualdades y microdiferenciaciones territoriales y discontinuidades espaciales.⁹ La CABA no escapa a este fenómeno y se detecta en ella una marcada segregación socioterritorial,¹⁰ demográfica,¹¹ demogenética¹² y un crecimiento metropolitano mixto (dispersión/policentrismo).¹³ Esta diferenciación espacial también se manifiesta en los indicadores de salud.^{14,15}

El objetivo del trabajo fue analizar la variación temporal y espacial de la TMI-MC y del PM-MC en la CABA, y su relación con un indicador de desarrollo socioeconómico.

MATERIALES Y MÉTODO

Estudio poblacional basado en datos de nacimientos y muertes infantiles sucedidos en 1998-2015 recabados por la Dirección de Estadística e Información de Salud (DEIS) del Ministerio de Salud de Argentina.¹⁶

Se recopiló y analizó información no vinculable de fuentes secundarias de conocimiento público con el correspondiente resguardo del secreto estadístico, por lo cual no requirió consentimiento.

Según el lugar de residencia materna, se utilizaron las siguientes variables: a) número de fallecidos durante el primer año de vida; b) número de nacidos vivos; c) causa de las defunciones por MC codificadas según la *Clasificación Internacional de Enfermedades*, décima revisión¹⁷ (CIE-10) (Códigos Q00-Q99).

Se calcularon, independientemente del sexo, la TMI-MC (número de defunciones infantiles por MC/1000 recién nacidos vivos -RNV-) y el PM-MC (número de defunciones infantiles por MC/100 fallecidos) para toda la CABA, las 28 circunscripciones electorales y 15 comunas distribuidas en 3 zonas geográficas (Norte, Centro y Sur) definidas por la Dirección General de Estadística y Censos de la CABA.

Debido a las modificaciones de la fuente de datos utilizada, el registro de las muertes se realizó por circunscripciones electorales y

por comunas en diferentes años. Las zonas geográficas se conformaron desde 1998 a 2010 con las circunscripciones electorales: a) Norte 16, 17, 18, 19; b) Centro 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 20, 25, 26, 27, 28; c) Sur 1, 2, 3, 4, 22, 23, 21, 24. Desde 2011 a 2015, se conformaron con las comunas: a) Norte 2, 13, 14; b) Centro 3, 5, 6, 7, 11, 12, 15; c) Sur 4, 8, 9, 10.

Los intervalos de confianza de la TMI-MC y el PM-MC se calcularon según la distribución de Poisson, apropiada para eventos raros.

De acuerdo con el modelo matemático aplicado, el período total se dividió en tres subgrupos: 1998-2003, 2004-2009 y 2010-2015. La tendencia secular (TS) para todo el período y la variación del riesgo de muerte para el subperíodo 2010-2015 en relación con el basal (1998-2003) se estimaron mediante modelos de regresión de Poisson, utilizando a los fallecidos durante el primer año de vida por MC como variable dependiente, las unidades de tiempo como variables independientes y a los fallecidos totales o a los recién nacidos como población de referencia. Para ello, se empleó el paquete estadístico Stata 12.1.

Se calculó la variación temporal de la TMI-MC y el PM-MC para la CABA y/o las zonas geográficas de 28 malformaciones específicas de acuerdo con los siguientes subgrupos: a) sistema nervioso central (SNC, Q00-Q079); b) sistema cardiovascular (SCV, Q200-Q289); c) anomalías cromosómicas (Q900-Q999).

Para determinar un único factor que resumiera el efecto de factores socioeconómicos y demográficos, se utilizó el análisis de componentes principales (ACP) recurriendo a los valores porcentuales de las siguientes variables estandarizadas en cuanto a las comunas (datos de 2011 a 2015): a) población que utilizaba solo sistema público médico de salud; b) población que utilizaba solo sistema prepago médico de salud; c) población de alumnos con fracaso escolar; d) población con ingresos inferiores a la canasta total; e) población bajo la línea de la pobreza; f) población con necesidades básicas insatisfechas; g) viviendas precarias; h) individuos desocupados (Dirección General de Estadística y Censos de la CABA).¹⁸ Se aplicó la prueba de Pearson para correlacionar el primer componente del ACP con la TMI-MC y el PM-MC.

RESULTADOS

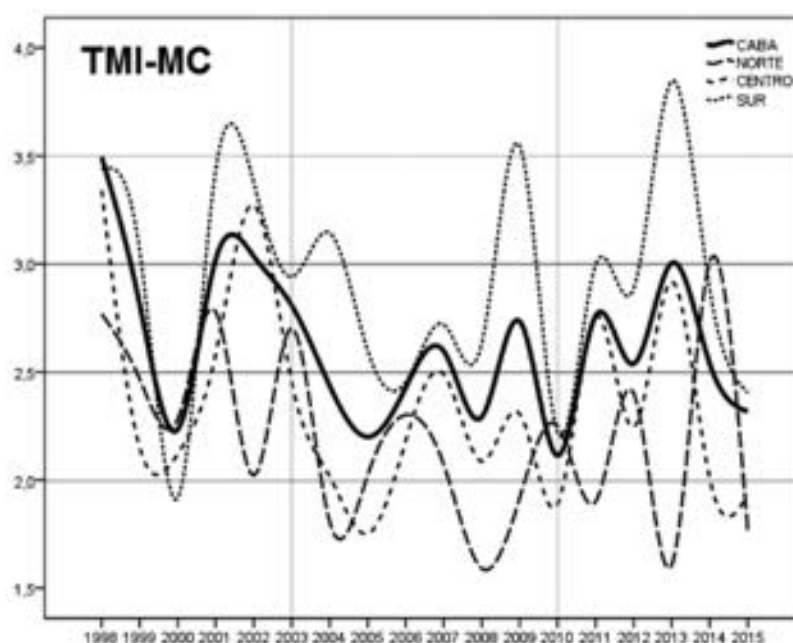
La TMI-MC tendió a disminuir; lo contrario sucedió con el PM-MC, que, claramente, aumentó

en las 3 zonas geográficas (Tabla 1, Figura 1).

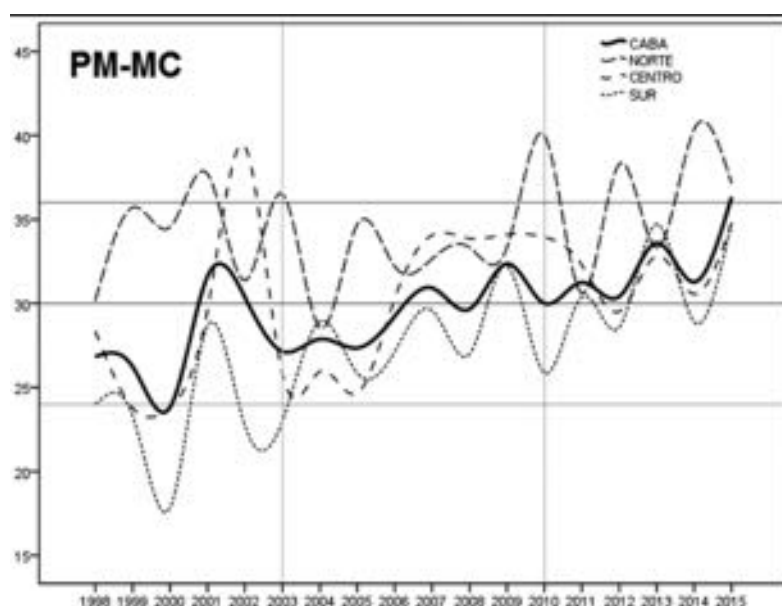
La TMI-MC para toda la ciudad, para los tres subperíodos, fue del 2,89, del 2,45 y del 2,55 ‰ con una TS, para todo el período, significativamente negativa (-0,009). Por cada año en la CABA, la TMI-MC descendió el 0,9 %. Si se compara el subperíodo 2010-2015 con el

subperíodo basal 1998-2003, el riesgo de morir por una MC en el primer año de vida descendió significativamente un 12 %. En cuanto a las zonas, la TMI-MC presentó una TS negativa no significativa. En los 3 períodos, la TMI-MC más alta se presentó en la zona Sur, seguida por la zona Centro y la Norte (Tabla 1, Figuras 1 y 2).

FIGURA 1. Tasa de mortalidad infantil por malformaciones congénitas y porcentaje de muertos por malformaciones congénitas de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires y zonas geográficas de todo el período



TMI-MC: tasa de mortalidad infantil por malformaciones congénitas; CABA: Ciudad Autónoma de Buenos Aires.



PM-MC: porcentaje de muertos por malformaciones congénitas.

El PM-MC para toda la ciudad en los tres subperíodos fue del 27,6 %, del 29,6 % y del 32,0 %. La TS para todo el período (1998-2015) fue significativamente positiva (0,014). Por cada año, el PM-MC aumentó un 1,4 %. Si se compara el subperíodo 2010-2015 con el subperíodo basal 1998-2003, el peso relativo de la MC como causa de la MI aumentó significativamente un 16 %. En

cuanto a las zonas geográficas, el PM-MC presentó una TS positiva, significativa en las regiones Centro y Sur. En los 3 períodos, el PM-MC más alto se presentó en la zona Norte, seguida por la zona Centro y la Sur (Tabla 1, Figura 1).

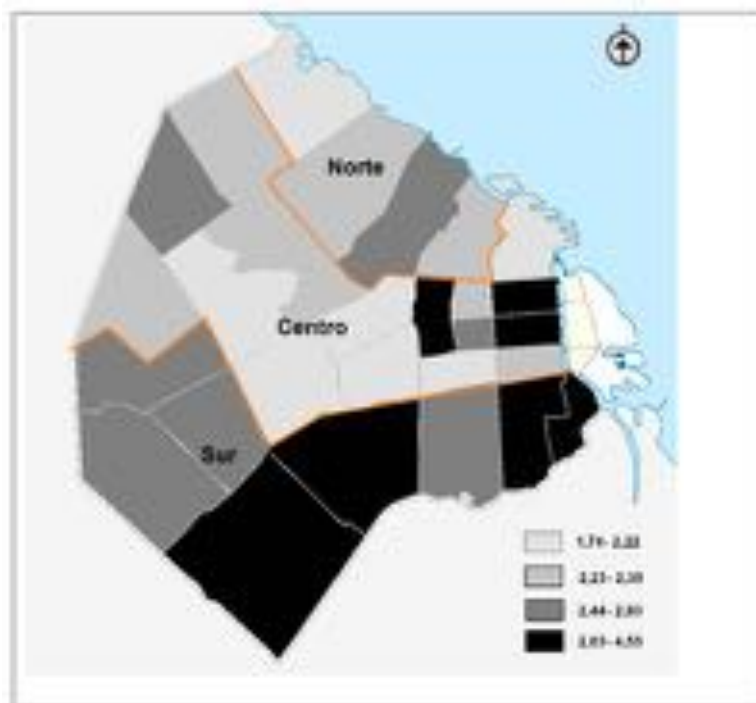
Por cada año en la CABA, las TMI-MC específicas para malformaciones del SNC y del SCV descendieron el 3,8 % y el 2,3 %,

TABLA 1. Tasa de mortalidad infantil por malformaciones congénitas y proporción de muertos por malformaciones congénitas, por subperíodos, tendencia secular de todo el período y riesgo del último período (2010-2015) en relación con el basal (1998-2003) de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires y regiones geográficas

CABA/regiones	TMI-MC (IC 95 %)			TS	Riesgo
	1998-2003	2004-2009	2010-2015		
CABA	2,89 (2,57–3,21)	2,45 (2,16–2,74)	2,55 (2,25–2,84)	-0,009*	0,88*
Norte	2,51 (1,83–3,18)	1,95 (1,35–2,55)	2,16 (1,51–2,81)	-0,012	0,86
Centro	2,64 (2,18–3,11)	2,13 (1,73–2,54)	2,30 (1,90–2,71)	-0,010	0,87
Sur	3,02 (2,43–3,62)	2,85 (2,33–3,38)	2,85 (2,29–3,41)	-0,002	0,94
PM-MC					
CABA	27,6 (24,5–30,7)	29,6 (26,1–33,1)	32,0 (28,3–35,7)	0,014*	1,16*
Norte	34,3 (25,0–43,5)	32,3 (22,4–42,2)	36,8 (25,7–47,9)	0,007	1,07
Centro	28,2 (23,3–33,2)	30,3 (24,5–36,0)	32,1 (26,5–37,7)	0,013*	1,14
Sur	23,3 (18,8–27,9)	28,6 (23,3–33,8)	30,3 (24,3–36,3)	0,022*	1,30*

* Nivel de significación $p < 0,05$; IC 95: intervalo de confianza del 95 %; TMI-MC: tasa de mortalidad infantil por malformaciones congénitas; PM-MC: porcentaje de muertos por malformaciones congénitas; TS: tendencia secular; CABA: Ciudad Autónoma de Buenos Aires.

FIGURA 2. Zonas geográficas (Norte, Centro y Sur), subdivididas por circunscripciones electorales coloreadas por cuartiles de la tasa de mortalidad infantil por malformaciones congénitas



respectivamente, mientras que la TMI-MC para anomalías cromosómicas se incrementó un 3,9 % (Tabla 2). Si se compara el subperíodo 2010-2015 con el subperíodo basal 1998-2003, el riesgo de morir durante el primer año de vida por malformaciones del SNC y del SCV descendió un 38 % y un 25 %, respectivamente, y aumentó para las anomalías cromosómicas un 49 %. El PM-MC por sistemas presentó un comportamiento semejante a la TMI-MC (Tabla 2). Si se compara el subperíodo 2010-2015 con el subperíodo basal 1998-2003, el peso relativo de la MC como causa de la MI de malformaciones del SNC y del SCV disminuyó un 30 % y un 15 %, respectivamente, y aumentó para las anomalías cromosómicas un 70 %.

Las TMI-MC específicas para anencefalia y espina bífida presentaron una TS negativa y una disminución del riesgo estadísticamente significativa. En cambio, el conducto arterioso

permeable, la holoprosencefalia y la trisomía 18 presentaron una TS positiva y mayor riesgo estadísticamente significativo (Tabla 3).

El primer componente del ACP que explica el 72,8% de la varianza $-0,946 \times (a) - 0,798 \times (b) + 0,735 \times (c) + 0,933 \times (d) + 0,960 \times (e) + 0,910 \times (f) + 0,653 \times (g) + 0,839 \times (h)$ indica que, a mayor valor de este, menor desarrollo socioeconómico y muestra una clara diferenciación por zonas: se presenta el valor más alto en la zona Sur (108), seguido por la zona Centro (64,1) y Norte (16,3). Para toda la CABA, se observó una correlación positiva y significativa ($r = 0,716$; $p < 0,002$) del primer componente del ACP con la TMI-MC y una correlación negativa significativa con el PM-MC ($r = -0,545$; $p < 0,036$) (Figura 3). En cuanto a las zonas, las correlaciones de la TMI-MC y el PM-MC con el primer componente fueron del mismo signo que para toda la CABA, pero no fueron estadísticamente significativas.

TABLA 2. Tasa de mortalidad infantil por malformaciones congénitas y proporción de muertos por malformaciones congénitas, por sistemas según subperíodos, tendencia secular y riesgo del último período (2010-2015) en relación con el basal (1998-2003) de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires y zonas geográficas

Sistema	CABA Zonas	TMI-MC (10 ⁴) (IC 95 %)				
		1998-2003	2004-2009	2010-2015	TS	Riesgo
SNC (incluye defectos del cierre del tubo neural)	CABA	4,42 (3,16-5,68)	2,86 (1,88-3,85)	2,73 (1,77-3,7)	-0,038*	0,62*
	Norte	2,85 (0,57-5,14)	2,44 (0,33-4,55)	1,75 (0,00-3,60)	-0,034	0,61
	Centro	3,98 (2,18-5,79)	2,37 (1,03-3,71)	2,41 (1,11-3,71)	-0,035	0,61*
	Sur	4,78 (2,42-7,14)	2,99 (1,30-4,69)	3,18 (1,31-5,05)	-0,041	0,67
Cardiovascular	CABA	11,35 (9,34-13,37)	8,66 (6,95-10,37)	8,53 (6,83-10,24)	-0,023*	0,75*
	Norte	8,76 (4,75-12,77)	6,50 (3,05-9,95)	7,42 (3,60-11,24)	-0,020	0,85
	Centro	10,50 (7,58-13,43)	7,37 (5,00-9,74)	8,80 (6,31-11,28)	-0,020	0,84
	Sur	12,40 (8,60-16,20)	10,58 (7,39-13,77)	9,17 (5,99-12,34)	-0,016	0,74*
Anomalías cromosómicas	CABA	2,31 (1,40-3,22)	1,43 (0,73-2,13)	3,45 (2,37-4,54)	0,039*	1,49*
	Norte	2,45 (0,32-4,56)	1,42 (0,00-3,03)	3,49 (0,87-6,11)	0,044	1,43
	Centro	2,26 (0,91-3,62)	1,52 (0,45-2,60)	3,35 (1,82-4,88)	0,034	1,48
	Sur	2,45 (0,77-1,14)	0,86 (0,00-1,76)	3,54 (1,57-5,52)	0,043	1,44
PM-MC						
SNC (incluye defectos del cierre del tubo neural)	CABA	15,3 (10,9-19,6)	11,7 (7,7-15,7)	10,7 (6,9-14,5)	-0,028*	0,70*
	Norte	11,4 (2,3-20,5)	12,5 (1,7-23,3)	8,1 (0,0-16,7)	-0,020	0,71
	Centro	15,1 (8,3-21,9)	11,1 (4,8-17,4)	10,5 (4,8-16,1)	-0,024	0,70
	Sur	15,8 (8,0-23,6)	10,5 (4,5-16,4)	11,2 (4,6-17,7)	-0,036	0,71
Cardiovascular	CABA	39,3 (32,3-46,2)	35,4 (28,4-42,4)	33,5 (26,8-40,2)	-0,013	0,85
	Norte	35,0 (19,0-50,9)	33,3 (15,7-51,0)	34,3 (16,7-52,0)	-0,006	0,98
	Centro	39,7 (28,7-50,8)	34,5 (23,4-45,6)	38,2 (27,4-48,9)	-0,010	0,96
	Sur	41,0 (28,5-53,6)	37,1 (25,9-48,3)	32,2 (21,0-43,3)	-0,013	0,79
Anomalías cromosómicas	CABA	8,0 (4,8-11,1)	5,8 (3,0-8,7)	13,6 (9,3-17,8)	0,047*	1,70*
	Norte	9,8 (1,3-18,2)	7,3 (0,0-15,6)	16,2 (4,0-28,3)	0,054	1,66
	Centro	8,6 (3,4-13,7)	7,1 (2,1-12,2)	14,5 (7,9-21,2)	0,042*	1,70*
	Sur	8,1 (2,5-13,7)	3,0 (0,0-6,2)	12,4 (5,5-19,4)	0,045	1,53

* Nivel de significación $p < 0,05$; IC 95: intervalo de confianza del 95 %; TMI-MC: tasa de mortalidad infantil por malformaciones congénitas; PM-MC: porcentaje de muertos por malformaciones congénitas; TS: tendencia secular; CABA: Ciudad Autónoma de Buenos Aires.

DISCUSIÓN

No existen antecedentes sobre el análisis de la epidemiología de las muertes infantiles por

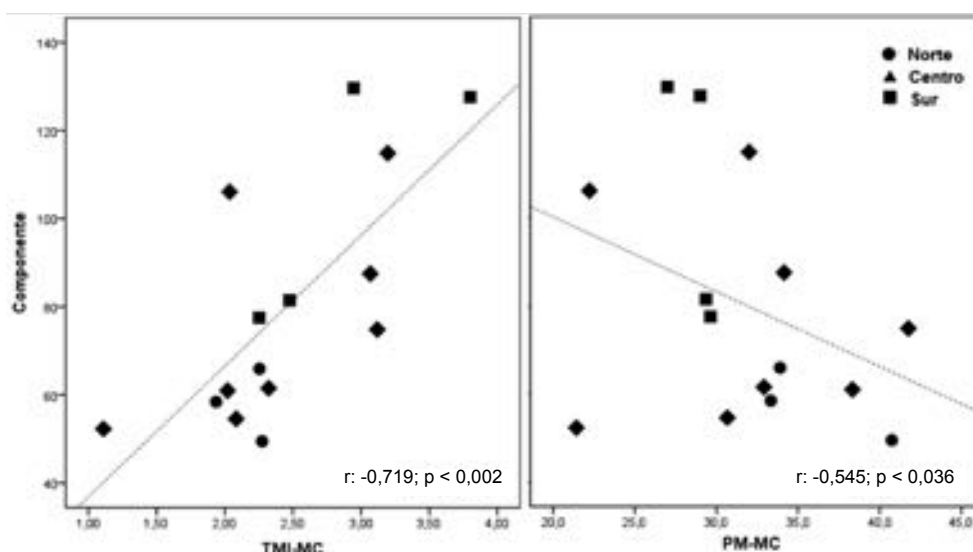
MC en grandes metrópolis. En Argentina, en el período 2002 y 2006, el 22,7 % de las muertes infantiles se atribuyeron a MC; este porcentaje,

TABLA 3. Tasa de mortalidad infantil por malformaciones congénitas específica, por malformaciones, tendencia secular y riesgo del último período (2010-2015) en relación con el basal (1998-2003) por subperíodos

Malformación	Código CIE	TMI-MC (10 ⁵) (IC 95)			TS	Riesgo
		1998-2003	2004-2009	2010-2015		
Anencefalia	Q000	24,7 (15,3-34,1)	12,8 (6,21-19,4)	8,72 (3,27-14,2)	-0,085*	0,35*
Encefalocele	Q010-9	2,39 (0,00-5,32)	1,88 (0,00-4,41)	1,90 (0,00-4,44)	-0,001	0,79
Microcefalia	Q020	1,20 (0,00-3,26)	1,13 (0,00-3,09)	0,00 (0,00-0,00)	-0,124	-
Hidrocefalia	Q039	6,37 (1,59-11,2)	3,76 (0,19-7,34)	3,79 (0,19-7,39)	-0,041	0,60
Holoprosencefalia	Q042	0,80 (0,00-2,49)	2,26 (0,00-5,03)	4,17 (0,40-7,95)	0,133*	5,23*
Hipoplasia del encéfalo	Q043	0,80 (0,00-2,49)	1,88 (0,00-4,41)	1,90 (0,00-4,44)	0,061	2,38
Espina bífida	Q050-9	2,39 (0,00-5,32)	0,75 (0,00-2,35)	0,76 (0,00-2,37)	-0,145*	0,38
Discordancia ventricular	Q203	1,99 (0,00-4,66)	2,64 (0,00-5,62)	1,14 (0,00-3,11)	-0,041	0,57
Ventrículo de doble entrada	Q204	0,40 (0,00-1,59)	2,26 (0,00-5,03)	1,14 (0,00-3,11)	0,062	2,86
Defecto septal ventricular	Q210-12	0,80 (0,00-2,49)	0,38 (0,00-1,51)	0,76 (0,00-2,37)	0,000	0,95
Tetralogía de Fallot	Q213	1,99 (0,00-4,66)	0,75 (0,00-2,35)	1,14 (0,00-3,11)	-0,061	0,57
Hipoplasia del VI	Q234	3,98 (0,20-7,76)	3,76 (0,19-7,34)	4,93 (0,83-9,03)	0,007	1,24
Conducto arterioso permeable	Q250	0,80 (0,00-2,49)	3,01 (0,00-6,21)	7,97 (2,75-13,2)	0,174*	9,99*
Coartación de la aorta	Q251	0,80 (0,00-2,49)	1,13 (0,00-3,09)	0,38 (0,00-1,52)	-0,010	0,48
Hipoplasia pulmonar	Q336	13,9 (6,87-21,0)	16,19 (8,78-23,6)	7,97 (2,75-13,2)	-0,030	0,57*
Agnesia renal	Q601-2	1,20 (0,00-3,26)	2,26 (0,00-5,03)	2,66 (0,00-5,67)	0,064	2,22
Síndrome de Potter	Q606	1,20 (0,00-3,26)	1,51 (0,00-3,76)	1,14 (0,00-3,11)	-0,007	0,95
Poliquistosis renal	Q611-3	0,80 (0,00-2,49)	2,64 (0,00-5,62)	2,28 (0,00-5,06)	0,073	2,86
Displasia tanatofórica	Q771	0,00 (0,00-0,00)	0,38 (0,00-1,51)	1,14 (0,00-3,11)	0,307	-
Hernia diafragmática	Q790	13,9 (6,87-21,0)	12,1 (5,66-18,4)	12,1 (5,70-18,6)	-0,003	0,87
Onfalocele	Q792	1,59 (0,00-3,98)	1,13 (0,00-3,09)	1,52 (0,00-3,79)	0,005	0,95
Gastrosquisis	Q793	2,39 (0,00-5,32)	3,39 (0,00-6,78)	4,93 (0,83-9,03)	0,064	2,06
Síndrome de Down	Q900-9	8,76 (3,16-14,4)	2,64 (0,00-5,62)	9,10 (3,53-14,7)	0,010	1,04
Síndrome de Edwards	Q911-3	9,56 (3,71-15,4)	7,53 (2,48-12,6)	16,3 (8,85-23,8)	0,048*	1,71*
Síndrome de Patau	Q914-7	3,19 (0,00-6,57)	4,14 (0,40-7,89)	6,45 (1,76-11,1)	0,042	2,02

* Nivel de significación $p < 0,05$; IC 95: intervalo de confianza del 95 %; TMI-MC: tasa de mortalidad infantil por malformaciones congénitas; TS: tendencia secular; VI: ventrículo izquierdo.

Figura 3. Gráfico de dispersión de la tasa de mortalidad infantil por malformaciones congénitas, del porcentaje de muertos por malformaciones congénitas y del primer componente principal de las variables socioeconómicas por comunas



TMI-MC: tasa de mortalidad infantil por malformaciones congénitas; PM-MC: porcentaje de muertos por malformaciones congénitas.

en la CABA, fue del 28,4 % en el mismo período.⁶

Sintéticamente, lo que se observa es que todos los parámetros de muertes infantiles por MC analizados exhiben una heterogeneidad espacial y un comportamiento zonal diferencial a través del tiempo.

En Argentina, como en los países desarrollados² y algunos países latinoamericanos,⁵ las muertes infantiles por MC presentan un patrón caracterizado por una TS negativa de la TMI-MC y una TS positiva del PM-MC. En el mismo sentido, se observa también en la CABA entre 1998 y 2015, donde, pese a las condiciones socioeconómicas más favorables respecto del resto del país, la TMI-MC desciende más sutilmente (el 0,9 % / año), mientras el PM-MC aumenta (el 1,4 % / año). Aunque las zonas geográficas de la CABA presentan también una TS negativa de la TMI-MC, pero estadísticamente no significativa, el menor descenso de este indicador se observa en la zona Sur. El PM-MC por zonas, como era de esperar de acuerdo con el patrón (TMI-MC con TS negativa-PM-MC con TS positiva), presenta una TS positiva en todas las zonas, pero donde aumenta más significativamente es en la zona Sur, que exhibe el riesgo zonal con significación estadística más alto. No obstante, desde el punto de vista histórico, a través de todos los períodos, la TMI-MC más baja y el PM-MC más alto se presenta en la zona Norte; lo contrario se observa en la zona Sur. Igual situación se presenta cuando los indicadores de MI se analizan por años; los PM-MC más elevados se presentan en la zona Norte, y las TMI-MC más elevadas, en la zona Sur.

Dado que el peso de las muertes por MC recae en las malformaciones estructurales mayores, en especial, en los defectos del cierre del tubo neural y las malformaciones cardíacas, la TS negativa tanto de la TMI-MC como del PM-MC específica para estas malformaciones puede traducir indirectamente los esfuerzos realizados a nivel nacional y local para disminuir su prevalencia y tratar de manera precoz estos defectos congénitos.⁶ Para mejorar el diagnóstico prenatal y la cirugía neonatal temprana de las cardiopatías congénitas, existe una red de derivación y tratamiento oportuno integrada a través del Programa Nacional de Cardiopatías Congénitas.¹⁹ Además, en Argentina, el enriquecimiento obligatorio de la harina de trigo con ácido fólico se reglamentó a partir del año 2003.²⁰ Por sistemas, se observa una TS negativa estadísticamente significativa para las malformaciones del SNC y del SCV, y,

para las malformaciones específicas del SNC, históricamente, la TMI-MC y el PM-MC más elevados se observan, en general, en la zona Sur. Bronberg et al. (2011), estimaron una reducción del riesgo de mortalidad por anencefalia en Argentina, en el período 1998-2007, del 53 %.²¹ En este, la tasa de mortalidad específica por anencefalia prefortificación a nivel nacional era de 3,10 (1998-2002) y, posfortificación, de 1,46 (2005-2007). En la CABA, las tasas en el período de prefortificación y posfortificación fueron menores, 2,65 y 1,30, respectivamente. De acuerdo con este trabajo, en el que se extiende el período de análisis (1998-2015), con datos provenientes de la misma fuente, la tasa de mortalidad específica por anencefalia continúa descendiendo, con una reducción significativa de las muertes infantiles por esta causa del 65 %.

Si bien, de modo global, en este estudio, se observa una disminución de la TS y del riesgo significativo del 25 % de la mortalidad por defectos del SCV, la TS de las muertes infantiles específicas por ductus arterioso persistente (DAP) y su riesgo son significativamente positivos, lo cual podría atribuirse al limitado acceso a su tratamiento, a las complicaciones de la prematuridad asociada a esta afección y al diagnóstico tardío.²²

Los factores que condicionan el aumento significativo de la TMI-MC y del PM-MC debido a cromosomopatías son múltiples, interactúan entre sí y muestran una clara diferenciación social: posibilidad de acceso al diagnóstico prenatal, edad materna avanzada, calidad del diagnóstico prenatal de las cromosomopatías, acceso al aborto electivo y características reproductivas según su lugar de residencia. Todos estos factores, sumados a la letalidad diferencial de las trisomías, explicarían el aumento de las muertes infantiles por cromosomopatías. Si bien, en todas las zonas geográficas, la TS de la TMI-MC y del PM-MC debido a anomalías cromosómicas es positiva y estadísticamente no significativa, excepto para el PM-MC en la zona Centro, los valores más elevados de la TMI-MC y del PM-MC de las anomalías cromosómicas en el período 2010-2015 se presentan en las zonas Sur y Norte, respectivamente.

De acuerdo con el ACP, la CABA muestra una heterogeneidad del desarrollo socioeconómico por zonas geográficas verificada también por otras observaciones.⁹⁻¹⁵ La zona geográfica menos desarrollada de la CABA sería la zona Sur, donde, de manera concomitante, se presentan

los valores más altos y más bajos de la TMI- MC y del PM-MC, respectivamente. Esto explicaría la correlación positiva de la TMI-MC y negativa del PM-MC con el indicador socioeconómico, que muestra un patrón distintivo que se caracteriza por un aumento de la TMI-MC con la disminución del desarrollo y lo contrario con el PM-MC. Este patrón ha llevado a utilizar el PM-MC como un *proxy* socioeconómico, lo cual ha sido verificado previamente en Chile,⁵ en Argentina⁷ y en 36 países de Europa, de Oriente Medio, de América, de Asia y del Pacífico.²

La estructura socioespacial y sociohabitacional de la CABA es producto de un largo desarrollo histórico, en el cual factores socioeconómicos, políticos y territoriales, tanto a nivel metropolitano como nacional, fueron modificando las condiciones de acceso al suelo y a la vivienda en este ámbito. Las diferencias y desigualdades metropolitanas, por la dimensión espacial de los procesos sociourbanos, constituyen una temática compleja y atravesada por profundas discusiones conceptuales y metodológicas.¹¹ Las heterogeneidades espaciales socioeconómicas de la CABA se traducirían en diferencias espaciales en salud, como lo indica la epidemiología de las MI por MC analizada en este trabajo.

CONCLUSIÓN

La CABA, pese a presentar, entre los años 1998 y 2015, un estadio avanzado de la transición epidemiológica de las causas de MI, concomitantemente, exhibe una gran heterogeneidad de los indicadores de MI por MC, que coincide con la diversidad socioeconómica de sus zonas geográficas. ■

REFERENCIAS

- WHO. Special Topic: The ten leading causes of death in countries of the Americas. In: Health Statistics from the Americas. 2006. [Consulta: 10 de julio de 2018]. Disponible en: http://www.paho.org/English/DD/AIS/HSA2006_ST.pdf.
- Rosano A, Botto LD, Botting B, Mastroiacovo P. Infant mortality and congenital anomalies from 1950 to 1994: an international perspective. *J Epidemiol Community Health*. 2000; 54(9):660-6.
- Copeland G, Kirby RS. Using birth defects registry data to evaluate infant and childhood mortality associated with birth defects: an alternative to traditional mortality assessment using underlying cause of death statistics. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*. 2007; 79(11):792-7.
- Szot J. Mortalidad infantil por malformaciones congénitas: Chile, 1985-2001. *Rev Chil Pediatr*. 2004; 75(4):347-54.
- Dipierri JE, Acevedo NE, Bronberg RA. Mortalidad infantil por malformaciones congénitas en Chile: análisis temporal y espacial, 1997-2011. *Rev Panam Salud Pública*. 2015; 38(5):380-7.
- Bronberg R, Alfaro E, Chaves E, Dipierri J. Mortalidad infantil por malformaciones congénitas en Argentina: análisis del quinquenio 2002-2006. *Arch Argent Pediatr*. 2009; 7(3):203-11.
- Bronberg R, Gutiérrez Redomero E, Alonso M, Dipierri J. Mortalidad infantil por malformaciones congénitas y condición socioeconómica: el caso de la Argentina. *Rev Panam Salud Pública*. 2012; 31(6):469-75.
- Dirección General de Estadística y Censos (Ministerio de Hacienda GCBA). Anuario Estadístico 2015 Ciudad de Buenos Aires. [Consulta: 10 de julio de 2018]. Disponible en: <http://www.estadisticaciudad.gob.ar/eyc/?p=61948>.
- Marcos M, Mera G. La dimensión espacial de las diferencias sociales: Alcances y limitaciones metodológico-conceptuales de las herramientas estadísticas para abordar la distribución espacial intraurbana. *Rev Univ Geogr*. 2011; 20(1):41-65.
- Manzano FA, Velázquez GA. Calidad de vida y desigualdad en el área metropolitana de Buenos Aires. Análisis a nivel de fracción censal (2010). *Cardinalis (Córdoba En línea)*. 2016; 4(6):19-44.
- Di Virgilio MM, Marcos M, Mera G. Las ciudades dentro de la ciudad: características sociodemográficas y habitacionales de la Ciudad de Buenos Aires según sus tipos de hábitat. *Poblac B Aires*. 2015; 12(22):33-57.
- Bronberg RA, Dipierri JE, Alfaro EL, Barrai I, et al. Isonymy structure of Buenos Aires city. *Hum Biol*. 2009; 81(4):447-61.
- Usach N, Garrido-Yserte R, Gallo-Rivera MT. Organización territorial y funcional de la metrópoli de Buenos Aires. *EURE (Santiago)*. 2017; 43(128):55-80.
- Grushka C, Baum D, Sanni L. Vivir y morir en las comunas de la Ciudad de Buenos Aires: un estudio de diferencias. *Poblac B Aires*. 2013; 10(18):33-44.
- Mazzeo V. La mortalidad de la primera infancia en la Ciudad de Buenos Aires en el período 1860-2002. *Pap Poblac*. 2007; 13(53):241-72.
- Dirección de Estadística e Información de Salud. Ministerio de Salud y Desarrollo Social. Indicadores Básicos. [Acceso: 10 de julio de 2018]. Disponible en: <http://www.deis.msal.gov.ar/index.php/indicadores-basicos/>.
- Organización Panamericana de la Salud. Clasificación Internacional de Enfermedades y problemas relacionados con la salud. 10.ª rev.; vol. 2. Washington, DC: OPS; 1995. [Acceso: 10 de julio de 2018]. Disponible en: ais.paho.org/classifications/Chapters/pdf/Volume2.pdf.
- Dirección General de Estadística y Censos de la CABA. Anuario estadístico 2016. [Acceso: 10 de julio de 2018]. Disponible en: http://www.estadisticaciudad.gob.ar/eyc/wp-content/uploads/2017/10/anuario_estadistico_2016.pdf.
- Chernovesky G. Programa nacional de cardiopatías congénitas. *Rev Hosp Mat Inf Ramón Sardá*. 2011; 30(1):38-41.
- Calvo E. Fortificación con ácido fólico y defectos del tubo neural. *Arch Argent Pediatr*. 2008; 106(4):291-2.
- Bronberg R, Alfaro E, Chaves E, Andrade A, et al. Mortalidad infantil por anencefalia en la Argentina. Análisis espacial y temporal (1998-2007). *Arch Argent Pediatr*. 2011; 109(2):117-23.
- Golombek SG, Sola A, Baquero H, Borbonet D, et al. Primer consenso clínico de SIBEN: enfoque diagnóstico y terapéutico del ductus arterioso permeable en recién nacidos pretérmino. *An Pediatr (Barc)*. 2008; 69(5):454-81.

Infant mortality due to congenital malformations in the Autonomous City of Buenos Aires (1998-2015): Spatial, temporal analysis and relation to the socioeconomic status

Rubén A. Bronberg, M.D.^a and José E. Dipierri, M.D.^b

ABSTRACT

Introduction. In Argentina, congenital malformations (CM) account for the second cause of death among infants younger than 1 year.

Objective. To analyze spatial and temporal variation in infant mortality due to CM in the Autonomous City of Buenos Aires and its relation to a socioeconomic development indicator.

Materials and methods. Births and deaths among infants younger than 1 year were coded using the International Classification of Diseases (ICD-10); data were provided by the Ministry of Health. Geographical areas: northern, central and southern. The nervous system, the cardiovascular system, chromosomal abnormalities, and 28 specific malformations were evaluated. Infant mortality rate due to CM (IMR-CM) and the percentage of deaths from CM (PD-CM) were estimated in 3 periods (1998-2003, 2004-2009, 2010-2015). Secular trend and risk of death were estimated using the Poisson regression model. A socioeconomic development indicator correlated to the IMR-CM and the PD-CM was obtained by means of a principal component analysis.

Results. The IMR-CM and the PD-CM had, respectively, a negative and positive secular trend with statistical significance, and exhibited a differentiation by areas. The IMR-CM values decreased for central nervous system and cardiovascular system malformations, and increased for chromosomal abnormalities ($p < 0.05$). The IMR-CM and the PD-CM were positively and negatively correlated, respectively, with the socioeconomic indicator ($p < 0.05$).

Conclusion. Infant mortality indicators due to CM in the Autonomous City of Buenos Aires are spatially and temporally heterogeneous, and are related to the socioeconomic characteristics of the areas.

Key words: infant mortality, congenital anomalies.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2019.eng.171>

GLOSSARY

CABA: Autonomous City of Buenos Aires.

CM: congenital malformations.

IM: infant mortality.

IMR-CM: infant mortality rate due to CM.

PCA: principal component analysis.

PD-CM: proportion of deaths from CM.

ST: secular trend.

INTRODUCTION

In most Latin American countries, deaths from congenital malformations (CM) among infants younger than one year are ranked from second to fifth place and contribute between 2 % and 27 % of total infant mortality (IM) rates.¹

Over the last decades, in countries with different levels of development, the following pattern has been observed: a reduction of total IM, the control of infectious diseases and nutritional deficiencies, a reduction of IM rate due to CM (IMR-CM) and an increase in the percentage of infant deaths due to CM (PD-CM).²⁻⁶

According to Rosano et al. (2000),² the IMR-CM is higher in the poorest countries, and the PD-CM higher in the most developed ones. In Argentina, the less developed populations, with lower PD-CM and higher percentages of unmet basic needs, are in the north of the country.⁷

The Autonomous City of Buenos Aires (CABA) is located in the area with the highest human development index (HDI) (0.889) of Argentina and shows the lowest national percentages in terms of population with public coverage (17.7 %), unmet basic needs (7.0 %) and illiteracy (0.5 %).⁸

- a. Unit of Medical and Population Genetics, Division of Neonatology, Department of Mother, Child and Youth Health, Hospital General de Agudos "Dr. J. M. Ramos Mejía," Autonomous City of Buenos Aires.
- b. High-Altitude Biology Institute, Universidad Nacional de Jujuy, San Salvador de Jujuy.

E-mail address:

Rubén A. Bronberg, M.D.:
rabronberg@intramed.net

Funding:

None.

Conflict of interest:

None.

Received: 7-22-2018

Accepted: 12-18-2018

To cite: Bronberg RA, Dipierri JE. Infant mortality due to congenital malformations in the Autonomous City of Buenos Aires (1998-2015): Spatial, temporal analysis and relation to the socioeconomic status. *Arch Argent Pediatr* 2019;117(3):171-178.

In large cities, current urban structures and dynamics lead to socioterritorial transformations evidenced by territorial inequalities and micro-differentiations, and spatial discontinuities.⁹ The Autonomous City of Buenos Aires is no exception to this phenomenon, where a marked socioterritorial,¹⁰ demographic,¹¹ and demogenetic¹² segregation, and a mixed metropolitan growth (dispersion/polycentrism) can be observed.¹³ This spatial differentiation is also reflected in health indicators.^{14,15}

The objective of this study was to analyze the spatial and temporal variation of the IMR-CM and the PD-CM in the CABA, and its relation to a socioeconomic development indicator.

MATERIALS AND METHODS

Population-based study based on data on infant births and deaths that occurred between 1998 and 2015, which were collected by the Health Statistics and Information Department (*Dirección de Estadística e Información de Salud*, DEIS) of the Ministry of Health of Argentina.¹⁶

Non-linkable information was collected and analyzed from secondary sources of public information with the corresponding statistical confidentiality safeguard, thus consent was not required.

According to the place of residence of the mother, the following outcome measures were used: a) number of deaths in the first year of life; b) number of live births; c) cause of deaths from CM, coded using the International Classification of Diseases, 10th Revision (ICD-10)¹⁷ (codes Q00-Q99).

Regardless of sex, the IMR-CM (number of infant deaths from CM/1000 live births [LBs]) and the PD-CM (number of infant deaths from CM/100 deaths) were estimated for the entire CABA, 28 electoral districts and 15 municipalities distributed in 3 geographical areas (northern, central and southern) defined by the General Department of Statistics and Censuses (*Dirección General de Estadística y Censos*) of the CABA.

Due to changes in the source of data used, death registration was carried out taking into account electoral districts and municipalities in different years. From 1998 to 2010, the geographical areas were defined based on the electoral districts: a) northern 16, 17, 18, 19; b) central 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 20, 25, 26, 27, 28; c) southern 1, 2, 3, 4, 22, 23, 21, 24. From 2011 to 2015, they were defined based on the municipalities: a) northern 2, 13, 14; b) central 3,

5, 6, 7, 11, 12, 15; c) southern 4, 8, 9, 10.

IMR-CM and PD-CM confidence intervals were calculated as per Poisson distribution, which is adequate for low frequency events.

According to the applied mathematical model, the total period was divided into three subgroups: 1998-2003, 2004-2009, and 2010-2015. The secular trend (ST) throughout the entire period and the variation of risk of death for the 2010-2015 subperiod in relation to the baseline (1998-2003) were estimated using Poisson regression models, using deaths from CM during the first year of life as a dependent outcome measure, the units of time as independent outcome measures, and total of deaths or live births as the reference population. To this end, the statistical software package used was Stata 12.1.

Temporal variation of IMR-CM and PD-CM related to 28 specific malformations was estimated for the CABA and/or the geographical areas according to the following subgroups: a) central nervous system (CNS, Q00-Q079); b) cardiovascular system (CVS, Q200-Q289); c) chromosomal abnormalities (Q900-Q999).

To determine a single factor summarizing the effect of socioeconomic and demographic factors, the principal component analysis (PCA) was used with the percentage values of the following standardized outcome measures regarding the municipalities (2011-2015 data): a) population using only the public health care system; b) population using only the private health care system; c) population of students with academic failure; d) population with an income below the total market basket measure; e) population below the poverty line; f) population with unmet basic needs; g) substandard housing; h) unemployed individuals (General Department of Statistics and Censuses of the CABA).¹⁸ Pearson's test was used to correlate the first component of the PCA to the IMR-CM and the PD-CM.

RESULTS

The IMR-CM tended to diminish, whereas the opposite occurred with the PD-CM, showing a clear increase in the 3 geographical areas (*Table 1*, *Figure 1*).

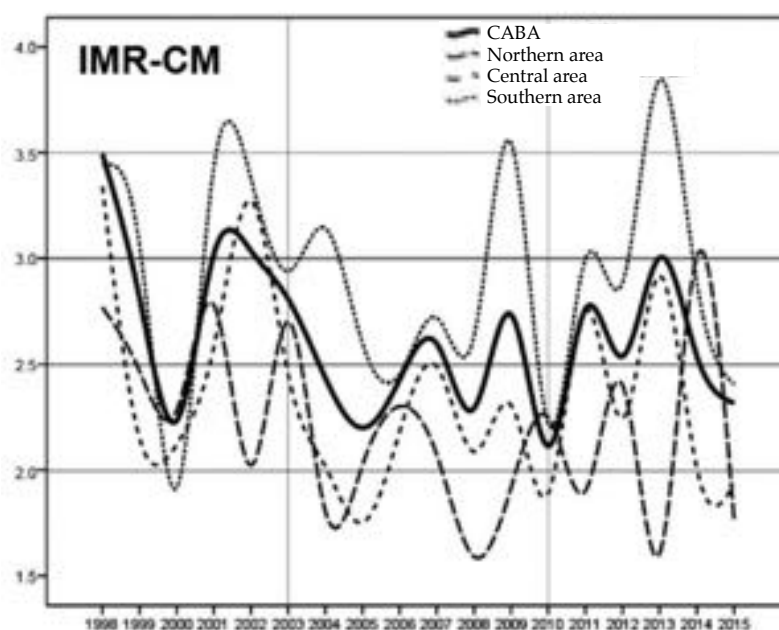
The IMR-CM for the entire city, for the three subperiods, was 2.89, 2.45 and 2.55‰ with a significantly negative ST (-0.009) for the whole period. In the CABA, the IMR-CM decreased 0.9 % per year. If the 2010-2015 subperiod is compared to the 1998-2003 baseline subperiod, the risk of death from CM in the first year of

life reduced significantly, by 12 %. Regarding the areas, the IMR-CM exhibited a negative ST that was not statistically significant. In the 3 periods, the highest IMR-CM was observed in the southern area, followed by the central and the northern areas (Table 1, Figures 1 and 2).

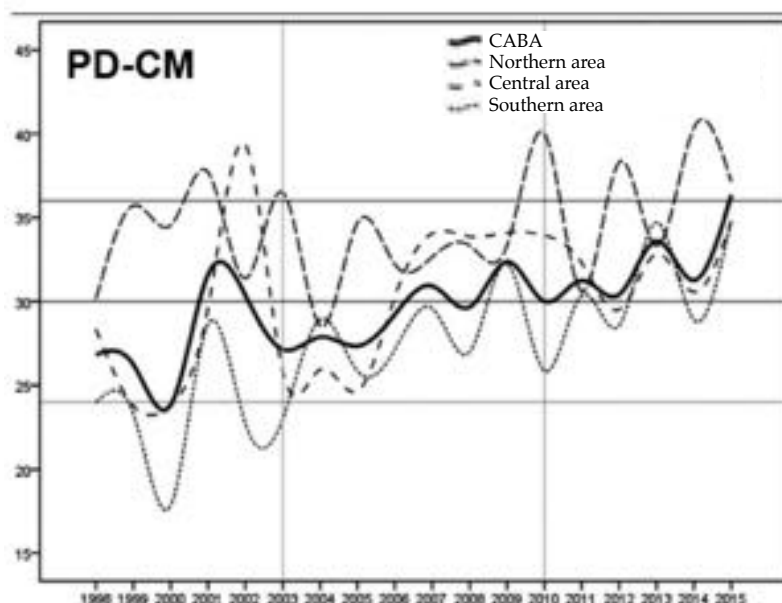
In the three subperiods, the PD-CM for the

entire city was 27.6 %, 29.6 %, and 32.0 %. The ST for the entire period (1998-2015) was significantly positive (0.014). For each year, the PD-CM increased by 1.4 %. If the 2010-2015 subperiod is compared to the 1998-2003 baseline period, the relative weight of CM as an IM cause increased significantly, by 16 %. As regards geographical

FIGURE 1. Infant mortality rate due to congenital malformations and percentage of deaths from congenital malformations in the Autonomous City of Buenos Aires and geographical areas throughout the entire period



IMR-CM: infant mortality rate due to congenital malformations; CABA: Autonomous City of Buenos Aires.



PD-CM: percentage of deaths from congenital malformations.

areas, the PD-CM showed a positive ST, which was significant in the central and southern areas. In the 3 periods, the highest PD-CM was observed in the northern area, followed by the central and southern areas (Table 1, Figure 1).

For each year in the CABA, the specific IMR-CM for CNS and CVS malformations reduced by 3.8 % and 2.3 %, respectively, whereas the IMR-

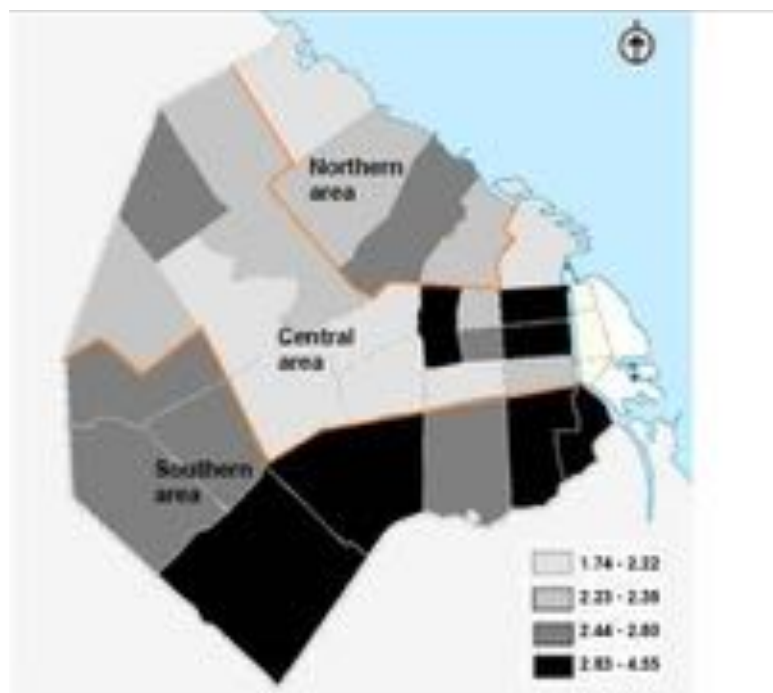
CM for chromosomal abnormalities increased by 3.9 % (Table 2). If the 2010-2015 subperiod is compared to the 1998-2003 baseline subperiod, the risk of death in the first year of life due to CNS and CVS malformations reduced by 38 % and 25 %, respectively, and increased by 49 % for chromosomal abnormalities. The PD-CM by systems showed a behavior similar to the

TABLE 1. Infant mortality rate due to congenital malformations and proportion of deaths from congenital malformations, by subperiods, secular trend of the entire period and risk of the last period (2010-2015) in relation to the baseline (1998-2003) of the Autonomous City of Buenos Aires and geographical regions

CABA/Regions	IMR-CM (95 % CI)			ST	Risk
	1998-2003	2004-2009	2010-2015		
CABA	2.89 (2.57-3.21)	2.45 (2.16-2.74)	2.55 (2.25-2.84)	-0.009*	0.88*
Northern	2.51 (1.83-3.18)	1.95 (1.35-2.55)	2.16 (1.51-2.81)	-0.012	0.86
Central	2.64 (2.18-3.11)	2.13 (1.73-2.54)	2.30 (1.90-2.71)	-0.010	0.87
Southern	3.02 (2.43-3.62)	2.85 (2.33-3.38)	2.85 (2.29-3.41)	-0.002	0.94
PD-CM					
CABA	27.6 (24.5-30.7)	29.6 (26.1-33.1)	32.0 (28.3-35.7)	0.014*	1.16*
Northern	34.3 (25.0-43.5)	32.3 (22.4-42.2)	36.8 (25.7-47.9)	0.007	1.07
Central	28.2 (23.3-33.2)	30.3 (24.5-36.0)	32.1 (26.5-37.7)	0.013*	1.14
Southern	23.3 (18.8-27.9)	28.6 (23.3-33.8)	30.3 (24.3-36.3)	0.022*	1.30*

* Significance level of $p < 0.05$; 95 % CI: 95 % confidence interval; IMR-CM: infant mortality rate due to congenital malformations; PD-CM: percentage of deaths from congenital malformations; ST: secular trend; CABA: Autonomous City of Buenos Aires.

FIGURE 2. Geographical areas (northern, central and southern), sub-divided into electoral districts colored by quartiles according to the infant mortality rate due to congenital malformations



IMR-CM (Table 2). If the 2010-2015 subperiod is compared to the 1998-2003 baseline subperiod, the relative weight of CM as an IM cause due to CNS and CVS malformations reduced by 30 % and 15 %, respectively, and increased by 70 % for chromosomal abnormalities.

The specific IMR-CM for anencephaly and spina bifida showed a negative ST and a statistically significant risk reduction. However, patent ductus arteriosus, holoprosencephaly, and trisomy 18 showed a positive ST and a statistically significant higher risk (Table 3).

The first component of the PCA that accounts for the 72.8 % of variance $-0.946 \times (a) - 0.798 \times (b) + 0.735 \times (c) + 0.933 \times (d) + 0.960 \times (e) + 0.910 \times (f) + 0.653 \times (g) + 0.839 \times (h)$ indicates that the higher its value, the lower the level of socioeconomic development, and shows a marked differentiation by areas: being the highest value observed in the southern area (108) followed

by the central (64.1) and northern areas (16.3). For the entire CABA, a positive and significant correlation ($r = 0.716$; $p < 0.002$) of the first PCA component with the IMR-CM was observed, and a significant, negative correlation with the PD-CM ($r = -0.545$; $p < 0.036$) (Figure 3). Regarding the areas, correlations of the IMR-CM and the PD-CM with the first component were of the same sign as the entire CABA, but were not statistically significant.

DISCUSSION

There is no data regarding the analysis of the epidemiology of infant mortality due to CM in large cities. In Argentina, during the 2002-2006 period, 22.7 % of infant deaths were attributed to CM; for the same period, this percentage was of 28.4 % in the CABA.⁶

In brief, it can be observed that all parameters of infant deaths from CM analyzed are spatially

TABLE 2. Infant mortality rate due to congenital malformations and proportion of deaths from congenital malformations, by systems and subperiods, secular trend and risk of the last period (2010-2015) in relation to the baseline (1998-2003) of the Autonomous City of Buenos Aires and geographical areas

System	CABA Areas	IMR-CM (10 ⁴) (95 % CI)				
		1998-2003	2004-2009	2010-2015	ST	Risk
CNS (includes neural tube closure defects)	CABA	4.42 (3.16-5.68)	2.86 (1.88-3.85)	2.73 (1.77-3.7)	-0.038*	0.62*
	Northern	2.85 (0.57-5.14)	2.44 (0.33-4.55)	1.75 (0.00-3.60)	-0.034	0.61
	Central	3.98 (2.18-5.79)	2.37 (1.03-3.71)	2.41 (1.11-3.71)	-0.035	0.61*
	Southern	4.78 (2.42-7.14)	2.99 (1.30-4.69)	3.18 (1.31-5.05)	-0.041	0.67
Cardiovascular	CABA	11.35 (9.34-13.37)	8.66 (6.95-10.37)	8.53 (6.83-10.24)	-0.023*	0.75*
	Northern	8.76 (4.75-12.77)	6.50 (3.05-9.95)	7.42 (3.60-11.24)	-0.020	0.85
	Central	10.50 (7.58-13.43)	7.37 (5.00-9.74)	8.80 (6.31-11.28)	-0.020	0.84
	Southern	12.40 (8.60-16.20)	10.58 (7.39-13.77)	9.17 (5.99-12.34)	-0.016	0.74*
Chromosomal abnormalities	CABA	2.31 (1.40-3.22)	1.43 (0.73-2.13)	3.45 (2.37-4.54)	0.039*	1.49*
	Northern	2.45 (0.32-4.56)	1.42 (0.00-3.03)	3.49 (0.87-6.11)	0.044	1.43
	Central	2.26 (0.91-3.62)	1.52 (0.45-2.60)	3.35 (1.82-4.88)	0.034	1.48
	Southern	2.45 (0.77-1.14)	0.86 (0.00-1.76)	3.54 (1.57-5.52)	0.043	1.44
PD-CM						
CNS (includes neural tube closure defects)	CABA	15.3 (10.9-19.6)	11.7 (7.7-15.7)	10.7 (6.9-14.5)	-0.028*	0.70*
	Northern	11.4 (2.3-20.5)	12.5 (1.7-23.3)	8.1 (0.0-16.7)	-0.020	0.71
	Central	15.1 (8.3-21.9)	11.1 (4.8-17.4)	10.5 (4.8-16.1)	-0.024	0.70
	Southern	15.8 (8.0-23.6)	10.5 (4.5-16.4)	11.2 (4.6-17.7)	-0.036	0.71
Cardiovascular	CABA	39.3 (32.3-46.2)	35.4 (28.4-42.4)	33.5 (26.8-40.2)	-0.013	0.85
	Northern	35.0 (19.0-50.9)	33.3 (15.7-51.0)	34.3 (16.7-52.0)	-0.006	0.98
	Central	39.7 (28.7-50.8)	34.5 (23.4-45.6)	38.2 (27.4-48.9)	-0.010	0.96
	Southern	41.0 (28.5-53.6)	37.1 (25.9-48.3)	32.2 (21.0-43.3)	-0.013	0.79
Chromosomal abnormalities	CABA	8.0 (4.8-11.1)	5.8 (3.0-8.7)	13.6 (9.3-17.8)	0.047*	1.70*
	Northern	9.8 (1.3-18.2)	7.3 (0.0-15.6)	16.2 (4.0-28.3)	0.054	1.66
	Central	8.6 (3.4-13.7)	7.1 (2.1-12.2)	14.5 (7.9-21.2)	0.042*	1.70*
	Southern	8.1 (2.5-13.7)	3.0 (0.0-6.2)	12.4 (5.5-19.4)	0.045	1.53

* Significance level of $p < 0.05$; 95 % CI: 95 % confidence interval; IMR-CM: infant mortality rate due to congenital malformations; PD-CM: percentage of deaths from congenital malformations; ST: secular trend; CABA: Autonomous City of Buenos Aires.

heterogeneous and exhibit a differential zonal performance over time.

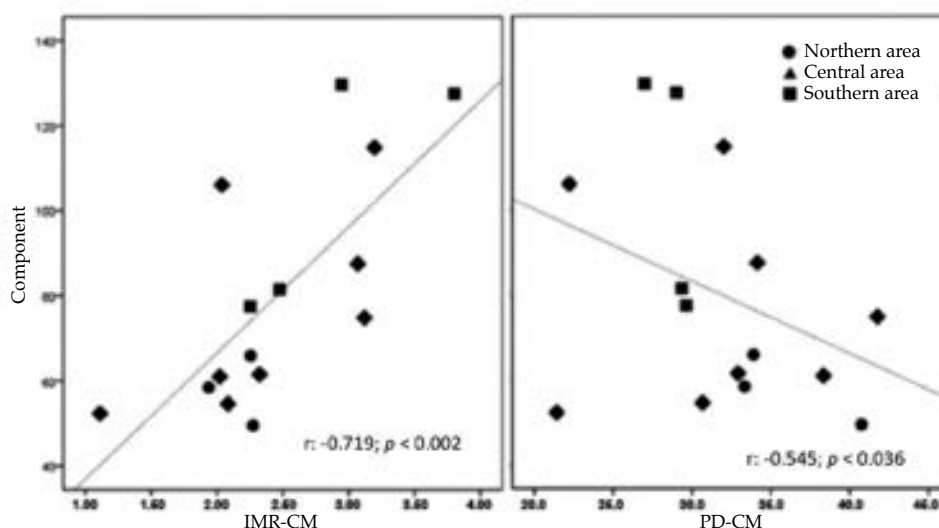
In Argentina, as well as in developed countries² and some Latin American countries,⁵

TABLE 3. Infant mortality rate due to specific congenital malformations, by malformations, secular trend and risk in the last period (2010-2015) in relation to the baseline period (1998-2003), by subperiods

Malformation	Code ICD	IMR-CM (10 ⁵) (95 % CI)			ST	Risk
		1998-2003	2004-2009	2010-2015		
Anencephaly	Q000	24.7 (15.3-34.1)	12.8 (6.21-19.4)	8.72 (3.27-14.2)	-0.085*	0.35*
Encephalocele	Q010-9	2.39 (0.00-5.32)	1.88 (0.00-4.41)	1.90 (0.00-4.44)	-0.001	0.79
Microcephalus	Q020	1.20 (0.00-3.26)	1.13 (0.00-3.09)	0.00 (0.00-0.00)	-0.124	-
Hydrocephalus	Q039	6.37 (1.59-11.2)	3.76 (0.19-7.34)	3.79 (0.19-7.39)	-0.041	0.60
Holoprosen cephal	Q042	0.80 (0.00-2.49)	2.26 (0.00-5.03)	4.17 (0.40-7.95)	0.133*	5.23*
Brain hypoplasia	Q043	0.80 (0.00-2.49)	1.88 (0.00-4.41)	1.90 (0.00-4.44)	0.061	2.38
Spina bifida	Q050-9	2.39 (0.00-5.32)	0.75 (0.00-2.35)	0.76 (0.00-2.37)	-0.145*	0.38
Discordant ventriculo arterial connection	Q203	1.99 (0.00-4.66)	2.64 (0.00-5.62)	1.14 (0.00-3.11)	-0.041	0.57
Double inlet ventricle	Q204	0.40 (0.00-1.59)	2.26 (0.00-5.03)	1.14 (0.00-3.11)	0.062	2.86
Ventricular septal defect	Q210-12	0.80 (0.00-2.49)	0.38 (0.00-1.51)	0.76 (0.00-2.37)	0.000	0.95
Tetralogy of Fallot	Q213	1.99 (0.00-4.66)	0.75 (0.00-2.35)	1.14 (0.00-3.11)	-0.061	0.57
Hypoplastic left heart syndrome	Q234	3.98 (0.20-7.76)	3.76 (0.19-7.34)	4.93 (0.83-9.03)	0.007	1.24
Patent ductus arteriosus	Q250	0.80 (0.00-2.49)	3.01 (0.00-6.21)	7.97 (2.75-13.2)	0.174*	9.99*
Coarctation of aorta	Q251	0.80 (0.00-2.49)	1.13 (0.00-3.09)	0.38 (0.00-1.52)	-0.010	0.48
Hypoplasia of lung	Q336	13.9 (6.87-21.0)	16.19 (8.78-23.6)	7.97 (2.75-13.2)	-0.030	0.57*
Renal agenesis	Q601-2	1.20 (0.00-3.26)	2.26 (0.00-5.03)	2.66 (0.00-5.67)	0.064	2.22
Potter syndrome	Q606	1.20 (0.00-3.26)	1.51 (0.00-3.76)	1.14 (0.00-3.11)	-0.007	0.95
Polycystic kidney	Q611-3	0.80 (0.00-2.49)	2.64 (0.00-5.62)	2.28 (0.00-5.06)	0.073	2.86
Thanatophoric short stature	Q771	0.00 (0.00-0.00)	0.38 (0.00-1.51)	1.14 (0.00-3.11)	0.307	-
Diaphragmatic hernia	Q790	13.9 (6.87-21.0)	12.1 (5.66-18.4)	12.1 (5.70-18.6)	-0.003	0.87
Omphalocele	Q792	1.59 (0.00-3.98)	1.13 (0.00-3.09)	1.52 (0.00-3.79)	0.005	0.95
Gastroschisis	Q793	2.39 (0.00-5.32)	3.39 (0.00-6.78)	4.93 (0.83-9.03)	0.064	2.06
Down syndrome	Q900-9	8.76 (3.16-14.4)	2.64 (0.00-5.62)	9.10 (3.53-14.7)	0.010	1.04
Edwards syndrome	Q911-3	9.56 (3.71-15.4)	7.53 (2.48-12.6)	16.3 (8.85-23.8)	0.048*	1.71*
Patau syndrome	Q914-7	3.19 (0.00-6.57)	4.14 (0.40-7.89)	6.45 (1.76-11.1)	0.042	2.02

* Significance level of $p < 0.05$; 95 % CI: 95 % confidence interval; IMR-CM: infant mortality rate due to congenital malformations; ST: secular trend.

FIGURE 3. Scatter plot of the infant mortality rate due to congenital malformations, the percentage of deaths from congenital malformations and the first principal component of socioeconomic outcome measures by municipalities



IMR-CM: infant mortality rate due to congenital malformations; PD-CM: percentage of deaths from congenital malformations.

infant deaths from CM show a pattern in which a negative ST of IMR-CM and a positive ST of PD-CM can be observed. In this regard, it can also be observed that, between 1998 and 2015, in the CABA –in spite of more favorable socioeconomic conditions when compared to the rest of the country– the IMR-CM decreased moderately (0.9 % / year), whereas the PD-CM increased (1.4 % / year). Even though the geographical areas of the CABA also show a negative –but not statistically significant– ST of the IMR-CM, the smallest decrease of this indicator was observed in the southern area. The PD-CM by areas, as expected according to the pattern (IMR-CM with negative ST, PD-CM with positive ST), shows a positive ST in all the areas but increases significantly more in the southern area exhibiting the highest statistically significant zonal risk. Nevertheless, from a historical perspective, throughout all the periods, the northern area exhibits the lowest IMR-CM and the highest PD-CM, whereas the opposite occurs in the southern area. The same occurs when IM indicators are analyzed by years: the highest PD-CM can be observed in the northern area, and the highest IMR-CM in the southern area.

Since most deaths from CM are due to major structural malformations, specifically neural tube closure defects and heart malformations, the negative ST both for the IMR-CM and the specific PD-CM for these malformations can indirectly reflect efforts made at a national and local level to reduce its prevalence and treat these congenital anomalies at an early stage.⁶ To improve prenatal diagnosis and early neonatal surgery of congenital heart diseases, an integrated network of referral and timely treatment has been established through the National Congenital Heart Disease Program (Programa Nacional de Cardiopatías Congénitas).¹⁹ In addition, in Argentina, the enrichment of wheat flour with folic acid is mandatory since 2003.²⁰ When analyzing the systems, a statistically significant negative ST can be observed for CNS and CVS malformations, and for specific CNS malformations; historically, the highest IMR-CM and PD-CM can be generally observed in the southern area. Bronberg et al. (2011) estimated a reduction of 53 % in the risk of mortality from anencephaly in Argentina, in the 1998-2007 period.²¹ In this study, at a national level, the specific mortality rate from anencephaly in the pre-fortification period was 3.10 (1998-2002), and 1.46 (2005-2007) in the post-fortification period. In

the CABA, rates in the pre- and post-fortification periods were lower, 2.65 and 1.30, respectively. According to this study, in which the analysis period is extended (1998-2015) with data collected from the same source, the specific mortality rate from anencephaly continues decreasing, with a significant reduction in infant deaths from this cause by 65 %.

Even though, generally speaking, a reduction in the ST and a 25 % reduction in the significant risk for mortality from CVS defects can be observed in this study, the ST of specific infant deaths from patent ductus arteriosus (PDA) and its risk are significantly positive, which could be attributed to limited access to treatment, prematurity complications associated with this condition and late diagnosis.²²

Factors leading to a significant increase of the IMR-CM and PD-CM due to chromosome abnormalities are multiple, interact with one another and show a clear social differentiation: access to prenatal diagnosis, advanced maternal age, quality of prenatal diagnosis of chromosome abnormalities, access to elective abortion and reproductive characteristics as per place of residence. All these factors, in addition to the differential lethality of trisomies, might account for the increase in infant deaths related to chromosome abnormalities. Although, in all the geographical areas, the ST for the IMR-CM and PD-CM due to chromosome abnormalities is positive and not statistically significant, except for the PD-CM in the central area; in the 2010-2015 period, the highest values of IMR-CM and PD-CM from chromosomal abnormalities were observed in the southern and northern areas, respectively.

According to the PCA, the CABA shows heterogeneity of socioeconomic development by geographical areas, which is also confirmed by other observations.⁹⁻¹⁵ The least developed geographical region in the CABA would be the southern area, where, concomitantly, the highest and lowest values of IMR-CM and PD-CM, respectively, were observed. This would explain the positive correlation of the IMR-CM and the negative correlation of the PD-CM with the socioeconomic indicator, which shows a distinctive pattern characterized by an increased IMR-CM with a decline in development and the opposite with the PD-CM. This pattern has resulted in the use of the PD-CM as a socioeconomic proxy, which has already been verified in Chile,⁵ Argentina,⁷ and 36 countries

from Europe, the Middle East, America, Asia and the Pacific.²

The socio-spatial and socio-habitational structure of the CABA is the result of a long historical development, in which different socioeconomic, political and territorial factors, both at a metropolitan and national level, have been changing the conditions of access to land and housing in this area. Metropolitan differences and inequalities, due to the spatial dimension of socio-urban processes, constitute a complex subject matter, which is permeated by deep conceptual and methodological discussions.¹¹ Socioeconomic spatial heterogeneities in the CABA would result in spatial differences in terms of health, as indicated by the epidemiology of IM due to CM analyzed in this study.

CONCLUSION

In spite of exhibiting an advanced stage of epidemiological transition of IM causes between 1998 and 2015, the CABA, concomitantly, shows a great heterogeneity of IM indicators due to CM, which is consistent with the socioeconomic diversity of the geographical areas. ■

REFERENCES

1. WHO. Special Topic: The ten leading causes of death in countries of the Americas. In: Health Statistics from the Americas. 2006. [Accessed on: July 10th, 2018]. Available at: http://www.paho.org/English/DD/AIS/HSA2006_ST.pdf.
2. Rosano A, Botto LD, Botting B, Mastroiacovo P. Infant mortality and congenital anomalies from 1950 to 1994: an international perspective. *J Epidemiol Community Health*. 2000; 54(9):660-6.
3. Copeland G, Kirby RS. Using birth defects registry data to evaluate infant and childhood mortality associated with birth defects: an alternative to traditional mortality assessment using underlying cause of death statistics. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*. 2007; 79(11):792-7.
4. Szot J. Mortalidad infantil por malformaciones congénitas: Chile, 1985-2001. *Rev Chil Pediatr*. 2004; 75(4):347-54.
5. Dipierri JE, Acevedo NE, Bronberg RA. Mortalidad infantil por malformaciones congénitas en Chile: análisis temporal y espacial, 1997-2011. *Rev Panam Salud Pública*. 2015; 38(5):380-7.
6. Bronberg R, Alfaro E, Chaves E, Dipierri J. Mortalidad infantil por malformaciones congénitas en Argentina: análisis del quinquenio 2002-2006. *Arch Argent Pediatr*. 2009; 7(3):203-11.
7. Bronberg R, Gutiérrez Redomero E, Alonso M, Dipierri J. Mortalidad infantil por malformaciones congénitas y condición socioeconómica: el caso de la Argentina. *Rev Panam Salud Pública*. 2012; 31(6):469-75.
8. Dirección General de Estadística y Censos (Ministerio de Hacienda GCBA). Anuario Estadístico 2015 Ciudad de Buenos Aires. [Accessed on: July 10th, 2018]. Available at: <http://www.estadisticaciudad.gob.ar/eyc/?p=61948>.
9. Marcos M, Mera G. La dimensión espacial de las diferencias sociales: Alcances y limitaciones metodológico-conceptuales de las herramientas estadísticas para abordar la distribución espacial intraurbana. *Rev Univ Geogr*. 2011;20(1):41-65.
10. Manzano FA, Velázquez GA. Calidad de vida y desigualdad en el área metropolitana de Buenos Aires. Análisis a nivel de fracción censal (2010). *Cardinalis (Córdoba En línea)*. 2016; 4(6):19-44.
11. Di Virgilio MM, Marcos M, Mera G. Las ciudades dentro de la ciudad: características sociodemográficas y habitacionales de la Ciudad de Buenos Aires según sus tipos de hábitat. *Poblac B Aires*. 2015; 12(22):33-57.
12. Bronberg RA, Dipierri JE, Alfaro EL, Barrai I, et al. Isonymy structure of Buenos Aires city. *Hum Biol*. 2009; 81(4):447-61.
13. Usach N, Garrido-Yserte R, Gallo-Rivera MT. Organización territorial y funcional de la metrópoli de Buenos Aires. *EURE (Santiago)*. 2017; 43(128):55-80.
14. Grushka C, Baum D, Sanni L. Vivir y morir en las comunas de la Ciudad de Buenos Aires: un estudio de diferencias. *Poblac B Aires*. 2013; 10(18):33-44.
15. Mazzeo V. La mortalidad de la primera infancia en la Ciudad de Buenos Aires en el período 1860-2002. *Pap Poblac*. 2007; 13(53):241-72.
16. Dirección de Estadística e Información de Salud. Ministerio de Salud y Desarrollo Social. Indicadores Básicos. [Accessed on: July 10th, 2018]. Available at: <http://www.deis.msal.gov.ar/index.php/indicadores-basicos/>.
17. Organización Panamericana de la Salud. Clasificación Internacional de Enfermedades y problemas relacionados con la salud. 10.a rev.; vol. 2. Washington, DC: OPS; 1995. [Accessed on: July 10th, 2018]. Available at: ais.paho.org/classifications/Chapters/pdf/Volume2.pdf.
18. Dirección General de Estadística y Censos de la CABA. Anuario estadístico 2016. [Accessed on: July 10th, 2018]. Available at: http://www.estadisticaciudad.gob.ar/eyc/wp-content/uploads/2017/10/anuario_estadistico_2016.pdf.
19. Chernovesky G. Programa nacional de cardiopatías congénitas. *Rev Hosp Mat Inf Ramón Sardá*. 2011; 30(1):38-41.
20. Calvo E. Fortificación con ácido fólico y defectos del tubo neural. *Arch Argent Pediatr*. 2008; 106(4):291-2.
21. Bronberg R, Alfaro E, Chaves E, Andrade A, et al. Mortalidad infantil por anencefalia en la Argentina. Análisis espacial y temporal (1998-2007). *Arch Argent Pediatr*. 2011; 109(2):117-23.
22. Golombek SG, Sola A, Baquero H, Borbonet D, et al. Primer consenso clínico de SIBEN: enfoque diagnóstico y terapéutico del ductus arterioso permeable en recién nacidos pretérmino. *An Pediatr (Barc)*. 2008; 69(5):454-81.

Eficacia y seguridad de ceftarolina fosamil en niños: revisión sistemática y metaanálisis

Safety and effectiveness of ceftaroline fosamil in children: a systematic review and meta-analysis

Dra. M. Teresa Rosanova^a, Farm. Norma Sberna^b y Dr. Roberto Lede^c

RESUMEN

Introducción. La resistencia a los antibióticos plantea un problema de salud mundial cada vez mayor, por lo que la búsqueda de nuevos y más efectivos antibióticos es prioritaria. La ceftarolina tiene un amplio espectro de actividad contra cepas Gram-positivas clínicamente relevantes, que incluyen el *Staphylococcus aureus* meticilino resistente y cepas de *Streptococcus pneumoniae* resistentes, así como algunos patógenos Gram-negativos implicados en infecciones de piel y tejidos blandos o en la neumonía adquirida en la comunidad; es una potencial opción terapéutica. Se realizó una revisión sistemática que evaluó si la ceftarolina era más efectiva y segura que los comparadores.

Material y métodos. Se realizó una búsqueda bibliográfica exhaustiva para identificar estudios clínicos experimentales que compararan la seguridad y eficacia de la ceftarolina con un comparador en la población pediátrica. El criterio de evaluación de eficacia fue la tasa de fracaso terapéutico y, para seguridad, la presencia de cualquier efecto adverso.

Resultados. Se identificaron tres estudios, 2 de neumonía adquirida en la comunidad y uno de infecciones de piel y tejidos blandos. En ninguno, se detectó diferencia en el riesgo de fracaso terapéutico, RR 0,97 (0,54-1,73), ni en el criterio de seguridad, RR 0,79 (0,51-1,23).

Conclusiones. La evidencia disponible sugiere que la ceftarolina podría ser una opción terapéutica válida en el tratamiento de las infecciones de piel y tejidos blandos o neumonía adquirida en la comunidad en pacientes pediátricos. No se encontraron trabajos de alta calidad de evidencia en otro tipo de infecciones o en pacientes admitidos en la Unidad de Cuidados Críticos.

Palabras clave: ceftarolina, revisión sistemática, eficacia, seguridad.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2019.e205>

Texto completo en inglés:

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2019.eng.e205>

- a. Servicio de Control Epidemiológico e Infectología, Hospital J. P. Garrahan.
- b. Servicio de Farmacia, Hospital J. P. Garrahan.
- c. Universidad Abierta Interamericana (UAI).

Correspondencia:

Dra. M. Teresa

Rosanova: margris2@yahoo.com.ar

Financiamiento:

Ninguno.

Conflicto de intereses:

Ninguno que declarar.

Recibido: 6-8-2018

Aceptado: 10-12-2018

INTRODUCCIÓN

El aumento de la resistencia a los antibióticos plantea un problema de salud mundial cada vez mayor. El *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina (SAMR) se ha convertido en una causa frecuente de infecciones cutáneas complicadas y neumonía, entre otras, lo que lleva a la necesidad de evaluar nuevas terapias efectivas y seguras.

La vancomicina sigue siendo la primera opción de tratamiento en pacientes con infecciones invasivas por SAMR, pero su toxicidad renal, su reducido espectro y la baja concentración que alcanza a nivel tisular justificarían la búsqueda de nuevas alternativas de tratamiento.¹⁻⁵

En 2011, la Sociedad de Enfermedades Infecciosas de América recomendó dosis de vancomicina de 15 mg/kg por dosis cada 6 horas para los niños con infecciones invasivas debidas al SAMR con el objetivo de alcanzar altos niveles de concentración en valle.¹ Esto permitiría que se estableciera un área de vancomicina bajo la curva, que, en los adultos, predecía mejor la eficacia, pero, después de la incorporación de estas recomendaciones, varios autores informaron que, en los pacientes pediátricos, se evidenciaba una asociación entre las dosis mayores de vancomicina y la falla renal.^{2,3}

La ceftarolina fosamil es una cefalosporina que ha generado mucho interés como una posible opción de tratamiento. Como es el caso de otras cefalosporinas, la actividad antibacteriana de la ceftarolina es el resultado de la unión a proteínas esenciales que inhibe la síntesis de la

Cómo citar: Rosanova MT, Sberna N, Lede R. Eficacia y seguridad de ceftarolina fosamil en niños: revisión sistemática y metaanálisis. Arch Argent Pediatr 2019;117(3):e205-e210.

pared celular bacteriana. Dicho fármaco tiene un amplio espectro de actividad contra cepas Gram-positivas clínicamente relevantes, que incluyen SAMR y cepas de *Streptococcus pneumoniae* resistentes, así como algunos patógenos Gram-negativos implicados en infecciones de piel y tejidos blandos (IPTB) y neumonía adquirida en la comunidad (NAC).

Este antibiótico está aprobado por la Administración de Alimentos y Medicamentos de EE. UU. (*Food and Drug Administration*, FDA) para ser utilizado en adultos y niños (desde los 2 meses de edad) con IPTB causadas por cepas de *Staphylococcus aureus* sensibles y resistentes a la meticilina, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus agalactiae*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* y *Klebsiella oxytoca*. También ha sido aprobado para la NAC causada por *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus* sensible a meticilina, *Escherichia coli*, *Haemophilus influenzae*, *Klebsiella pneumoniae* y *Klebsiella oxytoca*.⁴⁻⁸ En Argentina, está aprobado por la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), pero el prospecto autorizado destaca que no debe utilizarse en niños y adolescentes, ya que no existen datos suficientes en estas poblaciones.

La experiencia internacional con ceftarolina en la población pediátrica es escasa, lo que motivó a realizar una revisión sistemática de la evidencia existente sobre el tema. Esta tuvo por objetivo principal evaluar si la ceftarolina era efectiva y segura en los niños, especialmente en IPTB y NAC.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó una búsqueda bibliográfica exhaustiva, cuyo detalle se detalla en la *Tabla 1*. Básicamente, se utilizaron los términos de búsqueda *ceftaroline* y *ceftaroline fosamil* con los siguientes filtros: ensayo clínico, revisión, estudio comparativo, revisiones sistemáticas,

ensayo controlado aleatorizado (ECA), ensayo clínico controlado, metaanálisis y uso en estudios humanos. Se revisaron los artículos publicados en inglés, en español o en francés hasta diciembre de 2017. Las listas de referencias de los artículos se examinaron manualmente para identificar estudios relevantes adicionales. De los artículos hallados se seleccionaron aquellos efectuados sobre la población pediátrica.

Se adoptó la incidencia de fracaso terapéutico como el punto final de eficacia, sobre la base del concepto de que, al indicar un tratamiento, era interés primordial del médico conocer el riesgo de no alcanzar el objetivo terapéutico, ya fuera por ineficacia o por razones de seguridad. Una menor tasa de fracasos terapéuticos sugería un mejor comportamiento del tratamiento. Para evaluar la seguridad, se computó la cantidad de pacientes que presentaron, al menos, un efecto adverso. Los análisis de resultados se realizaron con la estrategia *según intención de tratar*.

Selección de los estudios: Dos revisores (MTR y NS) realizaron la extracción de datos y la evaluación cualitativa de los estudios, en forma independiente. En caso de desacuerdo, un tercer revisor (RL) analizó los datos y coordinó la discusión científica hasta que se alcanzó un consenso.

Los estudios se incluyeron en los siguientes casos: (1) si era un ECA, independientemente del hecho de que fueran ciegos o no, y (2) si comparaban la eficacia y la seguridad de la ceftarolina con otros agentes antibacterianos en niños. La calidad metodológica de los estudios se evaluó por medio de la escala de Jadad,⁹ y los que alcanzaron una puntuación ≥ 2 fueron considerados para la evaluación.

Análisis de datos y métodos estadísticos: Se calculó el riesgo relativo (RR) individual de cada estudio y el común y sus intervalos de confianza (IC) del 95 % para el riesgo de fracaso terapéutico y de presencia de eventos adversos, utilizando

TABLA 1. Búsqueda bibliográfica

Base de datos	Plataforma de accesos	Fecha de acceso	N° de estudios
Medline	Elsevier	4/12/2017	49
Embase	Elsevier	4/12/2017	68
CINAHL	EbscoHOST	4/12/2017	48
Cochrane	Wiley Online Library	4/12/2017	59
SCI-EXPANDED	WOS	4/12/2017	499
Scopus	Elsevier	4/12/2017	918
Total			1641
Duplicados			620
Total sin duplicados			1021

el método de efecto fijo (Mantel-Haenszel) o el modelo de efectos aleatorios (DerSimonian-Laird), según el análisis de heterogeneidad. Los cálculos se llevaron a cabo utilizando el *software* Metaanalysis propuesto por la red *Critical Appraisal Skills Programme* (CASPE).¹⁰ El sesgo de heterogeneidad se estimó de acuerdo con el estimador I^2 de Higgins.¹¹ El sesgo de publicación,

mediante la prueba de Egger. La hipótesis nula fue rechazada si $p < 0,05$. El presente informe se ajusta a las sugerencias del Acuerdo *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analyses* (PRISMA).¹²

RESULTADOS

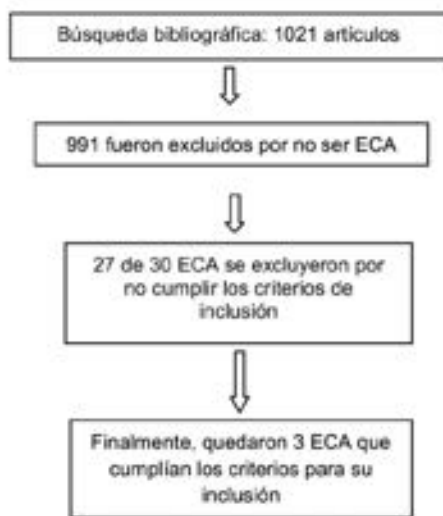
Estudios incluidos y características principales

La búsqueda bibliográfica identificó un total de 1021 resúmenes potencialmente relevantes. De acuerdo con la revisión por título y resumen, se seleccionaron 30 ECA.

Finalmente, se seleccionaron 3 estudios⁶⁻⁸ para analizar e incluir en esta revisión sistemática (Figura 1), ya que cumplían con los criterios de elegibilidad mencionados, lo que sumó un total de 359 individuos. En dos de los estudios,^{7,8} los pacientes presentaron NAC (n: 181), mientras que, en el restante,⁶ tuvieron IPTB (n: 159).

En la Tabla 2, se resumen las principales características de los estudios incluidos; en la Tabla 3, se presentan los riesgos de fracaso terapéutico entre ceftarolina y los comparadores (vancomicina^{6,7} y ceftriaxona)⁸ en los estudios primarios y el $RR_{común}$ obtenido por el método de efecto fijo, puesto que no hay evidencias de heterogeneidad ($I^2 = 0$). La Figura 2 expone lo hallado en forma de resultados acumulados, lo que muestra que no hay diferencias en la incidencia de fracasos terapéuticos entre la

FIGURA 1. Flujo de la búsqueda, evaluación e inclusión de artículos



ECA: ensayo controlado aleatorizado.

TABLA 2. Características de los ensayos controlados aleatorizados incluidos

Autor	Tipo de estudio	Características del estudio	Punto final	Escala de Jadad
Korcowski B et al. <i>Pediatr Infect Dis J.</i> 2016;35:e239–e247.	Estudio multicéntrico, aleatorizado, controlado y ciego para el observador.	Pacientes con ICPTB. Edad: de 2 meses a 17 años. Fueron aleatorizados 2:1 para recibir ceftarolina fosamil intravenosa (n: 107 pacientes) o vancomicina o cefazolina más aztreonam (n: 52).	Cura clínica y microbiológica - Efectos adversos.	2
Blumer et al. <i>Pediatr Infect Dis J.</i> 2016;35:760.	Estudio multicéntrico, aleatorizado, controlado y ciego para el observador.	Pacientes con neumonía de la comunidad. Edad: de 2 meses a 17 años. Fueron aleatorizados 3:1 para recibir ceftarolina fosamil (n: 30) o ceftriaxona más vancomicina (n: 10). Estratificados por rango etario.	Seguridad y eficacia	3
Cannavino et al. <i>Pediatr Infect Dis J.</i> 2016;35:752-9.	Multicéntrico, aleatorizado y controlado.	Pacientes con neumonía de la comunidad. Edad: de 2 meses a < 18 años. Fueron aleatorizados 3:1 para recibir ceftarolina fosamil (n: 121) o ceftriaxona (n: 39). Estratificados por rango etario.	Evolución clínica y microbiológica - Eventos adversos.	2

ICPTB: infecciones complicadas de piel y tejidos blandos.

ceftarolina y los comparadores con ninguno de los dos métodos de cálculo (aleatorio y fijo).

La *Tabla 4* expone el riesgo de que los pacientes presenten algún efecto adverso. Para este punto final, el conjunto es claramente heterogéneo (I^2 56 %). Puede deberse a que uno de los estudios (Blumer)⁷ presenta una incidencia notable de eventos adversos (el 80 %) en el grupo del comparador contra solo un 40 % en el grupo de ceftarolina. Es posible que este fenómeno esté relacionado con el escaso número de sujetos incluidos (n: 10) en el grupo comparador. Por lo tanto, el resultado del metaanálisis sobre seguridad es poco confiable y podría obviarse el cálculo del $RR_{común}$, pero, si se lo calcula, debe considerarse el valor obtenido por el método de

efecto aleatorio, tal como está expresado en la *Tabla 4*. Las reacciones adversas más comúnmente reportadas para la ceftarolina fueron la erupción cutánea, la fiebre y los síntomas gastrointestinales.

En los tres estudios incluidos, la tasa de seroconversión de prueba directa de Coombs fue mayor en el grupo de ceftarolina que en los grupos de comparación; sin embargo, no se informaron casos de anemia hemolítica.

No se detectó sesgo de publicación, ni en el análisis de eficacia (p: 0,64) (*véase la Figura 3*) ni en el de seguridad (p: 0,29).

DISCUSIÓN

Se desarrolló esta revisión sistemática para evaluar el riesgo de fracaso terapéutico y

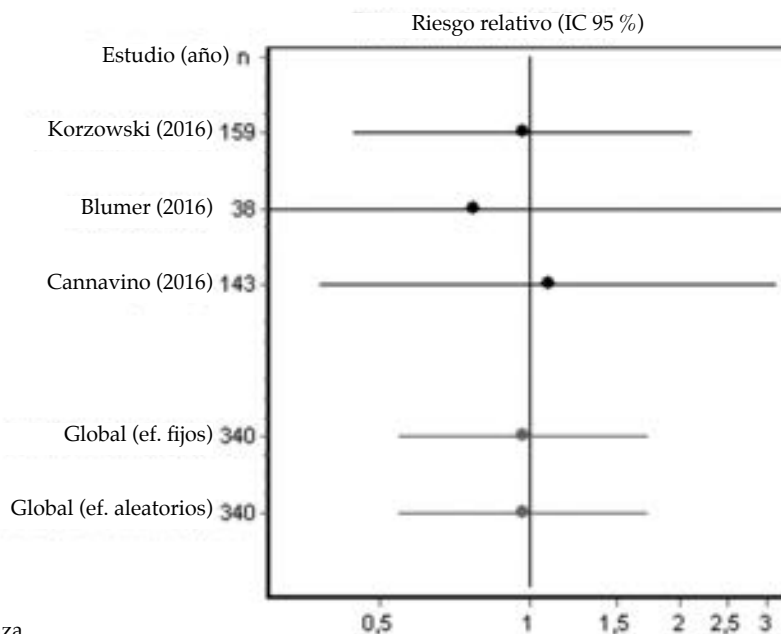
TABLA 3. Riesgo de fracaso terapéutico

Estudio	Ceftarolina	Comparador	Riesgo relativo (IC 95 %)
Korczowski et al., 2016 n: 159	16 / 107 (14,9 %)	8 / 52 (15,4 %)	0,97 (0,44-2,12)
Blumer et al., 2016 n: 38	5 / 29 (17,2 %)	2 / 9 (22,2 %)	0,77 (0,18-3,33)
Cannavino et al., 2016 n: 143	13 / 107 (12,1 %)	4 / 36 (11,1 %)	1,09 (0,38-3,14)
$RR_{común}$ Método de efecto fijo			0,97 (0,54-1,73)

Test de heterogeneidad. Q: 0,13; p: 0,93; I^2 : 0 %.

IC: intervalo de confianza; RR: riesgo relativo.

FIGURA 2. Gráfico Forest-plot del riesgo de fracaso terapéutico. Metanálisis acumulativo



IC: intervalo de confianza.

seguridad con ceftarolina en niños frente a los comparadores disponibles.

Los resultados del metaanálisis mostraron que el riesgo de fracaso terapéutico y la incidencia de eventos adversos fueron similares entre la ceftarolina y su comparador, hechos acordes al buen perfil terapéutico de las cefalosporinas.¹³

Analizando por separado el riesgo de fracaso terapéutico de ceftarolina en las infecciones por SAMR, solo en el estudio de Korczowski⁶ se evidenció una mejor respuesta con ceftarolina (el 89 %) vs. el comparador (el 57 %) en IPTB. En los otros dos referidos a NAC,^{7,8} se observó que, en el trabajo de Cannavino,⁸ uno de los criterios de exclusión era el aislamiento de SAMR, ya

que el comparador era ceftriaxona, que no tenía cobertura frente a ese patógeno; en el estudio de Blumer,⁷ la incidencia de aislamiento de SAMR fue muy baja, por lo que no se pudieron obtener conclusiones válidas en este aspecto. Además, en ese estudio, las dosis utilizadas de ceftarolina fueron mayores que las aprobadas por la FDA. Sin embargo, la incidencia de eventos adversos observada fue menor en ese grupo. El reducido tamaño muestral de este estudio imposibilitó la interpretación confiable de sus resultados.

En la NAC, la ceftriaxona es la única cefalosporina que se ha demostrado superior a la penicilina en *S. pneumoniae*, incluso en cepas resistentes a la penicilina.¹⁴

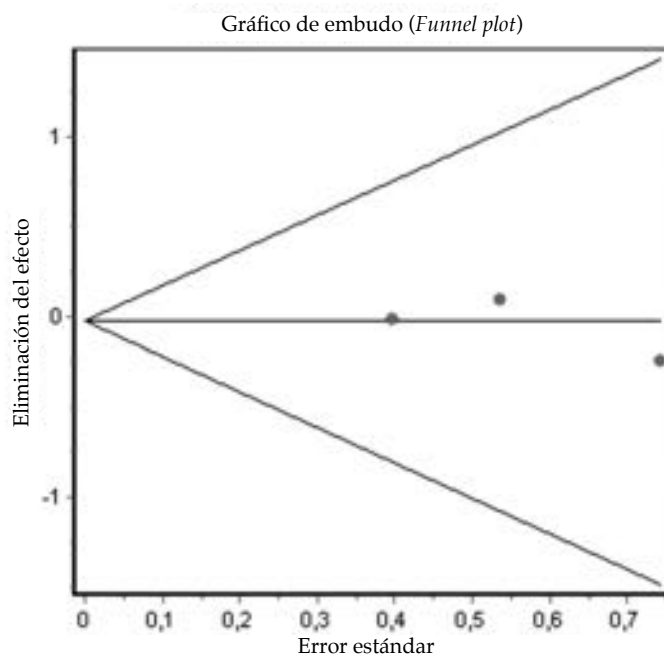
TABLA 4. Seguridad (pacientes con, al menos, un efecto adverso)

Estudio	Ceftarolina	Comparador	RR (IC 95 %)
Korczowski et al., 2016 n: 159	23/106 (21,7 %)	12/53 (22,6 %)	0,96 (0,52-1,77)
Blumer et al., 2016 n: 40	12/30 (40 %)	8/10 (80 %)	0,50 (0,29-0,86)
Cannavino et al., 2016 n: 160	55/121 (45,5 %)	18/39 (46,1 %)	0,98 (0,67-1,46)
RR_{común} Método de efecto aleatorio	0,79 (0,51-1,23)		

Test de heterogeneidad. Q: 4,59; p: 0,10; I²: 56 % (0-88).

RR: riesgo relativo; IC: intervalo de confianza.

FIGURA 3. Gráfico de Egger sobre el sesgo de publicación para el criterio de fracaso terapéutico



Para la neumonía complicada y para los pacientes admitidos en las unidades de cuidados intensivos, la terapia antimicrobiana empírica debe ampliarse para cubrir patógenos, tales como el SAMR,¹ y, en los casos de pacientes refractarios o intolerantes a la vancomicina, podría evaluarse la ceftarolina como alternativa terapéutica, a pesar de la poca evidencia disponible.

En otras infecciones, como la endocarditis, las infecciones osteoarticulares, la sepsis, las infecciones del sistema nervioso central y la bacteriemia, solo se encontraron series de casos que mostraban buenos resultados con ceftarolina fosamil, pero, dado que eran conclusiones procedentes de diseños con menor validez interna, no se analizaron en este estudio.¹⁵⁻¹⁸

Al momento, la FDA tiene aprobado el uso de la ceftarolina para la NAC e IPTB que requieren hospitalización en los niños mayores de 2 meses de edad.

Una limitación del presente estudio fue que los ECA incluidos se realizaron solo en pacientes con NAC y en IPTB y que no estaban ingresados en unidades de cuidados intensivos y con pocos aislamientos microbiológicos de SAMR, lo que restringió el alcance de las conclusiones.

La baja potencia estadística proveniente de los pocos estudios aptos para ser incluidos también fue una limitante. En razón de la evidencia expuesta y considerando las ventajas farmacocinéticas que ofrece el tratamiento con ceftarolina, se justificaría la realización de estudios clínicos rigurosos para responder definitivamente sobre la seguridad y la eficacia de este agente terapéutico en los cuadros clínicos mencionados y en otras infecciones invasivas por SAMR.

CONCLUSIONES

La síntesis de la evidencia experimental publicada muestra que la ceftarolina como monoterapia no se demostró diferente ni en seguridad ni en eficacia con respecto a sus comparadores, por lo que podría considerarse como un antibiótico adicional por estudiar para el tratamiento de pacientes pediátricos con NAC e IPTB, intolerantes o refractarios a los tratamientos convencionales.

Se requieren nuevos estudios experimentales controlados para evaluar el rol de esta terapéutica, también en pacientes admitidos en Terapia Intensiva y con aislamiento de SAMR, así como en otro tipo de infecciones. ■

REFERENCIAS

1. Liu C, Bayer A, Cosgrove S, Daum R, et al. Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America for the Treatment of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Infections in Adults and Children. *Clin Infect Dis*. 2011; 52(3):e18-55.
2. Knoderer CA, Nichols KR, Lyon KC, Veverka MM, et al. Are elevated vancomycin serum trough concentrations achieved within the first 7 days of therapy associated with acute kidney injury in children? *J Pediatric Infect Dis Soc*. 2014; 3(2):127-31.
3. McKamy S, Hernandez E, Jahng M, Moriwaki T, et al. Incidence and risk factors influencing the development of vancomycin nephrotoxicity in children. *J Pediatr*. 2011; 158(3):422-6.
4. Yim J, Molloy LJ, Newland G. Use of Ceftaroline Fosamil in Children: Review of Current Knowledge and its Application. *Infect Dis Ther*. 2017; 6(1):57-67.
5. Kiang TK, Wilby KJ, Ensom MH. A critical review on the clinical pharmacokinetics, pharmacodynamics, and clinical trials of ceftaroline. *Clin Pharmacokinet*. 2015; 54(9):915-31.
6. Korczowski B, Antadze T, Giorgobiani M, Stryjewski ME, et al. A Multicenter, Randomized, Observer-blinded, Active-controlled Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Ceftaroline Versus Comparator in Pediatric Patients with Acute Bacterial Skin and Skin Structure Infection. *Pediatr Infect Dis J*. 2016; 35(8):e239-47.
7. Blumer JL, Ghonghadze T, Cannavino C, O'Neal T, et al. A Multicenter, Randomized, Observer-blinded, Active-controlled Study Evaluating the Safety and Effectiveness of Ceftaroline Compared with Ceftriaxone plus Vancomycin in Pediatric Patients with Complicated Community-acquired Bacterial Pneumonia. *Pediatr Infect Dis J*. 2016; 35(7):760-6.
8. Cannavino CR, Nemeth A, Korczowski B, Bradley JS, et al. A Randomized, Prospective Study of Pediatric Patients with Community-acquired Pneumonia Treated with Ceftaroline versus Ceftriaxone. *Pediatr Infect Dis J*. 2016; 35(7):752-9.
9. Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials*. 1996; 17(1):1-12.
10. Critical Appraisal Skills Programme Español (CASPe). Calculadoras. [Consulta: 12 de diciembre de 2018]. Disponible en: <http://www.redcaspe.org/herramientas/calculadoras>.
11. Higgins JP, Thompson SG. Quantifying heterogeneity in a meta-analysis. *Stat Med*. 2002; 21(11):1539-58.
12. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG; PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *BMJ*. 2009; 339:b2535.
13. El Hajj M, Turgeon R, Wilby K. Ceftaroline fosamil for community-acquired pneumonia and skin and skin structure infections: a systematic review. *Int J Clin Pharm*. 2017; 39(1):26-32.
14. Lopardo HA, Fossati S. Viviendo treinta años con el enemigo: neumococos resistentes a los antibióticos en la Argentina. *Acta Bioquím Clín Latinoam*. 2016; 50(4):693-712.
15. Cosimi R, Beik N, Kubiak D, Johnson J. Ceftaroline for Severe Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Infections: A Systematic Review. *Open Forum Infect Dis*. 2017; 4(2):ofx084.
16. Horcajada J, Cantón R. Ceftarolina, un nuevo antimicrobiano de amplio espectro en la era de las multirresistencias. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2014; 32(Supl 2):1-7.
17. Pasquale TR, Tan MJ, Trienski TL, File TM Jr. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* nosocomial pneumonia patients treated with ceftaroline: retrospective case series of 10 patients. *J Chemother*. 2015; 27(1):29-34.
18. Casapao AM, Davis SL, Barr VO, Klinker KP, et al. Large retrospective evaluation of the effectiveness and safety of ceftaroline fosamil therapy. *Antimicrob Agents Chemother*. 2014; 58(5):2541-6.

Safety and effectiveness of ceftaroline fosamil in children: a systematic review and meta-analysis

M. Teresa Rosanova, M.D.^a, Norma Sberna, Pharmacist^b and Roberto Lede, M.D.^c

ABSTRACT

Introduction. Antibiotic resistance is an increasingly growing health problem worldwide, so it is imperative to look for new, more effective antibiotics. Ceftaroline has a broad spectrum of activity against clinically relevant Gram-positive strains, including methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and resistant *Streptococcus pneumoniae* strains, as well as Gram-negative pathogens implicated in skin and soft tissue infections or community-acquired pneumonia; it is therefore a potential therapeutic option. We conducted a systematic review to assess whether ceftaroline was safer and more effective than comparators.

Material and methods. A comprehensive bibliographic search was done to identify experimental clinical trials that compared the safety and effectiveness of ceftaroline to a comparator in the pediatric population. The rate of therapeutic failure was used to determine the effectiveness, while the presence of any adverse event was considered for safety.

Results. Three studies were identified: two in community-acquired pneumonia and one in skin and soft tissue infections. No study showed a difference in the risk for therapeutic failure, relative risk (RR): 0.97 (0.54-1.73), or safety criterion, RR: 0.79 (0.51-1.23).

Conclusions. The available evidence suggests that ceftaroline may be a valid therapeutic option for the management of skin and soft tissue infections or community-acquired pneumonia in pediatric patients. No studies with a high-quality of evidence were observed in other types of infections or in patients admitted to the critical care unit.

Key words: ceftaroline, systematic review, effectiveness, safety.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2019.eng.e205>

To cite: Rosanova MT, Sberna N, Lede R. Safety and effectiveness of ceftaroline fosamil in children: a systematic review and meta-analysis. *Arch Argent Pediatr* 2019;117(3):e205-e210.

INTRODUCTION

The rise in antibiotic resistance poses an increasingly growing health problem worldwide. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) has become a common cause of complicated skin infections and pneumonia, among others, and this calls for the need to find new, safe and effective therapies.

Vancomycin is still the first-line option for patients with invasive MRSA infections, but its kidney toxicity, its narrow spectrum, and its low tissue level would warrant the search for new therapy options.¹⁻⁵

In 2011, the Infectious Diseases Society of America recommended vancomycin in doses of 15 mg/kg every 6 hours for children with invasive MRSA infections in order to reach high trough levels.¹ This would allow to establish a vancomycin area under the curve that, in adults, would better predict effectiveness; however, after these recommendations were implemented, several authors reported that, in pediatric patients, there was an association between higher vancomycin doses and kidney failure.^{2,3}

Ceftaroline fosamil is a cephalosporin that has generated much interest as a potential treatment option. As in the case of other cephalosporins, the antibiotic activity of ceftaroline results from binding to essential proteins, which inhibits bacterial cell wall synthesis. Ceftaroline has a broad spectrum of activity against clinically relevant Gram-positive strains, including MRSA and resistant *Streptococcus pneumoniae* strains, as well as Gram-negative pathogens implicated in skin and soft tissue infections (SSTIs) or community-acquired pneumonia (CAP).

- a. Department of Epidemiological Control and Infectious Diseases, Hospital J. P. Garrahan.
- b. Pharmacy Department, Hospital J. P. Garrahan.
- c. Universidad Abierta Interamericana (UAI).

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

Funding:
None.

Conflict of interest:
None.

Received: 8-6-2018
Accepted: 12-10-2018

This antibiotic was approved by the United States Food and Drug Administration (FDA) for its use in adults and children (as of 2 months old) with SSTIs caused by *Staphylococcus aureus* strains susceptible and resistant to methicillin, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus agalactiae*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* and *Klebsiella oxytoca*. It has also been approved for CAP caused by *Streptococcus pneumoniae*, methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Haemophilus influenzae*, *Klebsiella pneumoniae* and *Klebsiella oxytoca*.⁴⁻⁸ In Argentina, it was approved by the National Drug, Food and Technology Administration of Argentina (Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica, ANMAT), although the authorized package insert indicates that it should not be used in children and adolescents because there are not sufficient data in these populations.

The international experience with ceftaroline in the pediatric population is scarce, which encouraged us to make a systematic review of the existing evidence on this topic. The main objective of this review was to assess whether ceftaroline was safe and effective in children, especially in the case of SSTIs and CAP.

MATERIAL AND METHODS

A comprehensive bibliographic search was done; it is detailed in Table 1. Basically, the search terms were *ceftaroline* and *ceftaroline fosamil*, and the following filters were applied: clinical trial, review, comparative study, systematic reviews, randomized controlled trial (RCT), controlled clinical trial, meta-analysis, and use in human studies. Articles published in English, Spanish or French up to December 2017 were reviewed. The articles' references were checked manually to identify additional relevant studies. We selected articles that corresponded to studies conducted in the pediatric population.

The incidence of therapeutic failure was selected as the effectiveness endpoint based on the concept that, for treatment indication, a physician's primary interest was knowing the risk for not achieving the therapeutic goal, either due to ineffectiveness or safety reasons. A lower therapeutic failure rate suggested a better therapy performance. Safety was assessed by calculating the number of patients with at least one adverse event. Results were analyzed on an intention-to-treat basis.

Study selection: two reviewers (MTR and NS) independently extracted data and performed a qualitative assessment of studies. In case of disagreement, a third reviewer (RL) analyzed data and coordinated scientific discussion until reaching consensus.

A study was included if: (1) it was a RCT, regardless of blinding, and (2) it compared safety and effectiveness of ceftaroline to other antibiotics in children. The methodological quality of studies was assessed using the Jadad scale;⁹ those that scored ≥ 2 were considered for assessment.

Data analysis and statistical methods: the individual and common relative risk (RR) of each study, and the corresponding 95 % confidence interval (CI) for the risk for therapeutic failure and the presence of adverse events, were estimated using the fixed-effect method (Mantel-Haenszel) or the random-effect model (DerSimonian-Laird), based on the heterogeneity analysis. Estimations were done using the meta-analysis software proposed by the Critical Appraisal Skills Programme (CASPE).¹⁰ The heterogeneity bias was estimated using Higgins' I^2 estimator.¹¹ The publication bias was estimated using Egger's test. The null hypothesis was rejected if $p < 0.05$. This report complies with the suggestions of the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) statement.¹²

TABLE 1. Bibliographic search

Database	Access platform	Date accessed	No. of studies
Medline	Elsevier	12/4/2017	49
Embase	Elsevier	12/4/2017	68
CINAHL	EbscoHOST	12/4/2017	48
Cochrane	Wiley Online Library	12/4/2017	59
SCI-EXPANDED	WOS	12/4/2017	499
Scopus	Elsevier	12/4/2017	918
Total			1641
Duplicates			620
Total without duplicates			1021

RESULTS

Included studies and main characteristics

A total of 1021 potentially relevant abstracts were identified with the bibliographic search. Based on the review by title and abstract, 30 RCTs were selected.

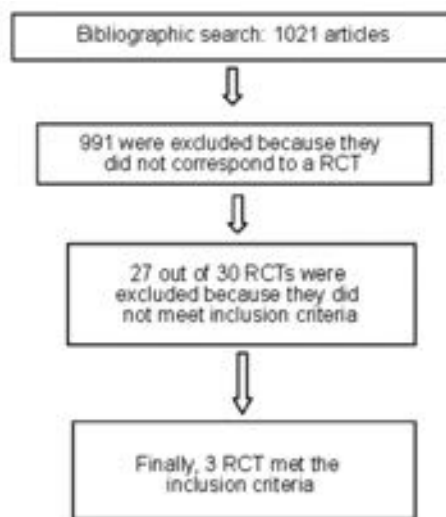
Finally, three studies⁶⁻⁸ were selected for analysis and inclusion in this systematic review

(Figure 1) because they met the above-mentioned eligibility criteria, with a total of 359 individuals. In two studies,^{7,8} patients had CAP (n: 181), whereas in the remaining study, six patients had SSTIs (n: 159).

Table 2 shows a summary of the main characteristics of included studies; Table 3 describes the risks for therapeutic failure for ceftaroline and the comparators (vancomycin^{6,7} and ceftriaxone)⁸ in the main studies and the RR common obtained using the fixed-effect method, because there is no evidence of heterogeneity ($I^2 = 0$). Figure 2 describes data as cumulative results, showing that there is no difference in the incidence of therapeutic failure between ceftaroline and comparators using either estimation method (random and fixed effects).

Table 4 describes the risk for adverse events. For this endpoint, the dataset is clearly heterogeneous ($I^2 = 56\%$). It may be because one of the studies (Blumer)⁷ reported a remarkable incidence of adverse events (80 %) in the comparator group versus only 40 % in the ceftaroline group. Such phenomenon may probably be related to the scarce number of study subjects (n: 10) in the comparator group. Therefore, the safety meta-analysis is unreliable, and the RR common estimation may be avoided; however, if estimated, the valued obtained using the random-effect method should be considered,

FIGURE 1. Article search, assessment, and inclusion flow chart



RCT: randomized controlled trial.

TABLE 2. Characteristics of randomized controlled trials included in the study

Author	Type of study	Characteristics of study	Endpoint	Jadad scale
Korczowski B et al. <i>Pediatr Infect Dis J.</i> 2016;35:e239–e247.	Multicenter, randomized, observer-blinded, active-controlled study.	Patients with complicated SSTIs. Age: 2 months old - 17 years old. 2:1 randomization to receive intravenous ceftaroline fosamil (n: 107 patients) or vancomycin or cefazoline plus aztreonam (n: 52).	Clinical and microbiological cure. - Adverse events.	2
Blumer et al. <i>Pediatr Infect Dis J.</i> 2016;35:760.	Multicenter, randomized, observer-blinded, active-controlled study.	Patients with community-acquired pneumonia. Age: 2 months old - 17 years old. 3:1 randomization ceftaroline fosamil (n: 30) or ceftriaxone plus vancomycin (n: 10). Stratified by age range.	Safety and effectiveness.	3
Cannavino et al. <i>Pediatr Infect Dis J.</i> 2016;35:752-9.	Multicenter, randomized, controlled study.	Patients with community-acquired pneumonia. Age: 2 months old - 17 years old. 3:1 randomization to receive ceftaroline fosamil (n: 121) or ceftriaxone (n: 39). Stratified by age range.	Clinical and microbiological course - Adverse events.	2

SSTI: skin and soft tissue infections.

as described in Table 4. The most commonly reported adverse events for ceftaroline included skin rash, fever, and gastrointestinal symptoms.

In the three included studies, the rate of seroconversion with the Coombs direct test was higher in the ceftaroline group than in the control groups; however, no case of hemolytic anemia was reported.

No publication bias was detected, either in the effectiveness analysis (p : 0.64) (see Figure 3) or in the safety analysis (p : 0.29).

DISCUSSION

This systematic review was developed to assess the risk for therapeutic failure and the safety of ceftaroline in children versus available

comparators.

The meta-analysis results showed that the risk for therapeutic failure and the incidence of adverse events were similar between ceftaroline and the comparator, which is consistent with the adequate therapeutic profile of cephalosporins.¹³

In relation to the individual analysis of the risk for therapeutic failure with ceftaroline in MRSA infections, only the study by Korczowski⁶ evidenced a better response with ceftaroline (89 %) versus the comparator (57 %) in SSTIs. Regarding the other two studies in CAP,^{7,8} for the study by Cannavino,⁸ one of the exclusion criteria was MRSA isolation, because ceftriaxone was used for comparison and did not provide enough coverage against this pathogen; in the study by

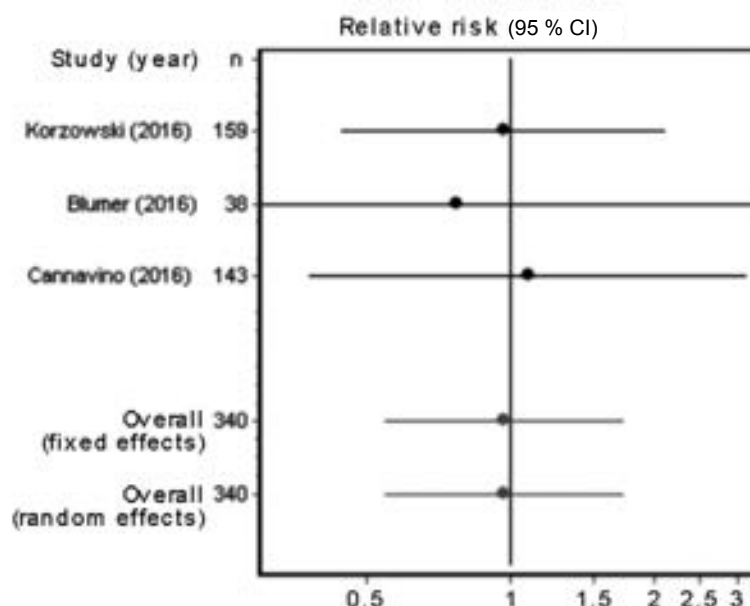
TABLE 3. Risk for therapeutic failure

Study	Ceftaroline	Comparator	Relative risk (95 % CI)
Korczowski et al., 2016 n: 159	16 / 107 (14.9 %)	8 / 52 (15.4 %)	0.97 (0.44-2.12)
Blumer et al., 2016 n: 38	5 / 29 (17.2 %)	2 / 9 (22.2 %)	0.77 (0.18-3.33)
Cannavino et al., 2016 n: 143	13 / 107 (12.1 %)	4 / 36 (11.1 %)	1.09 (0.38-3.14)
RR _{common} Fixed-effect method			0.97 (0.54-1.73)

Heterogeneity test: Q: 0.13; p : 0.93; I²: 0 %.

CI: confidence interval; RR: relative risk.

FIGURE 2. Forest plot of the risk for therapeutic failure. Cumulative meta-analysis



CI: confidence interval.

Blumer,⁷ the incidence of MRSA isolation was very low, so it was not possible to make valid conclusions about this aspect. In addition, in this study, ceftaroline doses were higher than those approved by the FDA. However, the incidence of adverse events was lower in this group. The small sample size of this study precluded us from making a reliable interpretation of results.

In CAP, ceftriaxone is the only cephalosporin that has demonstrated to be superior to penicillin in *S. pneumoniae*, including penicillin-resistant strains.¹⁴

In the case of complicated pneumonia and patients admitted to the intensive care unit, empiric antibiotic therapy should be broadened to

cover other pathogens, such as MRSA;¹ in the case of vancomycin-refractory or -intolerant patients, ceftaroline may be considered a therapeutic option in spite of the small available evidence.

In other infections, such as endocarditis, osteoarticular infections, sepsis, central nervous system infections, and bacteremia, only case series were found that showed adequate results with ceftaroline fosamil; however, these conclusions corresponded to studies whose designs had a lower internal validity and were not included in this study analysis.¹⁵⁻¹⁸

At present, the FDA has approved ceftaroline for CAP and SSTIs that require hospitalization in children older than 2 months.

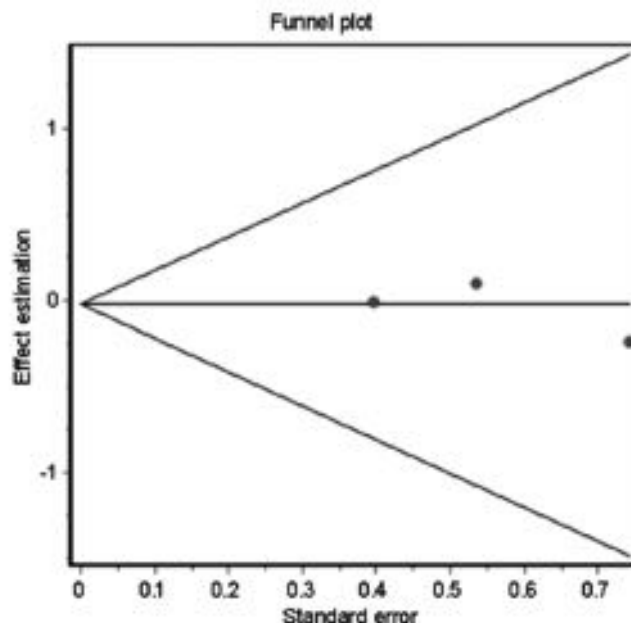
TABLE 4. Safety (patients with at least one adverse event)

Study	Ceftaroline	Comparator	RR (95 % CI)
Korczowski et al., 2016 n: 159	23/106 (21.7 %)	12/53 (22.6 %)	0.96 (0.52-1.77)
Blumer et al., 2016 n: 40	12/30 (40 %)	8/10 (80 %)	0.50 (0.29-0.86)
Cannavino et al., 2016 n: 160	55/121 (45.5 %)	18/39 (46.1 %)	0.98 (0.67-1.46)
RR _{common} Random-effect method	0.79 (0.51-1.23)		

Heterogeneity test: Q: 4.59; p: 0.10; I²: 56 % (0-88).

RR: relative risk; CI: confidence interval.

FIGURE 3. Funnel plot (Egger's chart) for the publication bias for therapeutic failure criterion



One of the limitations of this study was that included RCTs were only done in patients with CAP or SSTIs and who were not admitted to the intensive care unit and had few MRSA microbiological isolations, thus restricting the extent of conclusions.

The low statistical power of the few adequate studies for inclusion was also a limitation. Based on the evidence described here, and considering the pharmacokinetic advantages offered by ceftaroline treatment, further strict clinical studies should be carried out to obtain definite information about the safety and effectiveness of ceftaroline in CAP and SSTIs and in other invasive MRSA infections.

CONCLUSIONS

The synthesis of the published experimental evidence demonstrates that ceftaroline mono therapy was not different from its comparators in terms of safety or effectiveness, so it should be considered for study as an additional antibiotic therapy for the management of pediatric patients with CAP or SSTIs who are intolerant or refractory to conventional treatments.

New experimental, controlled studies are required to assess the role of treatment, also in patients admitted to the intensive care unit and with MRSA isolation, as well as in other infections.

REFERENCES

1. Liu C, Bayer A, Cosgrove S, Daum R, et al. Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America for the Treatment of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Infections in Adults and Children. *Clin Infect Dis*. 2011; 52(3):e18-55.
2. Knoderer CA, Nichols KR, Lyon KC, Veverka MM, et al. Are elevated vancomycin serum trough concentrations achieved within the first 7 days of therapy associated with acute kidney injury in children? *J Pediatric Infect Dis Soc*. 2014; 3(2):127-31.
3. McKamy S, Hernandez E, Jahng M, Moriwaki T, et al. Incidence and risk factors influencing the development of vancomycin nephrotoxicity in children. *J Pediatr*. 2011; 158(3):422-6.
4. Yim J, Molloy LJ, Newland G. Use of Ceftaroline Fosamil in Children: Review of Current Knowledge and its Application. *Infect Dis Ther*. 2017; 6(1):57-67.
5. Kiang TK, Wilby KJ, Ensom MH. A critical review on the clinical pharmacokinetics, pharmacodynamics, and clinical trials of ceftaroline. *Clin Pharmacokinet*. 2015; 54(9):915-31.
6. Korczowski B, Antadze T, Giorgobiani M, Stryjewski ME, et al. A Multicenter, Randomized, Observer-blinded, Active-controlled Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Ceftaroline Versus Comparator in Pediatric Patients with Acute Bacterial Skin and Skin Structure Infection. *Pediatr Infect Dis J*. 2016; 35(8):e239-47.
7. Blumer JL, Ghonghadze T, Cannavino C, O'Neal T, et al. A Multicenter, Randomized, Observer-blinded, Active-controlled Study Evaluating the Safety and Effectiveness of Ceftaroline Compared with Ceftriaxone plus Vancomycin in Pediatric Patients with Complicated Community-acquired Bacterial Pneumonia. *Pediatr Infect Dis J*. 2016; 35(7):760-6.
8. Cannavino CR, Nemeth A, Korczowski B, Bradley JS, et al. A Randomized, Prospective Study of Pediatric Patients with Community-acquired Pneumonia Treated with Ceftaroline versus Ceftriaxone. *Pediatr Infect Dis J*. 2016; 35(7):752-9.
9. Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials*. 1996; 17(1):1-12.
10. Critical Appraisal Skills Programme Español (CASP). Calculadoras. [Accessed on: December 12th, 2018]. Available at: <http://www.redcaspe.org/herramientas/calculadoras>.
11. Higgins JP, Thompson SG. Quantifying heterogeneity in a meta-analysis. *Stat Med*. 2002; 21(11):1539-58.
12. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *BMJ*. 2009; 339:b2535.
13. El Hajj M, Turgeon R, Wilby K. Ceftaroline fosamil for community-acquired pneumonia and skin and skin structure infections: a systematic review. *Int J Clin Pharm*. 2017; 39(1):26-32.
14. Lopardo HA, Fossati S. Viviendo treinta años con el enemigo: neumococos resistentes a los antibióticos en la Argentina. *Acta Bioquím Clín Latinoam*. 2016; 50(4):693-712.
15. Cosimi R, Beik N, Kubiak D, Johnson J. Ceftaroline for Severe Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Infections: A Systematic Review. *Open Forum Infect Dis*. 2017; 4(2):ofx084.
16. Horcajada J, Cantón R. Ceftarolina, un nuevo antimicrobiano de amplio espectro en la era de las multirresistencias. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2014; 32(Supl 2):1-7.
17. Pasquale TR, Tan MJ, Trienski TL, File TM Jr. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* nosocomial pneumonia patients treated with ceftaroline: retrospective case series of 10 patients. *J Chemother*. 2015; 27(1):29-34.
18. Casapao AM, Davis SL, Barr VO, Klinker KP, et al. Large retrospective evaluation of the effectiveness and safety of ceftaroline fosamil therapy. *Antimicrob Agents Chemother*. 2014; 58(5):2541-6.

Talla baja en niños con defectos cardíacos congénitos sometidos a cirugía cardíaca

Short stature among children undergoing cardiac surgery for congenital heart defects

Dra. Catalina Le Roy^a, Dr. Guillermo Larios^b, Dr. Cristian Clavería^b y Dr. Daniel Springmüller^b

RESUMEN

Introducción. Los niños con cardiopatías congénitas (CC) presentan malnutrición por déficit; una posible consecuencia a largo plazo es la talla baja.

Objetivo. Describir la presencia de talla baja en niños con CC al momento de su cardiocirugía.

Población y métodos. Estudio retrospectivo. Se incluyeron niños sometidos a cardiocirugía con circulación extracorpórea en 2009-2013. Se excluyeron prematuros, con síndromes genéticos u otra enfermedad con compromiso nutricional. Se estudiaron variables demográficas, diagnóstico cardiológico, cirugía de ingreso y evaluación antropométrica según estándares de la Organización Mundial de la Salud; se definió talla baja como ZT/E < -2 desvíos estándar, según sexo.

Resultados. Se estudiaron 640 niños; 361 varones (el 56,4 %); mediana de edad: 8 meses (RIC: 1,9; 34,6); 66 niños tuvieron > 1 cirugía; 27 de ellos (el 40,9 %), con hipoplasia del ventrículo izquierdo. Fueron CC cianóticas 358 (el 55,9 %), con fisiología univentricular 196 (el 30,6 %). La mediana de ZT/E fue -0,9 (RIC: -1,9; -0,1); presentaron talla baja 135 (el 21,1 %), el 11 % en neonatos y el 24,1 % en mayores de un mes. Se encontró mayor frecuencia de talla baja en reparación completa de canal atrioventricular en 4/6 niños, reparación de tetralogía de Fallot en 15/39, Glenn en hipoplasia del ventrículo izquierdo en 8/25, cierre de comunicación interventricular en 34/103. No se encontró asociación ni diferencia con significación estadística entre talla baja y cianosis ni según fisiología univentricular.

Conclusiones. Existe una alta frecuencia de talla baja en niños con CC, con diferencias según el diagnóstico cardiológico y la cardiocirugía realizada.

Palabras clave: trastornos del crecimiento, talla baja, desnutrición, cardiopatías congénitas, circulación extracorpórea.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2019.e211>

Texto completo en inglés:

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2019.eng.e211>

- a. Nutrición Pediátrica, Departamento de Gastroenterología y Nutrición, División de Pediatría, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile.
- b. Cardiología, Departamento de Cardiología y Enfermedades Respiratorias, División de Pediatría, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile.

Correspondencia:

Dra. Catalina Le Roy:
catalinaleroy@yahoo.es

Financiamiento:

Ninguno.

Conflicto de intereses:

Ninguno que declarar.

Recibido: 30-8-2018

Aceptado: 12-12-2018

INTRODUCCIÓN

Los niños con cardiopatías congénitas (CC) poseen un reconocido y estudiado riesgo mayor de presentar malnutrición por déficit, pues existen múltiples factores que impactan, en forma variable, en los distintos mecanismos de malnutrición, que, en conjunto, explican las diferencias en el compromiso nutricional según las distintas CC.¹⁻⁸

Con un adecuado manejo médico, soporte nutricional y cirugía cardíaca, es posible una recuperación de peso y de talla en los niños con CC.^{2,4,5,9}

En los niños con una enfermedad crónica mayor, como es una CC, la menor velocidad de crecimiento lineal (*stunting*) o talla baja es un mejor indicador del compromiso nutricional porque refleja la consecuencia a largo plazo de una malnutrición por déficit.¹⁰⁻¹² La presencia de talla baja en pacientes con CC varía ampliamente, entre un 15 % y un 45,4 %, cifras que son mayores que en la población sana.^{2,4-6,13-15} La recuperación de talla posterior a la cirugía cardíaca es variable y el compromiso de talla prequirúrgico es un factor pronóstico.^{4,5,9,16}

Nuestro centro cardioquirúrgico es uno de los centros de referencia nacional para CC operables en menores de 15 años. Los pacientes ingresan según el criterio de distribución geográfica, no según la gravedad o el tipo de CC. El objetivo de este estudio es describir la frecuencia de talla baja según el tipo de CC y la cirugía específica realizada.

Cómo citar: Le Roy C, Larios G, Clavería C, Springmüller D. Talla baja en niños con defectos cardíacos congénitos sometidos a cirugía cardíaca. Arch Argent Pediatr 2019;117(3):e211-e217.

MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio de cohorte no concurrente. Se estudiaron pacientes con CC que fueron sometidos a cirugía cardíaca (reparadora o paliativa) con circulación extracorpórea en el centro cardioquirúrgico del Hospital Clínico de la Pontificia Universidad Católica de Chile desde enero de 2009 a diciembre de 2013.

Se analizaron cada una de las intervenciones cardioquirúrgicas realizadas durante este período. Dado que el objetivo de la investigación fue describir la frecuencia de talla baja y algunas variables asociadas según el diagnóstico de su CC y la cirugía específica realizada, no se incluyeron las reintervenciones por complicaciones o que tuvieran un intervalo menor de 30 días.

Se excluyeron los pacientes con otras afecciones que pudiesen repercutir en el estado nutricional o que dificultaran la interpretación de su evaluación nutricional, tales como prematuros (menores de 37 semanas de gestación), pequeños para la edad gestacional o que poseyeran un síndrome genético o una segunda enfermedad crónica mayor.

Se registraron datos demográficos: sexo, peso y talla del día previo a la cirugía, tipo de CC, edad al momento de la cirugía y cirugía realizada.

Se clasificaron las CC en circulación univentricular y biventricular de acuerdo con la circulación resultante en la última cirugía realizada; además, en CC cianóticas y no cianóticas, y la complejidad de la cirugía de la CC se evaluó según la clasificación *Risk Adjustment for Congenital Heart Surgery* (RACHS-1), definiendo las intervenciones biventriculares con un puntaje > 3 como complejas (BVC).¹⁷

Se obtuvieron los valores de puntaje Z según los estándares de referencia de la Organización Mundial de la Salud (OMS) para cada uno de los indicadores antropométricos, peso para la edad según sexo (ZP/E), peso para la talla según sexo (ZP/T), índice de masa corporal para la edad según sexo (ZIMC/E) y talla para la edad según sexo (ZT/E), utilizando el programa Anthro v3.2.2 y Anthro plus v1.0.4.^{18,19}

Se definió talla baja si ZT/E < -2 desvíos estándar (DE), desnutrición si ZP/T < -2 DE en menores de 5 años y, en mayores de 5 años, si ZIMC/E < -2 DE, exceso de peso si ZP/T > +1 DE para menores de 5 años y si ZIMC/E > +1 DE en mayores de 5 años.²⁰

El análisis estadístico se realizó desde una base de datos anonimizada con el programa estadístico STATA versión 12. Se utilizó

la estadística descriptiva y se expresaron las variables categóricas y discretas como frecuencia absoluta y relativa. Para las variables continuas, se aplicó la prueba de normalidad de Shapiro-Wilk; las variables que tuvieron distribución normal se expresaron como promedio y DE, y aquellas que no tuvieron distribución normal, como mediana y rango intercuartil (RIC: p 25; p 75). Para la estadística analítica, se realizó la prueba de χ^2 , correlación de Spearman y test de Wilcoxon entre cianóticos y no cianóticos. Se fijó un valor de significancia de $p < 0,05$.

En este estudio, se respetaron las normas éticas concordantes con la Declaración de Helsinki (2013) y poseyó la aprobación del Comité Ético Científico de la Pontificia Universidad Católica de Chile (número de proyecto 14-032).

RESULTADOS

Durante este período, se realizaron 876 cirugías cardíacas, y cumplieron con los criterios de inclusión 640 intervenciones. Estas se realizaron en 557 sujetos, lo que se explicó porque 66 sujetos (el 11,8 %) requirieron más de una cirugía cardíaca durante este período. Las CC que tuvieron con mayor frecuencia más de una cirugía fueron hipoplasia del ventrículo izquierdo (HVI) en 27/66 (el 40,9 %), tetralogía de Fallot (TF) en 8/66 (el 12,1 %) y atresia tricuspídea en 8/66 (el 12,1 %).

La mediana de edad fue de 8 meses (RIC: 1,9; 34,6); 361 sujetos eran de sexo masculino, correspondientes a un 56,4 %. Se intervinieron 147 recién nacidos (menores de 30 días), lo que correspondió a un 23 %.

En la *Tabla 1*, se presentan los diagnósticos principales de todas las intervenciones incluidas en este estudio; se muestran aquellas CC que tuvieron > 15 sujetos y, en la categoría "otras", aparecen 22 diagnósticos diferentes.

TABLA 1. Diagnóstico principal de cardiopatía congénita

Cardiopatía congénita	n	%
Comunicación interventricular	122	19,1
Hipoplasia del ventrículo izquierdo	94	15
Tetralogía de Fallot	82	12,8
Trasposición de grandes arterias	52	8,1
Comunicación interauricular	47	7,3
Atresia tricuspídea	30	4,7
Doble salida del ventrículo derecho	29	4,5
Drenaje venoso anómalo pulmonar total	18	2,8
Canal atrioventricular	16	2,5
Otras	150	23,2
Total	640	100

Las CC univentriculares fueron 196 (el 30,6 %) y las biventriculares, 444 (el 69,4 %). En las CC biventriculares, 167 intervenciones (el 37,6 %) fueron BVC.

Según la presencia de cianosis, se clasificaron 358 (el 55,9 %) como CC cianóticas y 282 (el 44,1 %) como no cianóticas.

La mediana de ZP/T-IMC/E fue de -0,2 (RIC: -1,2; 0,8), y presentaron desnutrición 77 pacientes (el 12 %) y exceso de peso 132 sujetos (el 20,7 %).

La mediana de ZT/E fue de -0,9 (RIC: -1,9; -0,1); 135 sujetos presentaron talla baja, que correspondió a un 21,1 %. Evaluados según la edad, el 11 % de los recién nacidos tenían talla baja y un 24,1 % de los mayores de 30 días ($p = 0,008$).

En los niños con CC univentricular, se encontró una mediana de ZT/E -0,8 (RIC: -1,7; 0); 33 (el 17 %) tenían talla baja y, en CC biventricular,

una mediana de ZT/E -1 (RIC: -1,9; -0,1) y 102 (el 23 %) con talla baja. No hubo diferencia con significación estadística al analizar univentricular y biventricular para medianas de ZT/E ($p = 0,1$) ni presencia de talla baja ($p = 0,08$).

En la *Tabla 2*, se muestran las variables de edad, ZT/E y talla baja según la clasificación de cianosis. No se encontró diferencia de ZT/E según la presencia de cianosis ($p = 0,2$) ni asociación entre cianosis y talla baja ($p = 0,2$). Se encontró una diferencia con significación estadística entre la presencia de cianosis y la edad de los sujetos ($p < 0,0001$); los niños con cianosis tuvieron menor edad que los sujetos sin cianosis.

En la *Tabla 3*, se muestran las variables de edad, ZT/E y la presencia de talla baja para los diagnósticos de CC con más de 15 sujetos intervenidos según la cirugía que motivó el

TABLA 2. Edad y talla en los niños con cardiopatía congénita según la presencia de cianosis

Variable	Cianosis	No cianosis	<i>p</i>
n (%)	358 (55,9)	282 (44,1)	-
Edad (meses), mediana (RIC)	6 (0,4; 30,9)	13,2 (4,9; 45,4)	< 0,001
ZT/E, mediana (RIC)	-0,8 (-1,7; -0,09)	-1 (-2; -0,08)	0,2
Talla baja, n (%)	69 (19,3)	66 (23,4)	0,2

¹ RIC: rango intercuartil.

² ZT/E: puntaje Z de talla para la edad.

TABLA 3. Edad y talla en los niños con cardiopatías congénitas y tipo de intervención

Cardiopatía congénita	Intervención	n	Edad (meses) mediana (RIC)	ZT/E mediana (RIC)	Talla baja n (%)
Comunicación interventricular	Cierre de la comunicación interventricular	103	6,8 (4,4; 11)	-1,5 (-2,2; -0,9)	34 (33)
Hipoplasia del ventrículo izquierdo	Norwood	40	0,3 (0,2; 0,4)	-1 (-1,6; 0,3)	4 (10,3)
	Glenn	25	8 (6,9)	-1,1 (-2,5; -0,8)	8 (33,3)
	Fontan	28	36,8 (33,2; 41)	-0,4 (-1,2; 0,4)	3 (10,7)
Tetralogía de Fallot	Reparación de la estenosis pulmonar con parche	26	3,3 (2,3; 7)	-0,9 (-2,4; -0,4)	9 (34,6)
	Plastía/reemplazo valvular	17	116,7 (79,6; 168,3)	-0,8 (-1,2; 0,2)	2 (11,8)
	Reparación de la arteria pulmonar	13	16,4 (5,8; 19,8)	-2 (-2,6; -1)	6 (46,2)
Trasposición de grandes arterias	Reparación/Switch/Rastelli	42	0,2 (0,2; 0,3)	-0,7(-1,2; 0,3)	4 (9,5)
Comunicación interauricular	Cierre de la comunicación interauricular	34	35,4 (24,6; 59,5)	-0,6 (-1,6; 0,3)	4 (11,8)
	Reparación del drenaje venoso anómalo pulmonar parcial	12	48,8 (13,1; 85,6)	-0,7 (-2,2; 0,4)	3 (25)
Atresia tricuspídea	Glenn	11	7,9 (6,8; 9,6)	-1,5 (-2; -0,7)	3 (27,3)
	Fontan	9	34,4 (33,9; 41,8)	-0,2 (-1; 0,02)	1 (11,1)
Doble salida del ventrículo derecho	Reparación biventricular	14	5 (2,5; 16,4)	-1,1 (-1,8; -0,6)	2 (14,3)
Drenaje venoso anómalo pulmonar total	Reparación del drenaje venoso anómalo pulmonar total	18	0,8 (0,2; 3,6)	-0,8 (-1,8; 0,1)	4 (22,2)
Canal atrioventricular	Reparación del canal incompleto	7	26,1 (21,4; 41,8)	-0,9 (-1,7; -0,5)	1 (14,3)
	Reparación del canal completo	6	4,2 (3,8; 4,3)	-2,9 (-4; -1,7)	4 (66,7)

RIC: rango intercuartil; ZT/E: puntaje Z de talla para la edad.

ingreso. Se encontró mayor frecuencia de talla baja en la reparación completa del canal auriculoventricular en 4/6 niños (el 66,7 %), reparación de la arteria pulmonar en TF, en 6/13 (el 46,2 %), reparación de la estenosis pulmonar con parche en TF, en 9/26 (el 34,6 %), cirugía de Glenn en HVI, en 8/25 (el 32 %) y en el cierre de la comunicación interventricular (CIV) en niños con CIV, en 34/103 (el 33 %).

En la *Figura 1*, se muestra la frecuencia absoluta de talla baja según el diagnóstico cardiológico y la cirugía cardíaca específica por la cual ingresaron.

Al analizar ZT/E y otras variables, se encontró una correlación entre edad y ZT/E en la reparación del drenaje venoso anómalo pulmonar total con un $r = -0,6$ ($p = 0,008$) y en niños con CIV que ingresaron a cierre del CIV con un $r = 0,3$ ($p = 0,003$). Hubo correlación entre ZT/E y ZP/T-IMC/E en los niños con comunicación interauricular (CIA) en los que se realizó el cierre de la CIA con $r = 0,4$ ($p = 0,01$) y en los niños con HVI que ingresaron para cirugía de Norwood con un $r = -0,4$ ($p = 0,02$).

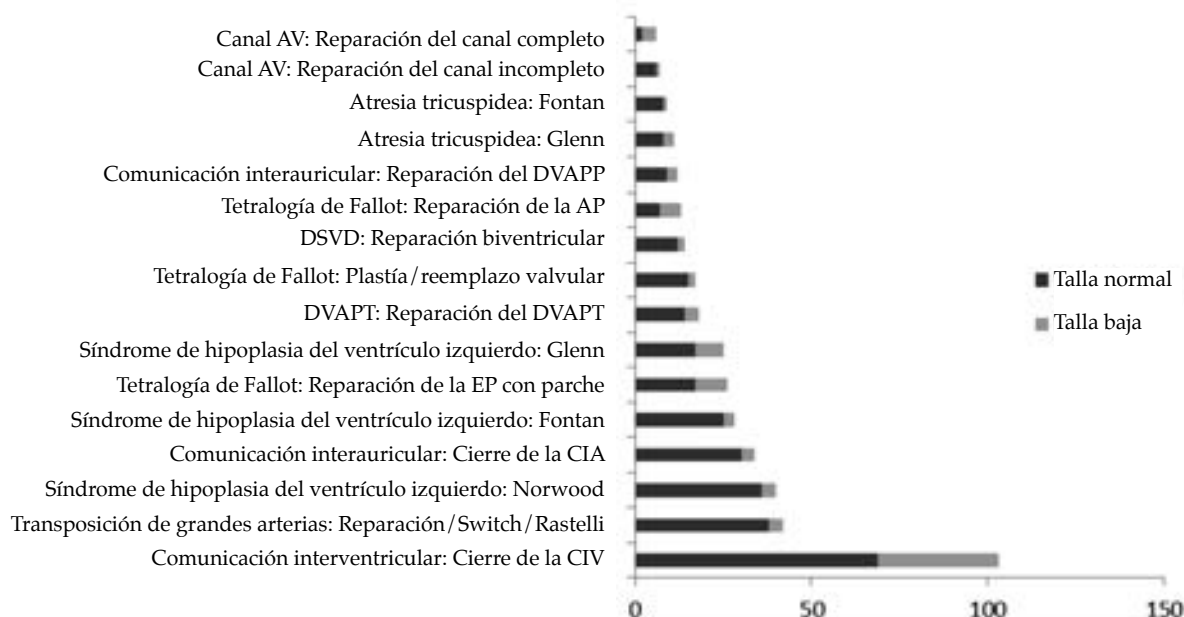
DISCUSIÓN

Nuestro centro cardioquirúrgico recibe un porcentaje importante de los niños y adolescentes

con CC que requieren cirugía en nuestro país. La distribución de los niños que se reciben es por ubicación geográfica y no según el diagnóstico o complejidad quirúrgica, lo cual puede verse reflejado en la diversidad de diagnósticos de las CC, de la cirugía realizada, el tipo de fisiología univentricular o biventricular y la presencia de cianosis. La cirugía de la CC, las indicaciones quirúrgicas y el seguimiento médico quirúrgico de los pacientes están normados por las Guías de Garantías Explícitas de Salud del país, pero, en estas, no está considerado un seguimiento o manejo nutricional.²¹

Un 21,1 % de los niños presentó talla baja, lo cual está dentro de las frecuencias publicadas.^{2,4-6,13} Al ser el principal objetivo describir la frecuencia de talla baja según su diagnóstico cardiológico principal y la cirugía recibida, se incluyó cada una de estas intervenciones como un sujeto de estudio, ya que correspondían a momentos fisiológicos y hemodinámicos diferentes en su CC, pero esto impidió hacer un análisis de prevalencia, al estar algunas de ellas representadas por el mismo paciente más de una vez. La necesidad de más de una cirugía dentro de este tiempo estudiado se explicó por la necesidad de reintervención de algunas patologías como complicaciones o por defectos residuales.

FIGURA 1. Talla baja en los niños con cardiopatía congénita según el diagnóstico cardiológico y la cirugía cardíaca



Canal AV: canal auriculoventricular; DVAPP: drenaje venoso anómalo pulmonar parcial; AP: arteria pulmonar; DSVD: doble salida del ventrículo derecho; DVAPT: drenaje venoso anómalo pulmonar total; EP: estenosis pulmonar; CIA: comunicación interauricular; CIV: comunicación interventricular.

En algunos estudios de tipo caso-control, está descrito que los niños con CC poseen el mismo peso de nacimiento que aquellos sin CC,^{2,7} pero, dentro de sus primeros meses de vida, comienza a manifestarse el compromiso nutricional.^{3,22} En esta muestra, se encontró que, desde el primer mes de vida, existía un compromiso de talla, lo que podía explicarse por un eventual compromiso intrauterino de talla y/o por el impacto de la CC desde el nacimiento hasta la intervención, en el contexto de una CC de gran repercusión hemodinámica con dificultades para lograr un soporte nutricional suficiente. Al no contar con el peso y la talla de nacimiento, no fue posible evaluar en profundidad este punto. Si bien el porcentaje de talla baja en este grupo fue mayor que en la población sana, fue significativamente menor que en lo encontrado en los niños mayores. Este hecho podría ser explicado por una distinta distribución de CC entre estos grupos, condicionados por el momento habitual de intervención. Esto se suma, en los mayores de 30 días, a un mayor tiempo de repercusión sistémica por su CC, lo que compromete su crecimiento, con la consecuente talla baja.^{3,15,22}

Se destaca un alto porcentaje de desnutrición, cifras más altas al compararlas con la población sana de nuestro país, aunque menor que en otros estudios de niños con CC, pero que nos dificulta comparar resultados porque los criterios de selección de los sujetos son diferentes entre las distintas publicaciones.^{2,5,13}

Nuestro resultado global de desnutrición sí se puede comparar con un estudio realizado en India, en el cual se encontró un porcentaje de desnutrición mayor, un 55,9 %. Esta diferencia puede ser explicada por factores económicos, ambientales, sistemas de salud diferentes e incluso étnicos.⁵

Llama la atención el alto porcentaje de exceso de peso encontrado, el cual, si bien es menor que en la población pediátrica del país, en niños con CC, está estudiado como un problema de salud durante el seguimiento posquirúrgico.^{15,23,24} El exceso de peso es un factor de mayor morbilidad en las enfermedades crónicas cardiovasculares y, en forma aguda, de mayor frecuencia de infecciones respiratorias bajas, mayor morbilidad en pacientes en la Unidad Crítica o en posoperatorio inmediato, por lo que se debe colocar más atención con el soporte nutricional y realizar una intervención individualizada que evite la sobrealimentación.²⁵⁻²⁷

Un hallazgo que se destaca es no encontrar

diferencias significativas entre la talla baja y la cianosis o fisiología univentricular con biventricular. Esto se puede explicar porque los niños con CIV que ingresaron a cierre de la CIV, los cuales tienen CC sin cianosis y con fisiología biventricular, presentaron un alto porcentaje de talla baja comparable con lo presentado en los que ingresaron con CC con cianosis y/o con fisiología univentricular.^{2,3}

Se han seleccionado CIV e HVI para realizar una descripción más detallada, por la frecuencia de los niños que fueron incluidos y su alto porcentaje de talla baja.

Los niños que ingresaron con diagnóstico de CIV y a cirugía de cierre de la CIV representaron el número mayor de intervenciones, con uno de los mayores porcentajes de talla baja, incluso mayor que el porcentaje de talla baja para toda la muestra. Al compararnos con otras publicaciones, este porcentaje fue mayor que el de un reciente estudio de Brasil, en que presentaban un 15 %.⁴ Este alto porcentaje puede explicar por qué no se encontró una diferencia con significación estadística al comparar la presencia de talla baja según la presencia de cianosis ni según la fisiología univentricular.¹⁻³

La edad de la cirugía de cierre de la CIV se ha estudiado como factor pronóstico en la recuperación nutricional pos cirugía cardíaca y se ha encontrado, en estudios longitudinales a 2 años de seguimiento, que hubo recuperación de peso para la edad al realizar la cirugía a los 11 meses versus a los 17 meses y, si la cirugía se realizaba alrededor de los 5 meses, los niños lograban la recuperación con normalización de ZP/E y de ZT/E.^{4,9}

Nuestros pacientes fueron operados con una edad intermedia, pero faltan estudios de recuperación en nuestro medio. Las indicaciones de cirugía en cierre de la CIV de nuestro país varían según el momento de aparición de los signos de insuficiencia cardíaca o compromiso hemodinámico, ya que siempre se da la posibilidad de salir del período de recién nacido y la existencia de algún mecanismo de cierre espontáneo del defecto o transformación de este en hemodinámicamente no significativo o sin signos de insuficiencia cardíaca al hacerse restrictivo el defecto. La resolución quirúrgica de las CIV según estos criterios, generalmente, se realiza entre los 3 y los 6 meses de edad. En las guías nacionales, una de las indicaciones para la cirugía de la CIV es el compromiso nutricional según ZP/E, y no se hace ninguna sugerencia

sobre utilizar también ZT/E. Sería importante tener presente cómo se va afectando la talla, ya que su recuperación posquirúrgica puede ser parcial.^{4,5,9,21}

En la HVI, suceden cirugías paliativas en etapas para lograr la circulación de Fontan y tanto la indicación como la edad o momento de cada cirugía depende, principalmente, de aspectos hemodinámicos bien establecidos. La pobre ganancia de peso y el compromiso de talla en la HVI ha sido publicado antes y se ha mostrado que, en la segunda etapa (Glenn), presentan un mayor compromiso de talla versus el estadio I (Norwood) y III (Fontan).^{16,28} En la Tabla 3, se pueden apreciar también estas diferencias. Los resultados nos parecen importantes de detallar porque, aparentemente, es la “evolución o curso natural” en este tipo de CC, entendiendo que este compromiso nutricional va paralelo a los complejos cambios hemodinámicos, de saturación de oxígeno, disnea, perfusión sistémica que van limitando o posibilitando los estados nutricionales en cada una de las etapas quirúrgicas.^{29,30}

Las limitaciones en este trabajo son que fue retrospectivo y que no se pudieron evaluar variables como peso y talla de nacimiento, soporte nutricional, talla de los padres, morbilidad intercurrente, fármacos, estadías hospitalarias, las cuales están descritas como factores de riesgo para desarrollar deficiencias nutricionales.^{1,5} La gran mayoría de los pacientes provenían de otros centros cardiológicos nacionales y acudían solo a la cirugía, por lo cual tampoco se pudo acceder a esta información en los registros clínicos.

Esta información ayudará a evaluar las conductas e indicaciones médicas y quirúrgicas que puedan mejorar el estado nutricional de nuestros pacientes a corto y largo plazo.

En conclusión, existió una alta frecuencia de talla baja en los niños con CC, y se destacaron diferencias según el diagnóstico cardiológico y la cardiocirugía realizada. No se encontró asociación con cianosis o fisiología univentricular, lo que pudo explicarse por la alta frecuencia de talla baja en los niños que ingresaron a cierre de la CIV. ■

REFERENCIAS

- Blasquez A, Clouzeau H, Fayon M, Mouton JB, et al. Evaluation of nutritional status and support in children with congenital heart disease. *Eur J Clin Nutr*. 2016; 70(4):528-31.
- Okoromah CA, Ekure EN, Lesi FE, Okunowo WO, et al. Prevalence, profile and predictors of malnutrition in children with congenital heart defects: a case-control observational study. *Arch Dis Child*. 2011; 96(4):354-60.
- Daymont C, Neal A, Prosnitz A, Cohen MS. Growth in children with congenital heart disease. *Pediatrics*. 2013; 131(1):e236-42.
- Manso PH, Carmona F, Jácomo AD, Bettiol H, et al. Growth after ventricular septal defect repair: does defect size matter? A 10 year experience. *Acta Paediatr*. 2010; 99(9):1356-60.
- Vaidyanathan B, Radhakrishnan R, Sarala DA, Sundaram KR, et al. What determines nutritional recovery in malnourished children after correction of congenital heart defects? *Pediatrics*. 2009; 124(2):e294-9.
- Batte A, Lwabi P, Lubega S, Kiguli S, et al. Wasting, underweight and stunting among children with congenital heart disease presenting at Mulago hospital, Uganda. *BMC Paediatr*. 2017; 17(1):10.
- Hansson L, Öhlund I, Lind T, Stecksén-Blicks C, et al. Dietary intake in infants with complex congenital heart disease: a case-control study on macro-micronutrient intake, meal frequency and growth. *J Hum Nutr Diet*. 2016; 29(1):67-74.
- Farrell AG, Schamberger MS, Olson IL, Leitch CA. Large left to right shunts and congestive heart failure increase total energy expenditure in infants with ventricular septal defect. *Am J Cardiol*. 2001; 87(9):1128-31.
- Correia Martins L, Lourenço R, Cordeiro S, Carvalho N, et al. Catch-up growth in term and preterm infants after surgical closure of ventricular septal defect in the first year of life. *Eur J Pediatr*. 2016; 175(4):573-9.
- Waterlow JC. Classification and definition of protein-calorie malnutrition. *Br Med J*. 1972; 3(5826):566-9.
- Mehta NM, Corkins MR, Lyman B, Malone A, et al. Defining pediatric malnutrition: A paradigm shift toward etiology-related definitions. *JPEN Parenter Enteral Nutr*. 2013; 37(4):460-81.
- Becker PJ, Nieman Carney L, Corkins MR, Monczka J, et al. Consensus statement of the Academy of Nutrition and Dietetics/American Society for Parenteral and Enteral Nutrition: indicators recommended for the identification and documentation of pediatric malnutrition (undernutrition). *J Acad Nutr Diet*. 2014; 114(12):1988-2000.
- Costello CL, Gellatly M, Daniel J, Justo RN, et al. Growth restriction in infants and young children with congenital heart disease. *Congenit Heart Dis*. 2015; 10(5):447-56.
- Le Roy C, Larios G, Springmüller D, Clavería C. Diagnóstico nutricional en lactantes menores con cardiopatía congénita: comparación de dos clasificaciones antropométricas. *Rev Chil Pediatr*. 2017; 88(6):744-50.
- Chile. Ministerio de Salud. Diagnóstico del estado nutricional de menores de 6 años, gestantes, nodrizas y adultos mayores, bajo control en el sistema público de salud. Santiago: Minsal; 2014. [Consulta: diciembre de 2016]. Disponible en: http://www.minsal.cl/sites/default/files/DIAGNOSTICO_ESTADO_NUTRICIONAL_DICIEMBRE_2013.pdf.
- Anderson JB, Beekman RH 3rd, Eghtesady P, Kallwarf HJ, et al. Predictors of poor weight gain in infants with a single ventricle. *J Pediatr*. 2010; 157(3):407-13.
- Jenkins KJ, Gauvreau K, Newburger JW, Spray TL, et al. Consensus-based method for risk adjustment for surgery for congenital heart disease. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2002; 123(1):110-8.
- Organización Mundial de la Salud. Anthro (versión 3.2.2, enero de 2011). [Consulta: enero de 2016]. Disponible en: <http://www.who.int/childgrowth/software/es/>.
- World Health Organization. Anthro Plus versión 1.0.4 [Consulta: enero de 2016]. Disponible en: <http://www.who.int/growthref/tools/en/>.
- Henkes SH (ed.). Norma técnica para la supervisión de niños y niñas de 0 a 9 años en la Atención Primaria de Salud. Programa Nacional de Salud de la Infancia. Santiago: Ministerio de Salud; 2014. [Consulta: marzo

- de 2015]. Disponible en: <http://www.crececontigo.gob.cl/wp-content/uploads/2015/11/Norma-Tecnica-para-la-supervision-de-ninos-y-ninas-de-0-a-9-en-APS-compressed.pdf>.
21. Chile. Ministerio de Salud. Guía Clínica: Cardiopatías congénitas operables en menores de 15 años. Santiago: MINSAL; 2010. [Consulta: diciembre de 2015]. Disponible en: <https://www.minsal.cl/portal/url/item/720bfefe91e0d2ede04001011f010ff2.pdf>.
 22. Aguilar DC, Raff GW, Tancredi DJ, Griffin IJ. Childhood growth patterns following congenital heart disease. *Cardiol Young*. 2015; 25(6):1044-53.
 23. Pinto NM, Marino BS, Wernovsky G, De Ferranti SD, et al. Obesity is a common comorbidity in children with congenital and acquired heart disease. *Pediatrics*. 2007; 120(5):e1157-64.
 24. Tamayo C, Manlhiot C, Patterson K, Lalani S, et al. Longitudinal evaluation of the prevalence of overweight/obesity in children with congenital heart disease. *Can J Cardiol*. 2015; 31(2):117-23.
 25. Buelow MW, Earing MG, Hill GD, Cohen SB, et al. The Impact of Obesity on Postoperative Outcomes in Adults with Congenital Heart Disease Undergoing Pulmonary Valve Replacement. *Congenit Heart Dis*. 2015; 10(5):E197-202.
 26. Shamszad P, Rossano JW, Marino BS, Lowry AW, et al. Obesity and Diabetes Mellitus Adversely Affect Outcomes after Cardiac Surgery in Children's Hospitals. *Congenit Heart Dis*. 2016; 11(5):409-14.
 27. Barbiero SM, D'Azevedo Sica C, Schuh DS, Cesa CC, et al. Overweight and obesity in children with congenital heart disease: combination of risks for the future? *BMC Pediatr*. 2014; 14:271.
 28. Anderson JB, Kalkwarf HJ, Kehl JE, Eghtesady P, et al. Low weight for age Z score and infection risk after the Fontan procedure. *Ann Thorac Surg*. 2011; 91(5):1460-6.
 29. Davis D, Davis S, Cotman K, Worley S, et al. Feeding difficulties and growth delay in children with hypoplastic left heart syndrome versus d-transposition of the great arteries. *Pediatr Cardiol*. 2008; 29(2):328-33.
 30. Spillane NT, Kashyap S, Bateman D, Weindler M, et al. Comparison of feeding strategies for infants with hypoplastic left heart syndrome: a randomized controlled trial. *World J Pediatr Congenit Heart Surg*. 2016; 7(4):446-53.

Short stature among children undergoing cardiac surgery for congenital heart defects

Catalina Le Roy, M.D.^a, Guillermo Larios, M.D.^b, Cristian Clavería, M.D.^b and Daniel Springmüller, M.D.^b

ABSTRACT

Introduction. Children with congenital heart diseases (CHDs) suffer from malnutrition because of nutritional deficiencies, being short stature the possible long-term consequence.

Objective. To describe the presence of short stature among children undergoing cardiac surgery for CHDs.

Population and methods. Retrospective study. Children undergoing cardiac surgery with cardiopulmonary bypass pump between 2009 and 2013 were included.

Preterm infants, carriers of genetic syndromes or other disease with nutritional compromise were excluded. Demographic data, type of CHD, admission surgery and anthropometric assessment using the WHO standards were studied. Short stature was defined as length/height for age Z score < -2 standard deviations, by sex.

Results. A total of 640 children were studied; 361 (56.4 %) were boys; median age: 8 months (IQR: 1.9; 34.6); 66 children underwent > 1 surgery; 27 of them (40.9 %) had hypoplasia of the left ventricle. There were 358 (55.9 %) infants with cyanotic CHDs, 196 (30.6 %) with univentricular physiology. The median HAZ was -0.9 (IQR: -1.9; -0.1); 135 (21.1 %) had a short stature, 11 % of newborn infants and 24.1 % of older than one month old. A higher frequency of short stature was observed in 4 out of 6 children who underwent complete repair of the atrioventricular canal, in 15 out of 39 infants with repair of tetralogy of Fallot, in 8 out of 25 infants with hypoplasia of the left ventricle subjected to Glenn procedure, and in 34 out of 103 with closure of the ventricular septal defect. No association or statistically significant difference was found between short stature and cyanosis or univentricular physiology.

Conclusions. There is a high frequency of short stature among children with CHDs, with differences according to the type of CHD and cardiac surgery performed.

Key words: Growth disorders, short stature, malnutrition, congenital heart diseases, cardiopulmonary bypass pump.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2019.eng.e211>

To cite: Le Roy C, Larios G, Clavería C, Springmüller D. Short stature among children undergoing cardiac surgery for congenital heart defects. *Arch Argent Pediatr* 2019;117(3):e211-e217.

INTRODUCTION

It is well-known and studied that the risk of deficiency-related malnutrition among children with congenital heart diseases (CHDs) is higher since there are multiple factors that may affect, in a variable way, the different mechanisms of malnutrition, which, as a whole, account for the differences in the nutritional compromise based on the type of CHD.¹⁻⁸

With appropriate medical management, nutritional support and cardiac surgery, weight and stature recovery is possible among children with CHDs.^{2,4,5,9}

In children with a more severe chronic disease, such as a CHD, stunted growth or a short stature is a better indicator of nutritional compromise because it reflects the long-term consequence of deficiency-related malnutrition.¹⁰⁻¹² The presence of short stature in patients with CHD varies widely, between 15 % and 45.4 %, figures that are higher than in the healthy population.^{2,4-6,13-15} Statural catch-up after cardiac surgery is variable and the preoperative compromise of length/height is a prognostic factor.^{4,5,9,16}

Our cardiac surgery center is one of the national reference institutions for children under 15 years of age having operable CHDs. Patients are admitted depending on their geographic distribution, not on the severity or type of CHD. The objective of this study was to describe the frequency of short stature according to the type of CHD and the specific surgical procedure performed.

MATERIAL AND METHODS

Non-concurrent cohort study. Patients with CHDs who underwent

- a. Pediatric Nutrition, Department of Gastroenterology and Pediatric Nutrition, Department of Pediatrics, School of Medicine, Pontificia Universidad Católica de Chile.
- b. Cardiology, Department of Pediatric Cardiology and Respiratory Diseases, Department of Pediatrics, School of Medicine, Pontificia Universidad Católica de Chile.

E-mail address:
Catalina Le Roy, M.D.:
catalinaleroy@yahoo.es

Funding:
None.

Conflict of interest:
None.

Received: 8-30-2018
Accepted: 12-12-2018

cardiac surgery (restorative or palliative) with cardiopulmonary bypass pump in the cardiac surgery center of the Clinical Hospital of the Pontificia Universidad Católica de Chile from January 2009 to December 2013 were studied.

Each of the cardiac surgical interventions performed during this period was analyzed. Since the objective of the research was to describe the frequency of short stature and some associated variables according to the type of CHD and the specific surgery performed, reinterventions for complications or with an interval of less than 30 days were not included.

Patients with other conditions that could have an impact on the nutritional status or that would render the interpretation of their nutritional assessment difficult, such as preterm infants (less than 37 weeks of gestation), small for gestational age, or who had a genetic syndrome or a second major chronic disease were excluded.

Demographic data were recorded as follows: gender, weight and length/height on the day prior to surgery, type of CHD, age at the time of surgery and type of surgery performed.

Congenital heart diseases were classified into univentricular and biventricular circulation according to the resulting circulation in the last surgery performed; and also, into cyanotic and non-cyanotic congenital heart diseases. Complexity in congenital heart surgery was evaluated using the Risk Adjustment for Congenital Heart Surgery (RACHS-1) classification, defining biventricular corrections (BVC) with a score > 3 as complex.¹⁷

Z-score values were obtained using the World Health Organization (WHO) reference standards for each of the anthropometric indicators, weight-for-age Z-score by sex (WAZ), weight-for-length/height Z-score by sex (WHZ), body mass index-for-age Z-score by sex (BMIZ) and length/height-for-age Z-score by sex (HAZ), using Anthro v3.2.2 and Anthro plus v1.0.4.^{18,19}

Short stature was defined if $HAZ < -2$ standard deviations (SD), malnutrition if $WHZ < -2$ SD in children under 5 years and, in children over 5 years, if $BMIZ < -2$ SD, excess weight if $WHZ > +1$ SD for children under 5 years and if $BMIZ > +1$ SD for children over 5 years.²⁰

Statistical analysis was performed from an anonymized database with the STATA statistical software, version 12. Descriptive statistics were used, and categorical and discrete variables were expressed as absolute and relative frequency. For continuous variables, the Shapiro-Wilk

normality test was used; variables that had a normal distribution were expressed as mean and SD, and those that did not have a normal distribution, as median and interquartile range (IQR: p 25; p 75). For analytical statistics, the chi-squared test, Spearman's rank correlation coefficient test and the Wilcoxon signed rank test were used comparing cyanotic with non-cyanotic congenital heart diseases. A p -value of < 0.05 was set as the cutoff for significance.

In this study, ethical standards consistent with the Declaration of Helsinki (2013) were met and its approval was obtained from the Scientific Ethics Committee of Pontificia Universidad Católica de Chile (project number 14-032).

RESULTS

During this period, 876 heart surgeries were performed and 640 operations met inclusion criteria. These were performed on 557 subjects of whom 66 (11.8 %) required more than one cardiac surgery during this period. Congenital heart diseases that most frequently required more than one surgery were hypoplasia of the left ventricle (HLV) in 27 out of 66 (40.9 %), tetralogy of Fallot (TF) in 8 out of 66 (12.1 %) and tricuspid atresia in 8 out of 66 (12.1 %).

The median age was 8 months (IQR: 1.9; 34.6); 361 subjects were male, accounting for 56.4 %. A total of 147 newborn infants (younger than 30 days old) were operated, accounting for 23 %.

Table 1 outlines the main diagnoses corresponding to all the interventions included in this study; it shows those CHDs that were present in > 15 subjects and, in the category "Others", 22 different diagnoses are described.

Univentricular CHDs were 196 (30.6 %) while biventricular ones were 444 (69.4 %). Among biventricular CHDs, 167 interventions (37.6 %) were BVCs.

TABLE 1. Main diagnosis of congenital heart disease

Congenital heart disease	n	%
Ventricular septal defect	122	19.1
Hypoplasia of the left ventricle	94	15
Tetralogy of Fallot	82	12.8
Transposition of the great arteries	52	8.1
Atrial septal defect	47	7.3
Tricuspid atresia	30	4.7
Double-outlet right ventricle	29	4.5
Total Anomalous Pulmonary Venous Drainage	18	2.8
Atrioventricular canal	16	2.5
Other	150	23.2
Total	640	100

Regarding the presence of cyanosis, 358 (55.9 %) were classified as cyanotic CHDs and 282 (44.1 %) as non-cyanotic.

The WHZ-BMIZ median was -0.2 (IQR: -1.2; 0.8); 77 patients (12 %) were malnourished and 132 (20.7 %) had excess weight.

The median HAZ was -0.9 (IQR: -1.9, -0.1); 135 subjects had short stature, accounting for 21.1 %. Evaluated by age, 11 % of newborn infants and 24.1 % of infants older than 30 days ($p = 0.008$) had short stature.

In children with univentricular CHD, a median HAZ of -0.8 was found (IQR: -1.7, 0); 33 (17 %) had short stature and, in biventricular CHD, a median HAZ of -1 (IQR: -1.9; -0.1) and 102 (23 %) had short stature. There was no statistically significant difference when analyzing univentricular and biventricular CHDs for

median HAZ ($p = 0.1$) or the presence of short stature ($p = 0.08$).

Table 2 shows age variables, HAZ and short stature as per the classification of cyanosis. No difference in HAZ was found according to the presence of cyanosis ($p = 0.2$) nor association between cyanosis and short stature ($p = 0.2$). A statistically significant difference was found between the presence of cyanosis and the age of subjects ($p < 0.0001$); children with cyanosis were younger than those without cyanosis.

Table 3 shows age variables, HAZ and the presence of short stature corresponding to the diagnosis of CHDs with more than 15 infants subjected to the surgery that led to the hospital admission. A higher frequency of short stature was found in 4 out of 6 children (66.7 %) who underwent complete repair of the atrioventricular

TABLE 2. Age and length/height among children with congenital heart diseases according to the presence of cyanosis

Outcome measure	Cyanosis	No cyanosis	<i>p</i>
n (%)	358 (55.9)	282 (44.1)	-
Age (months old), median (IQR)	6 (0.4; 30.9)	13.2 (4.9; 45.4)	< 0.001
HAZ, median (IQR)	-0.8 (-1.7; -0.09)	-1 (-2; -0.08)	0.2
Short stature, n (%)	69 (19.3)	66 (23.4)	0.2

¹ IQR: interquartile range.

² HAZ: Z-score for length/height by age.

TABLE 3. Age and length/height among children with congenital heart diseases and type of intervention

Congenital heart disease	Intervention	n	Age (months) median (IQR)	HAZ median (IQR)	Short stature n (%)
Ventricular septal defect	Closure of ventricular septal defect	103	6.8 (4.4; 11)	-1.5 (-2.2; -0.9)	34 (33)
Hypoplasia of the left ventricle	Norwood	40	0.3 (0.2; 0.4)	-1 (-1.6; 0.3)	4 (10.3)
	Glenn	25	8 (6; 9)	-1.1 (-2.5; -0.8)	8 (33.3)
	Fontan	28	36.8 (33.2; 41)	-0.4 (-1.2; 0.4)	3 (10.7)
Tetralogy of Fallot	Patch repair of pulmonary stenosis	26	3.3 (2.3; 7)	-0.9 (-2.4; -0.4)	9 (34.6)
	Valve plasty/replacement	17	116.7 (79.6; 168.3)	-0.8 (-1.2; 0.2)	2 (11.8)
	Pulmonary artery repair	13	16.4 (5.8; 19.8)	-2 (-2.6; -1)	6 (46.2)
Transposition of the great arteries	Rastelli repair/switch	42	0.2 (0.2; 0.3)	-0.7 (-1.2; 0.3)	4 (9.5)
Atrial septal defect	Closure of atrial septal defect	34	35.4 (24.6; 59.5)	-0.6 (-1.6; 0.3)	4 (11.8)
	Repair of partial anomalous pulmonary venous drainage	12	48.8 (13.1; 85.6)	-0.7 (-2.2; 0.4)	3 (25)
Tricuspid atresia	Glenn	11	7.9 (6.8; 9.6)	-1.5 (-2; -0.7)	3 (27.3)
	Fontan	9	34.4 (33.9; 41.8)	-0.2 (-1; 0.02)	1 (11.1)
Double-outlet right ventricle	Biventricular repair	14	5 (2.5; 16.4)	-1.1 (-1.8; -0.6)	2 (14.3)
Total Anomalous Pulmonary Venous Drainage	Repair of total anomalous pulmonary venous drainage	18	0.8 (0.2; 3.6)	-0.8 (-1.8; 0.1)	4 (22.2)
Atrioventricular canal	Repair of incomplete canal	7	26.1 (21.4; 41.8)	-0.9 (-1.7; -0.5)	1 (14.3)
	Repair of complete canal	6	4.2 (3.8; 4.3)	-2.9 (-4; -1.7)	4 (66.7)

IQR: interquartile range; HAZ: Z-score for length/height by age.

canal; in 6 out of 13 (46.2 %) infants with TOF subjected to repair of the pulmonary artery; in 9 out of 26 (34.6 %) children with TOF who underwent patch repair of pulmonary stenosis; in 8 out of 25 (32 %) infants with HLIV subjected to Glenn surgery, and in 34 out of 103 (33 %) children with closure of the ventricular septal defect (VSD).

Figure 1 shows the absolute frequency of short stature according to the cardiological diagnosis and the specific cardiac surgery for which they were admitted.

When HAZ and other variables were analyzed, a correlation was found between the age and HAZ in the repair of total anomalous pulmonary venous drainage with an $r = -0.6$ ($p = 0.008$) and in children with VSD who were admitted to undergo the VSD closure with an $r = 0.3$ ($p = 0.003$). There was a correlation between HAZ and WHZ-BMIZ in children with atrial septal defect (ASD) in whom the ASD closure was performed with an $r = 0.4$ ($p = 0.01$) and in children with HLIV who were admitted to be subjected to Norwood surgery with an $r = -0.4$ ($p = 0.02$).

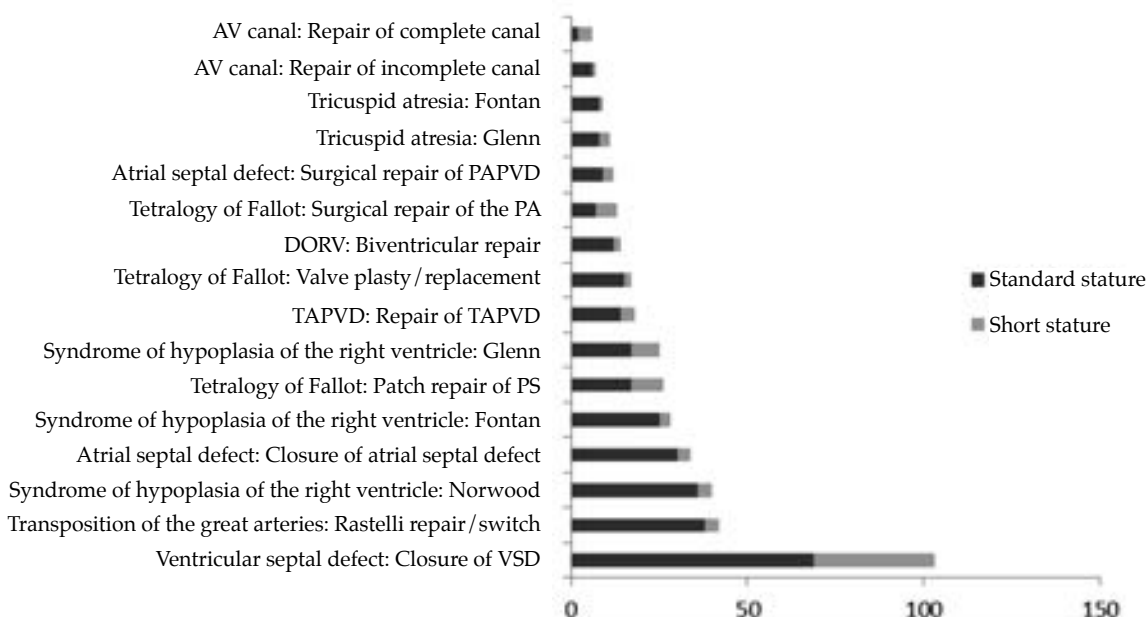
DISCUSSION

A significant percentage of children and adolescents with CHDs who require surgery in

our country are referred to our heart surgery center. The distribution of children who are referred is based on the geographic location and not on the diagnosis or surgical complexity, which may be reflected in the different diagnoses of CHDs, the type of surgery performed, the type of univentricular or biventricular physiology, and the presence of cyanosis. CHD surgery, surgical indications and medical-surgical follow-up of patients are regulated by guidelines of the Chilean explicit guarantees in healthcare program; however, the follow-up or nutritional management is not included.²¹

Of the total, 21.1 % of children had short stature which is within the reported percentages.^{2,4-6,13} Since the main objective was to describe the frequency of short stature related to the type of CHD and surgery, each of these interventions was included as a subject of study given that they corresponded to different physiological and hemodynamic times in their CHD. Consequently, it was not possible to determine the prevalence, as some of them were represented by the same patient more than once. The need of doing more than one surgery within the period studied was related to the fact that some congenital heart diseases required reoperations because of complications or residual defects.

FIGURE 1. Short stature among children with congenital heart diseases according to the cardiological diagnosis and cardiac surgery



AV canal: atrioventricular canal; PAPVD: partial anomalous pulmonary vein drainage; PA: pulmonary artery; DORV: double outlet right ventricle; TAPVD: total anomalous pulmonary vein drainage; PS: pulmonary stenosis; ASD: atrial septal defect; VSD: ventricular septal defect.

In some case-control studies, it is described that children with CHDs have the same birth weight as those without CHD,^{2,7}; however, within their first months of life, their nutritional status becomes compromised.^{3,22} In this sample, it was found that, as of the first month of life, stature was compromised, which could be explained by a possible intrauterine growth restriction and/or by the impact of the CHD since birth up to the operation, in the context of a CHD with great hemodynamic impact and difficulties in achieving sufficient nutritional support. Since birth weight and length measurements were not available, it was not possible to evaluate this topic in depth. While the percentage of short stature in this group was higher than in the healthy population, it was significantly lower than that found in older children. This fact could be explained by a different distribution of CHD among these groups, conditioned by the usual moment of intervention. In infants older than 30 days, a longer time of systemic effect should be added compromising growth and stature.^{3,15,22}

It should be pointed out that there was a high percentage of malnutrition, figures which are higher when compared with the healthy population of our country, although lower than in other studies of children with CHDs, but which makes the comparison of results difficult because the selection criteria for subjects are different among the different publications.^{2,5,13}

Our global malnutrition score can be compared with a study in India, which found a higher percentage of malnutrition, 55.9 %. Economic, environmental, different health systems and even ethnic factors can account for this difference.⁵

It is remarkable the high percentage of excess weight found, which, although lower than in the pediatric population of the country, it is considered a health problem in children with CHD during the post-surgical follow-up.^{15,23,24} Excess weight is a factor of higher morbidity in chronic cardiovascular diseases and, acutely, it results in a higher rate of lower respiratory infections, a higher morbidity in patients in the Critical Unit or in the immediate postoperative period. Therefore, more attention should be paid to the nutritional support and a customized intervention should be carried out to avoid overfeeding.²⁵⁻²⁷

One finding that stands out is that no significant differences are found between short stature and cyanosis or between univentricular and biventricular physiology. This can be

explained by the fact that children with VSD who were admitted to undergo a VSD closure, who have congenital heart disease without cyanosis and with biventricular physiology, had a high percentage of short stature comparable to that presented in those who were admitted with congenital heart disease with cyanosis and/or with univentricular physiology.^{2,3}

VSD and HLV have been selected for a more detailed description, due to the frequency of the children included and their high percentage of short stature.

Children admitted with ventricular septal defect diagnosis and ventricular septal closure surgery represented the largest number of interventions, with one of the highest percentages of short length/height, even greater than the percentage of short length/height for the entire sample. When compared to other publications, this percentage was higher than that of a recent study in Brazil, in which they presented 15 %.⁴ This high percentage may account for the fact that no statistically significant difference was found when comparing the presence of low height according to the presence of cyanosis or univentricular physiology.¹⁻³

Age at surgical closure of the ventricular septal defect has been studied as a prognostic factor in the recovery of nutritional deficiencies after cardiac surgery. It has been found, in longitudinal 2-year follow-up studies, that weight was recovered when surgery was performed at 11 months old versus 17 months and, if surgery was performed at around 5 months old, children experienced recovery of both WAZ and HAZ.^{4,9}

Our patients were operated with an intermediate age, but there is a lack of studies on recovery in our setting. In our country, indications for surgery to close a ventricular septal defect vary according to the time of onset of heart failure symptoms or hemodynamic compromise. It is worth noting that there is always the possibility that some defects will close spontaneously after the neonatal period and that there might be some mechanism for the spontaneous closure of the defect or its transformation into hemodynamically non-significant or without signs of heart failure when the defect becomes restrictive. Surgical repair of the ventricular septal defect in relation to these criteria is usually performed between 3 and 6 months old. In the national guidelines, one of the indications for VSD surgery is the nutritional status by WAZ, and no suggestion is made about using HAZ as well. It would be important to keep

in mind how the stature is affected since the post-surgical recovery may be partial.^{4,5,9,21}

In HLV, palliative surgical procedures are staged to achieve Fontan circulation and both the indication and the age or timing of each surgery will mainly depend on well-established hemodynamic aspects. Poor weight gain and short stature among infants with HLV has been published earlier and it has been shown that, in stage II (Glenn), they have a greater compromise of stature versus stage I (Norwood) and III (Fontan).^{16,28} In Table 3, these differences can also be seen. Findings are worth pointing out because, apparently, it is the natural course in this type of CHD, bearing in mind that this nutritional compromise runs parallel to complex hemodynamic changes, oxygen saturation, dyspnea, systemic perfusion that restrict or make possible nutritional status in each of the surgical stages.^{29,30}

Major limitations of this work include its retrospective nature and that it was not possible to evaluate birth weight and length/height, nutritional support, parental height, intercurrent morbidity, drugs, hospital stays, variables described as risk factors for developing nutritional deficiencies.^{1,5} Most patients were referred from other national heart centers only for surgery, so this data was not available in the clinical records.

This information will help evaluate medical and surgical indications as well as approaches that may improve the nutritional status of our patients in the short- and long-term.

To conclude, there was a high rate of short stature among children with CHDs, and there were differences according to the type of CHD and the cardiac surgery performed. No association with cyanosis or univentricular physiology was found, which could be explained by the high rate of short stature among children admitted to undergo a VSD closure. ■

REFERENCES

- Blasquez A, Clouzeau H, Fayon M, Mouton JB, et al. Evaluation of nutritional status and support in children with congenital heart disease. *Eur J Clin Nutr*. 2016; 70(4):528-31.
- Okoromah CA, Ekure EN, Lesi FE, Okunowo WO, et al. Prevalence, profile and predictors of malnutrition in children with congenital heart defects: a case-control observational study. *Arch Dis Child*. 2011; 96(4):354-60.
- Daymont C, Neal A, Prosnitz A, Cohen MS. Growth in children with congenital heart disease. *Pediatrics*. 2013; 131(1):e236-42.
- Manso PH, Carmona F, Jácomo AD, Bettiol H, et al. Growth after ventricular septal defect repair: does defect size matter? A 10 year experience. *Acta Paediatr*. 2010; 99(9):1356-60.
- Vaidyanathan B, Radhakrishnan R, Sarala DA, Sundaram KR, et al. What determines nutritional recovery in malnourished children after correction of congenital heart defects? *Pediatrics*. 2009; 124(2):e294-9.
- Batte A, Lwabi P, Lubega S, Kiguli S, et al. Wasting, underweight and stunting among children with congenital heart disease presenting at Mulago hospital, Uganda. *BMC Pediatr*. 2017; 17(1):10.
- Hansson L, Öhlund I, Lind T, Stecksén-Blicks C, et al. Dietary intake in infants with complex congenital heart disease: a case-control study on macro-micronutrient intake, meal frequency and growth. *J Hum Nutr Diet*. 2016; 29(1):67-74.
- Farrell AG, Schamberger MS, Olson IL, Leitch CA. Large left to right shunts and congestive heart failure increase total energy expenditure in infants with ventricular septal defect. *Am J Cardiol*. 2001; 87(9):1128-31.
- Correia Martins L, Lourenço R, Cordeiro S, Carvalho N, et al. Catch-up growth in term and preterm infants after surgical closure of ventricular septal defect in the first year of life. *Eur J Pediatr*. 2016; 175(4):573-9.
- Waterlow JC. Classification and definition of protein-calorie malnutrition. *Br Med J*. 1972; 3(5826):566-9.
- Mehra NM, Corkins MR, Lyman B, Malone A, et al. Defining pediatric malnutrition: A paradigm shift toward etiology-related definitions. *JPEN Parenter Enteral Nutr*. 2013; 37(4):460-81.
- Becker PJ, Nieman Carney L, Corkins MR, Monczka J, et al. Consensus statement of the Academy of Nutrition and Dietetics/American Society for Parenteral and Enteral Nutrition: indicators recommended for the identification and documentation of pediatric malnutrition (undernutrition). *J Acad Nutr Diet*. 2014; 114(12):1988-2000.
- Costello CL, Gellatly M, Daniel J, Justo RN, et al. Growth restriction in infants and young children with congenital heart disease. *Congenit Heart Dis*. 2015; 10(5):447-56.
- Le Roy C, Larios G, Springmüller D, Clavería C. Diagnóstico nutricional en lactantes menores con cardiopatía congénita: comparación de dos clasificaciones antropométricas. *Rev Chil Pediatr*. 2017; 88(6):744-50.
- Chile. Ministerio de Salud. Diagnóstico del estado nutricional de menores de 6 años, gestantes, nodrizas y adultos mayores, bajo control en el sistema público de salud. Santiago: Minsal; 2014. [Accessed on: December 2016]. Available at: http://www.minsal.cl/sites/default/files/DIAGNOSTICO_ESTADO_NUTRICIONAL_DICIEMBRE_2013.pdf.
- Anderson JB, Beekman RH 3rd, Eghtesady P, Kallwarf HJ, et al. Predictors of poor weight gain in infants with a single ventricle. *J Pediatr*. 2010; 157(3):407-13.
- Jenkins KJ, Gauvreau K, Newburger JW, Spray TL, et al. Consensus-based method for risk adjustment for surgery for congenital heart disease. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2002; 123(1):110-8.
- World Health Organization. Anthro (version 3.2.2, January 2011). [Accessed on: January 2016]. Available at: <http://www.who.int/childgrowth/software/es/>.
- World Health Organization. Anthro Plus version 1.0.4. [Accessed on: January 2016]. Available at: <http://www.who.int/growthref/tools/en/>.
- Henkes SH (ed.). Norma técnica para la supervisión de niños y niñas de 0 a 9 años en la Atención Primaria de Salud. Programa Nacional de Salud de la Infancia. Santiago: Ministerio de Salud; 2014. [Accessed on: March 2015]. Available at: <http://www.crececontigo.gob.cl/wp-content/uploads/2015/11/Norma-Tecnica-para-la-supervision-de-ninos-y-ninas-de-0-a-9-en-APS-compressed.pdf>.

21. Chile. Ministerio de Salud. Guía Clínica: Cardiopatías congénitas operables en menores de 15 años. Santiago: MINSAL; 2010. [Accessed on: December 2015]. Available at: <https://www.minsal.cl/portal/url/item/720bfefe91e0d2ede04001011f010ff2.pdf>.
22. Aguilar DC, Raff GW, Tancredi DJ, Griffin IJ. Childhood growth patterns following congenital heart disease. *Cardiol Young*. 2015; 25(6):1044-53.
23. Pinto NM, Marino BS, Wernovsky G, De Ferranti SD, et al. Obesity is a common comorbidity in children with congenital and acquired heart disease. *Pediatrics*. 2007; 120(5):e1157-64.
24. Tamayo C, Manlhiot C, Patterson K, Lalani S, et al. Longitudinal evaluation of the prevalence of overweight/obesity in children with congenital heart disease. *Can J Cardiol*. 2015; 31(2):117-23.
25. Buelow MW, Earing MG, Hill GD, Cohen SB, et al. The Impact of Obesity on Postoperative Outcomes in Adults with Congenital Heart Disease Undergoing Pulmonary Valve Replacement. *Congenit Heart Dis*. 2015; 10(5):E197-202.
26. Shamszad P, Rossano JW, Marino BS, Lowry AW, et al. Obesity and Diabetes Mellitus Adversely Affect Outcomes after Cardiac Surgery in Children's Hospitals. *Congenit Heart Dis*. 2016; 11(5):409-14.
27. Barbiero SM, D'Azevedo Sica C, Schuh DS, Cesa CC, et al. Overweight and obesity in children with congenital heart disease: combination of risks for the future? *BMC Pediatr*. 2014; 14:271.
28. Anderson JB, Kalkwarf HJ, Kehl JE, Eghtesady P, et al. Low weight for age Z score and infection risk after the Fontan procedure. *Ann Thorac Surg*. 2011; 91(5):1460-6.
29. Davis D, Davis S, Cotman K, Worley S, et al. Feeding difficulties and growth delay in children with hypoplastic left heart syndrome versus d-transposition of the great arteries. *Pediatr Cardiol*. 2008; 29(2):328-33.
30. Spillane NT, Kashyap S, Bateman D, Weindler M, et al. Comparison of feeding strategies for infants with hypoplastic left heart syndrome: a randomized controlled trial. *World J Pediatr Congenit Heart Surg*. 2016; 7(4):446-53.

Comparación del índice de masa corporal en escolares de Catamarca establecido por técnicas antropométricas, de autoinforme y test de figuras

Comparison of body mass index among schoolgirls in Catamarca as per anthropometric, self-report and figure rating scale techniques

Lic. MSc. Clarisa I. Rodríguez^a, Dra. Estefanía Castillo-Viera^b y Dr. Félix Arbinaga^b

RESUMEN

Objetivo. Comparar valores medios de peso, talla e índice de masa corporal (IMC) según diferentes técnicas de medición y analizar las influencias del nivel socioeconómico y tipo de escuela.

Métodos. Estudio transversal y descriptivo, con una muestra de 856 escolares mujeres de 15 a 18 años pertenecientes a escuelas secundarias de la ciudad de Catamarca. Se evaluó el peso y la estatura, y se solicitó el autoinforme de peso y estatura, junto con el test de siluetas de Stunkard. El nivel social se evaluó mediante la *Family Affluence Scale*. Se efectuaron pruebas *t* de Student para muestras pareadas e independientes para analizar las técnicas de medición del IMC y categorización por tipo de escuela, y análisis de la varianza unifactorial para el nivel económico. Se establecieron correlaciones de Pearson y regresiones lineales.

Resultados. Se encontró una sobrestimación de la estatura ($p < 0,001$) con la técnica de autoinforme respecto a la antropométrica. Con respecto al IMC real, tanto las técnicas de autoinforme como de percepción por figuras presentaron diferencias significativas ($p < 0,001$). No se establecieron diferencias en las variables peso e IMC con el nivel económico de las estudiantes. Las estudiantes de escuelas privadas presentaron una mayor estatura ($p = 0,004$); estas diferencias también se observaron en la estatura autoinformada ($p < 0,001$). El 29,2 % de las estudiantes presentaron exceso de peso.

Conclusión. Existen diferencias para la estimación del IMC entre las técnicas utilizadas, y hay una subestimación del IMC real.

Palabras clave: índice de masa corporal, autoinforme, antropometría, estudiantes, clase social.

INTRODUCCIÓN

Aunque la determinación del índice de masa corporal (IMC) realizada por técnica antropométrica y efectuada por una persona especializada es la más veraz y precisa, también puede estimarse por otras técnicas, la autopercepción corporal a través de los test de figuras o la técnica del autoinforme del peso y la talla, que nos darán un acercamiento al IMC.¹

Los artículos publicados hasta el momento ponen de relieve que la edad, el sexo, la extracción social o el origen étnico repercuten, en diverso grado, sobre la fiabilidad de los datos declarados.² Habitualmente, en la percepción, los jóvenes son más precisos que los adultos, los hombres más que las mujeres, y los adolescentes infrapeso son más precisos que aquellos que presentan sobrepeso/obesidad.^{3,4} Parece ser que las personas de clase social elevada conocen mejor su tamaño corporal que las de clase social más baja, y existen discrepancias entre sujetos de diversa etnicidad.⁵

Aun no hay consenso por parte de los diferentes autores sobre cuál de las dos técnicas de estimación es más precisa; se reconoce que ambas son económicas, de fácil utilización y con la posibilidad de tomar datos a grandes poblaciones.⁶ Por tanto, es factible encontrar investigaciones que han utilizado una diversidad de métodos. Así, algunas han considerado solamente medidas de peso y talla autoinformadas para estimar el IMC,^{2,7-9} otras han utilizado

- a. Cátedra Fisiología del Ejercicio I y extensión a Fisiología del Ejercicio II, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Nacional de Catamarca, Argentina.
- b. Universidad de Huelva, España.

Correspondencia:
Lic. MSc. Clarisa I. Rodríguez: clarisa_unca@hotmail.com

Financiamiento:
Ninguno.

Conflicto de intereses:
Ninguno que declarar.

Recibido: 23-7-2018
Aceptado: 18-12-2018

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2019.e218>
Texto completo en inglés:
<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2019.eng.e218>

Cómo citar: Rodríguez CI, Castillo-Viera E, Arbinaga F. Comparación del índice de masa corporal en escolares de Catamarca establecido por técnicas antropométricas, de autoinforme y test de figuras. *Arch Argent Pediatr* 2019;117(3):e218-e223.

el test de siluetas;^{10,11} otras han combinado las técnicas de figuras con el IMC antropométrico o real^{12,13} o el IMC real y autoinformado^{1,5,6,14} y, por último, están los que utilizaron los tres métodos.²

La mayoría de los estudios revisados en la literatura científica informan de una sobreestimación sistemática de la estatura, una subestimación del peso y, consecuentemente, se produce una alteración en el IMC, que puede resultar en una subestimación, cuando se utilizan tanto las técnicas autoinformadas como las de percepción a través del test de figuras.^{2,3,7,8,15} En algunos casos, el resultado fue sobreestimado.¹¹

El propósito de este estudio fue comparar los valores medios de peso, de talla y de IMC según diferentes técnicas de medición y analizar las influencias del nivel socioeconómico y el tipo de escuela.

MÉTODOS

El estudio tuvo un diseño no experimental de corte transversal, de tipo correlacional-causal. Fue llevado a cabo entre los meses de mayo y agosto de 2017.

La selección de la muestra fue probabilística estratificada y estuvo compuesta por estudiantes mujeres de 4º, 5º y 6º año pertenecientes a escuelas secundarias de la ciudad de Catamarca. Fueron invitadas a participar todas las escuelas secundarias.

Con respecto a los aspectos éticos, se tuvieron en cuenta las consideraciones contempladas en la Declaración de Helsinki. Se obtuvo el consentimiento informado de los padres y el asentimiento de las alumnas previo a la recolección de datos. El protocolo de trabajo fue aprobado por la Dirección de Educación Secundaria de la Provincia y la Coordinación Provincial de Educación Física.

Se utilizó como criterio de inclusión la participación voluntaria de las escolares que concurrieron a clases el día de la evaluación y que llevaron la autorización firmada por sus tutores. Se excluyeron las escolares mayores de 18 años, con embarazos y/o trastornos de la conducta alimentaria.

Para la recolección de información socioantropométrica, se utilizó un cuestionario *ad hoc* (edad, curso, tipo de escuela –pública/privada–, fecha de nacimiento, peso y estatura medida y autoinformada).

La medición antropométrica fue ejecutada por un antropometrista nivel II de la *International Society for the Advancement of Kinanthropometry*

(ISAK)¹⁶ y se realizó en las horas de Educación Física, en las cuales las adolescentes debían estar con calzas cortas y top deportivo o corpiño.

Para la evaluación del peso, se utilizó una balanza digital marca OMRON HBF-214LA, y, para la talla, tallímetro de pared de acrílico marca Calibres Argentinos.

El IMC se obtuvo mediante la fórmula peso (kg)/estatura (m²). Para la evaluación de la percepción del IMC, se utilizó el test de siluetas de Stunkard y Stellar (1990) en su adaptación al español por Marrodán (2008), el cual constaba de nueve siluetas que tenían asignado su IMC correspondiente.

Para evaluar el nivel socioeconómico, se consideró la *Family Affluence Scale* (FAS) de Boyce (2006) validada para adolescentes, considerando que era una medida del capital financiero familiar, con coeficientes de validez conocidos, y permitía evaluar el nivel socioeconómico familiar. La puntuación FAS se calculaba en función de las respuestas a los cuatro elementos que conformaban el cuestionario, con puntuación mínima de 0 y máxima de 9 puntos. Establecía una baja riqueza (puntuación = 0, 1, 2), riqueza media (puntuación = 3, 4, 5) y alta afluencia económica (puntuación = 6, 7, 8, 9).

Análisis de datos: Se procedió, primero, al análisis descriptivo de los resultados (frecuencias, porcentajes, medias, desviaciones tipo, valores máximos y mínimos). Para el análisis inferencial, se efectuaron pruebas de contraste de medias, aplicando la prueba *t* de Student para muestras pareadas y muestras independientes y sus respectivos tamaños del efecto *d* de Cohen (efecto “pequeño”: un tamaño de 0,2 a 0,3; un efecto “medio”, en torno a 0,5, y un efecto “grande” desde 0,8 hasta el infinito).¹⁷ Para el análisis del nivel económico, se realizaron pruebas del análisis de la varianza (*analysis of variance*; ANOVA, por sus siglas en inglés) unifactorial. Por su parte, para el contraste entre las variables categóricas, se consideró la prueba χ^2 . Se establecieron correlaciones de Pearson y regresiones lineales para analizar la relación o la dependencia de las variables estudiadas.

Se utilizó el paquete informático SPSS 22.0 para Windows.

RESULTADOS

Participaron del estudio 856 estudiantes; *n* = 541, el 67,86 %, pertenecientes a escuelas públicas y *n* = 315, el 32,14 %, a privadas, que representaron el 18,6 % del total de alumnas

mujeres del ciclo orientado de las escuelas secundarias de la ciudad, según datos obtenidos de la página del Ministerio de Educación, Ciencia y Tecnología de Catamarca, sobre estadísticas educativas correspondientes al año 2016.

Analizando el nivel económico, se determinó que asistían a escuelas públicas el 78,78 % de las estudiantes clasificadas como clase baja, el 60,52 % de clase media y el 36,36 % de clase alta. La prueba de chi cuadrado (χ^2) establecía, con un nivel de significancia del 5 % ($\chi^2_{(2,856)} = 88,066$, $p < 0,001$), que el nivel económico tenía relación con las escuelas, por lo que las estudiantes que pertenecían a clases altas tendían a estar escolarizadas en las escuelas privadas, con un tamaño del efecto v de Crámer = 0,321.

Analizando la variable estatura medida, las estudiantes de las escuelas privadas presentaron una mayor estatura que las de la escuela pública ($p = 0,004$). De igual manera, estas diferencias también se observaron en la estatura autoinformada ($p < 0,001$) (Tabla 1).

Comparando las variables peso y estatura con las dos técnicas de medición, se resaltaron diferencias entre el peso medido y el autoinformado, que se tradujeron en una subestimación del peso en 0,586 kg. También se observaron diferencias entre la estatura medida y la autoinformada ($p < 0,001$), por lo que se infirió que había sobreestimación para la estatura de 0,005 metros.

Analizando el coeficiente de correlación, se establecieron correlaciones altas para ambas variables, estatura medida vs. autoinformada ($r = 0,806$), peso medido vs. autoinformado ($r = 0,909$). Procediéndose a realizar un análisis de regresión, se obtuvo que la estatura y el peso autoinformados podrían predecir la altura y el peso medidos en un 80,6 % y un 90,9 %, respectivamente.

Para determinar el IMC, se ajustaron los datos

de la muestra a la media de la edad del grupo ($\chi = 15,99$ años). A partir de allí, y basados en los estándares del patrón de crecimiento infantil de la Organización Mundial de la Salud (OMS, 2007)¹⁸ para niños y adolescentes de 5 a 19 años, se establecieron los valores correspondientes a todos los percentiles (P5, desnutrición: $\leq 16,77$ kg/m²; del P5 al P85, normopeso: de 16,78 hasta 24,65 kg/m²; del P85 al P95, sobrepeso: entre 24,66 y 28,89 kg/m²; y P97, obesidad: $\geq 28,90$ kg/m²).

Se determinó la media del IMC, antropométrico o real, para las estudiantes de la muestra en 23,30 kg/m² ($\pm 4,86$), con una mínima de 14,93 kg/m² y un máximo de 54,08 kg/m².

Según la técnica antropométrica, la mayoría de las estudiantes se encontraban en normopeso (el 68,6 %); con sobrepeso el 17,2 %, con obesidad el 12 % y con desnutrición el 2,2 % (Tabla 2).

En el análisis del coeficiente de correlación de Pearson entre las variables IMC real-IMC autoinformado, se estableció una $r = 0,841$ ($p < 0,001$); en las variables IMC real-IMC percibido por figuras, una $r = 0,745$ ($p < 0,001$). Esto indicó, en ambos casos, altas correlaciones significativas, positivas.

En el análisis de regresión lineal, se observó que la relación y el valor predictivo de las variables IMC autoinformado y percibido por figuras eran altos, lo que resultó que se podía predecir el IMC real con ambas técnicas en un 84,1 % y en un 74,5 %, respectivamente.

Realizando un análisis de las tres técnicas de medición (real, autoinformada y percibida por figuras) en las medias del IMC (Tabla 3), se determinó que las técnicas de autoinforme y de percepción por figuras presentaban diferencias significativas ($p < 0,001$) entre sí y con la técnica antropométrica.

Cuando se analizó mediante ANOVA unifactorial, el IMC estimado con las tres técnicas y según las categorías del nivel

TABLA 1. Medias y desviación estándar de peso (en kg) y estatura (en m) por técnicas de medición

	Total (n = 856)	ES PU (n = 541)	ES PR (n = 315)	t	p	d de Cohen
Edad	15,99 $\pm$ 0,91	15,98 $\pm$ 0,93	16,01 $\pm$ 0,87	0,39	0,694	
PE ME	59,83 $\pm$ 13,47	59,62 $\pm$ 13,01	60,19 $\pm$ 14,26	0,60	0,549	
PE A-I	59,24 $\pm$ 12,04	58,84 $\pm$ 11,68	59,94 $\pm$ 12,62	1,29	0,198	
ES ME	1,60 $\pm$ 0,06	1,59 $\pm$ 0,06	1,61 $\pm$ 0,06	2,87	0,004*	0,331
ES A-I	1,61 $\pm$ 0,07	1,59 $\pm$ 0,08	1,62 $\pm$ 0,07	4,57	0,001**	0,328

* La diferencia de medias es significativa en el nivel 0,05 y en el nivel $< 0,001$. Prueba t de Student para muestras independientes. DE: desvío estándar; ES PU: escuela pública; ES PR: escuela privada; PE ME: peso medido; PE A-I: peso autoinformado; ES ME: estatura medida; ES A-I: estatura autoinformada.

socioeconómico (FAS), se observó que las estudiantes pertenecientes a las clases baja y media presentaban mayores valores en sobrepeso (el 7,1 %, el 6,9 %, el 3,2 %, respectivamente) y obesidad (el 5,0 %, el 5,1 %, el 1,9 %) que las de clase alta, aunque las diferencias no fueron significativas ($p = 0,390$). En el análisis realizado por los tipos de escuelas, se determinó que solo con la técnica de percepción por figuras existían diferencias significativas ($p = 0,021$) con una magnitud del tamaño de efecto de 0,167 (Tabla 4).

DISCUSIÓN

El propósito de este estudio fue comparar los valores medios de peso, talla e IMC según diferentes metodologías y analizar las influencias del nivel socioeconómico y los tipos de escuela.

Con respecto al indicador del nivel socioeconómico de las estudiantes, para evaluar si tenía alguna relación con las variables (peso, talla e IMC), es preciso aclarar que no se realizó la clasificación económica con el propósito de estratificar a la población de estudio, sino con el objeto de averiguar si las inequidades

TABLA 2. Medias y desvío estándar del estado nutricional según el índice de masa corporal (kg/m^2) con distintas técnicas de medición

IMC	Desnutrición n (%)	Normopeso n (%)	Sobrepeso n (%)	Obesidad n (%)
	$\chi \pm \text{DE}$	$\chi \pm \text{DE}$	$\chi \pm \text{DE}$	$\chi \pm \text{DE}$
IMC RE	19 (2,2) 16,28 $\pm$ 0,49	587 (68,6) 20,98 $\pm$ 1,92	147 (17,2) 26,44 $\pm$ 1,22	103 (12) 33,35 $\pm$ 4,29
IMC A-I	26 (3) 15,76 $\pm$ 0,69	599 (70) 21,09 $\pm$ 1,94	144 (16,8) 26,28 $\pm$ 1,13	87 (10,2) 32,42 $\pm$ 3,59
IMC PF	117 (13,7) 17 $\pm$ 0,11	696 (81) 21,66 $\pm$ 1,84	32 (3,6) 27 $\pm$ 0,13	14 (1,6) 30,43 $\pm$ 2,83

IMC: índice de masa corporal; DE: desvío estándar; IMC RE: índice de masa corporal real; IMC A-I: índice de masa corporal autoinformado; IMC PF: índice de masa corporal percibido por figuras. Prueba ANOVA unifactorial.

TABLA 3. Diferencias en las medias del índice de masa corporal (kg/m^2) según la técnica de medición

	DIF. REL.			IC 95 %		t	gl	Sig. (bil)		
	χ	N	DE	χ	DE					
IMC RE	23,30	856	4,86	0,347	2,65	0,169	0,525	3,84	855	0,000
IMC A-I	22,95	856	4,38							
IMC RE	23,30	856	4,86	1,94	3,34	1,71	2,16	16,99	855	0,000
IMC PF	21,36	856	2,83							
IMC A-I	22,95	856	4,38	1,59	3,25	1,71	2,16	14,31	855	0,000
IMC PF	21,36	856	2,83							

* La diferencia de medias es significativa en el nivel $< 0,001$. Prueba t de Student para muestras relacionadas.

DE: desvío estándar; IMC RE: índice de masa corporal real; IMC A-I: índice de masa corporal autoinformado;

IMC PF: índice de masa corporal percibido por figuras. DIF. REL.: diferencia relativa. IC 95 %: intervalo de confianza del 95 %.

TABLA 4. Medias y desvío estándar del índice de masa corporal (kg/m^2) según la técnica de medición y la escolaridad

$\chi \pm \text{DE}$	Total (n = 856)	Escuela pública (n = 541-67,86 %)	Escuela privada (n = 315-32,14 %)	t	p	d de Cohen
IMC RE	23,30 $\pm$ 4,86	23,35 $\pm$ 4,73	23,21 $\pm$ 5,09	0,41	0,685	
IMC A-I	22,95 $\pm$ 4,38	23,04 $\pm$ 4,30	22,79 $\pm$ 4,51	0,79	0,427	
IMC PF	21,36 $\pm$ 2,83	21,18 $\pm$ 2,68	21,66 $\pm$ 3,05	2,31	0,021*	0,167

* La diferencia de medias es significativa en el nivel 0,05. Prueba t de Student para muestras independientes.

DE: desvío estándar; IMC RE: índice de masa corporal real; IMC A-I: índice de masa corporal autoinformado;

IMC PF: índice de masa corporal percibido por figuras.

económicas influían en la percepción que tenían las estudiantes con su cuerpo y con la prevalencia de sobrepeso y obesidad.

Respecto al propósito del trabajo, se encontró que las estudiantes presentaban una sobrestimación de la altura y una subestimación del peso; por tanto, hubo también una subestimación del IMC autoinformado cotejado con el real. Estos resultados coincidieron con los obtenidos en otros estudios con poblaciones adolescentes.^{4,7,15}

Teniendo en cuenta que el exceso de peso tiene una tendencia mundial de incremento, en Argentina, el Ministerio de Salud¹⁹ informó que las prevalencias de sobrepeso y obesidad aumentaron en los adolescentes, entre los años 2007 y 2012, del 17,9 % al 27,8 % y del 3,2 % al 6,1 %, respectivamente. Por esto, es posible que los reportes de estudios que datan de 5 a 10 años atrás²⁰⁻²⁵ estén ya desactualizados respecto de la realidad circundante de cada país.

Según los datos de un estudio secundario de la Encuesta Mundial de Salud Escolar (EMSE 2012),¹⁹ realizada en Argentina por el Ministerio de Salud de la Nación, los estudiantes del nivel socioeconómico más bajo tenían un 31 % más de probabilidad de sobrepeso que los del nivel socioeconómico más alto.

Otro estudio de 28 368 adolescentes, de ambos sexos, de entre 11 y 17 años, financiado por UNICEF Argentina y llevado a cabo por investigadores de la Fundación Interamericana del Corazón (FIC),²⁶ reportó diferencias entre las clases bajas y altas con respecto al sobrepeso y a la obesidad del 29,6 % y del 6,7 %, respectivamente, contra el 25,3 % y el 4,3 % (sin discriminar el sexo), lo que coincidió con los resultados obtenidos en este trabajo, en el que el sobrepeso fue mayor para las clases bajas (el 11,4 % vs. el 5,7 %), al igual que la obesidad (el 7,5 % vs. el 4,6 %). Si bien los porcentajes obtenidos en nuestro estudio fueron menores, esto puede deberse a diversos factores: el número de participantes, el género, la edad e incluso la escala utilizada para la estratificación de la muestra (nivel educativo de los padres). Los datos aportados en este trabajo coincidieron con los obtenidos en investigaciones anteriores.^{21,26}

Por el contrario, otros autores^{27,28} reportaron mayor prevalencia de sobrepeso y obesidad en las mujeres de poblaciones con mayor nivel socioeconómico, teniendo presente que la mayoría de los estudios habían considerado como criterio de evaluación el nivel educativo y ocupacional

de los padres, la asistencia a escuelas públicas o privadas,²⁷⁻²⁹ frente a nuestros datos, en los que se evaluó el nivel socioeconómico utilizando el cuestionario FAS.

Respecto a la categorización del IMC de la muestra, según la tabla de la OMS para estudiantes, nuestros resultados presentaron porcentajes de exceso de peso (el 30 %), similares a otros estudios.²⁰⁻²² En contraposición, otros trabajos reportaron altos porcentajes de desnutrición.^{23-25,27}

Algunos estudios²⁵ no especificaron qué tablas de referencias habían utilizado ni los puntos de corte para cada categoría del IMC o, en otros casos, habían empleado otros patrones diferentes a los establecidos por la OMS (2007) para niños y adolescentes.²⁰⁻²² Por tanto, es poco honesto comparar nuestros resultados con los anteriormente mencionados, ya que no estarían describiendo una misma realidad, en el sentido práctico de la clasificación del IMC.

En el IMC obtenido a partir de la percepción con figuras, se reflejó una clara distorsión corporal, y se estableció que solo el 52,38 % de las estudiantes habían presentado concordancia entre el IMC real y el percibido por figuras. Nuestros resultados reportaron una subestimación del IMC con esta técnica, mientras que otros trabajos encontraron una sobrestimación del IMC real y solo un porcentaje pequeño de subestimación.^{5,13}

En general, con las dos técnicas utilizadas (autoinforme y percepción por figuras), hubo una subestimación del IMC comparado con el real, que fue mayor en la percepción por figuras.¹⁵

Se consideran como fortaleza de este estudio el tamaño muestral y la discriminación sobre la base del carácter de la formación (pública/privada). Entre las limitaciones, puede señalarse la necesidad de llevar a cabo evaluaciones con estudiantes varones, ampliando la franja de edad. De igual manera, se ve necesario desarrollar una metodología que permita aclarar o explicar las relaciones determinantes entre las diversas técnicas de evaluación.

Debido a que es un estudio transversal y con población de adolescentes mujeres, sus resultados podrían servir como línea de base para investigaciones cualitativas, longitudinales o mixtas, que ampliaran las edades de la población, de modo que favorecieran el proceso de estudio y la construcción de nuevas estrategias de abordaje de este problema de salud que afecta, cada vez en mayor medida, a los estudiantes.

CONCLUSIONES

Las estudiantes de este estudio presentaron diferencias para la estimación del IMC entre las técnicas utilizadas y se estableció una subestimación del IMC real. ■

REFERENCIAS

- Sosa JCS, de la Rubia JM, Cantú Martínez PC. El índice de masa corporal autorreportado como medida antropométrica pertinente en estudios de imagen corporal. *RESPYN*. 2008; 9(4).
- Stommel M, Schoenborn CA. Accuracy and usefulness of BMI measures based on self-reported weight and height: findings from the NHANES & NHIS 2001-2006. *BMC Public Health*. 2009; 9:421.
- Krul AJ, Daanen HA, Choi H. Self-reported and measured weight, height and body mass index (BMI) in Italy, the Netherlands and North America. *Eur J Public Health*. 2011; 21(4):414-9.
- Vaquero-Cristóbal R, Alacid F, Muyor JM, López-Miñarro PA. Imagen corporal: revisión bibliográfica. *Nutr Hosp*. 2013; 28(1):27-35.
- Marrodán MD, Martínez-Álvarez JR, Villarino A, Alférez-García I, et al. Utilidad de los datos antropométricos auto-declarados para la evaluación de la obesidad en la población española; estudio EPINUT-ARKOPHARMA. *Nutr Hosp*. 2013; 28(3):676-82.
- Shields M, Connor Gorber S, Tremblay MS. Estimates of obesity based on self-report versus direct measures. *Health Rep*. 2008; 19(2):61-76.
- Brettschneider AK, Rosario AS, Ellert U. Validity and predictors of BMI derived from self-reported height and weight among 11-to 17-year-old German adolescents from the KiGGS study. *BMC Res Notes*. 2011; 4:414.
- Merrill RM, Richardson JS. Validity of Self-Reported Height, Weight and Body Mass Index: Findings from the National Health and Nutrition Examination Survey, 2001-2006. *Prev Chronic Dis*. 2009; 6(4):A121.
- López Sánchez GF, Díaz Suárez A, Smith L. Análisis de imagen corporal y obesidad mediante las siluetas de Stunkard en niños y adolescentes españoles de 3 a 18 años. *An Psicol*. 2018; 34(1):167-72.
- Alcaraz López G, Lora Gómez E, Berrio Estrada ME. Índice de masa corporal y percepción de la imagen corporal en estudiantes de enfermería. *Index Enferm*. 2011; 20(1-2):11-5.
- González-Montero M, André AL, García-Petuya E, López-Ejeda N, et al. Asociación entre actividad física y percepción de la imagen corporal en adolescentes madrileños. *Nutr Clín Diet Hosp*. 2010; 30(3):4-12.
- Muñoz-Cachón MJ, Salces I, Arroyo M, Ansotegui L, et al. Overweight and obesity: prediction by silhouettes in young adults. *Obesity (Silver Spring)*. 2009; 17(3):545-9.
- Oliva-Peña Y, Ordóñez-Luna M, Santana-Carvajal A, Marín-Cárdenas AD, et al. Concordancia del IMC y la percepción de la imagen corporal en adolescentes de una localidad suburbana de Yucatán. *Rev Biomed*. 2016; 27(2):49-60.
- Fonseca H, Silva AM, Matos MG, Esteves I, et al. Validity of BMI based on self-reported weight and height in adolescents. *Acta Paediatr*. 2010; 99(1):83-8.
- Sánchez-Álvarez M, González-Montero M, Marrodán MD. Comparación entre el Índice de Masa Corporal autoreferido auto-percibido y antropométrico en adolescentes madrileños. *Antropo*. 2012; 26(1):91-7.
- Sociedad Internacional para el Avance de la Cineantropometría (ISAK). [Consulta: 30 de marzo de 2018]. Disponible en: <https://www.isak.global/>.
- Cohen J. Statistical power analysis for the behavioral sciences. 2 ed. Hillsdale, NJ: LEA; 1988.
- De Onis M, Onyango AW, Borghi A, Siyam A, et al. Development of a WHO growth reference for school-aged children and adolescents. *Bull World Health Organ*. 2007; 85(9):660-7.
- Argentina Ministerio de Salud. Alimentación saludable, Sobrepeso y obesidad en Argentina. [Consulta: 19 de febrero de 2018]. Disponible en http://www.msal.gob.ar/images/stories/ryc/graficos/0000001137cnt-2017-09_cuadernillo-obesidad.pdf.
- Cruz Sáez MS, Salaberria K, Rodríguez S, Echeburúa E. Imagen corporal y realización de dieta: diferencias entre adolescentes españolas y latinoamericanas. *Universitas Psychologica*. 2013; 12(3).
- Jiménez-Aguilar A, Flores M, Shamah-Levy T. Sugar-sweetened beverages consumption and BMI in Mexican adolescents: Mexican National Health and Nutrition Survey 2006. *Salud Pública Mex*. 2009; 51(Suppl 4):S604-12.
- Altamirano Martínez MB, Vizmanos Lamotte B, Unikel Santoncini C. Continuo de conductas alimentarias de riesgo en adolescentes de México. *Rev Panam Salud Pública*. 2011; 30(5):401-7.
- Pereira PMdeL, Do Carmo CC, Cândido APC. Identificação da insatisfação corporal e comportamentos favoráveis ao desenvolvimento de transtornos alimentares em adolescentes de uma escola pública. *Adolesc Saúde*. 2013; 10(4):33-40.
- Herazo Acevedo E, Villamil Vargaz M. Concordancia entre la auto percepción de peso y el índice de masa corporal en adolescentes. *Rev Salud Pública*. 2012; 14(6):1043-8.
- Yepez R, Carrasco F, Baldeón ME. Prevalencia de sobrepeso y obesidad en estudiantes adolescentes ecuatorianos del área urbana. *Arch Latinoam Nutr*. 2008; 58(2):139-43.
- Ponce M, Allemandi L, Castronuovo L, Tiscornia V, Schoj V. Brechas sociales en la obesidad en la niñez y adolescencia: Análisis de la Encuesta mundial de Salud Escolar (EMSE) Buenos Aires: UNICEF; 2016. [Consulta: 19 de febrero de 2018]. Disponible en https://www.unicef.org/argentina/sites/unicef.org/argentina/files/2018-03/Salud_U-InformeObesidad2016ok.pdf.
- Borda Pérez MD, Celemín Nieto A, Celemín Nieto A, Palacio L, Majul F. Bulimia nerviosa y factores de riesgo asociados en adolescentes escolarizados de 14 a 18 años en Barranquilla (Colombia). *Salud Uninorte*. 2015; 31(1):36-52.
- Gottthelf SJ, Jubany LL. Prevalencia de factores de riesgo cardiovascular en adolescentes de escuelas públicas y privadas de la ciudad de Salta, año 2009. *Arch Argent Pediatr*. 2010; 108(5):418-26.
- Cano Garcinuño A, Alberola López S, Casares Alonso I, Pérez García I. Desigualdades sociales en la prevalencia de sobrepeso y obesidad en adolescentes. *An Pediatr (Barc)*. 2010; 73(5):241-8.

Comparison of body mass index among schoolgirls in Catamarca as per anthropometric, self-report and figure rating scale techniques

Clarisa I. Rodríguez, B.S. and MSc^a, Estefanía Castillo-Viera, M.D.^b and Félix Arbinaga, M.D.^b

ABSTRACT

Objective. To compare mean weight, height, and body mass index (BMI) values as per different measurement techniques and analyze the influence of socioeconomic level and school type.

Methods. Cross-sectional, descriptive study in a sample of 856 schoolgirls aged 15-18 years attending secondary school in the city of Catamarca. Assessment included weight and height measurement, self-reported weight and height, and Stunkard's Figure Rating Scale. Socioeconomic level was assessed based on the Family Affluence Scale. Student's *t* tests were used for both independent and paired samples to analyze BMI measurement techniques and school type classification, and a one-way analysis of variance was used for the socioeconomic level. Pearson's correlation and linear regressions were established.

Results. Height was overestimated ($p < 0.001$) when self-reported compared to the anthropometric measurement. In relation to actual BMI, the self-report and body figure perception techniques showed significant differences ($p < 0.001$). No differences were established in terms of weight and BMI by schoolgirls' socioeconomic level. Girls who attended private schools were taller ($p = 0.004$); such difference was also observed in self-reported height ($p < 0.001$). Excess weight was observed in 29.2% of schoolgirls.

Conclusion. BMI estimations varied depending on the technique, and actual BMI was underestimated.

Key words: body mass index, self-report, anthropometry, schoolgirls, socioeconomic status.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2019.eng.e218>

To cite: Rodríguez CI, Castillo-Viera E, Arbinaga F. Comparison of body mass index among schoolgirls in Catamarca as per anthropometric, self-report and figure rating scale techniques. *Arch Argent Pediatr* 2019;117(3):e218-e223.

- a. Chair of Exercise Physiology I and Extension Program to Exercise Physiology II, School of Health Sciences, Universidad Nacional de Catamarca, Argentina.
- b. Universidad de Huelva, Spain.

E-mail address:
Clarisa I. Rodríguez:
clarisa_unca@hotmail.com

Funding:
None.

Conflict of interest:
None.

Received: 7-23-2018
Accepted: 12-18-2018

INTRODUCTION

Although an anthropometric measurement of body mass index (BMI) made by a trained individual is the most accurate and reliable technique, BMI may be estimated using other techniques, such as body figure self-perception with the Figure Rating Scale (FRS) or self-reported weight and height, which will provide a closer approach to BMI.¹

Articles published to date highlight that age, sex, social status or ethnic origin have, to a certain extent, an effect on the reliability of reported data.² In general, in terms of perception, youth are more accurate than adults; men, than women; and underweight adolescents, than those with overweight or obesity.^{3,4} It appears that individuals with a high socioeconomic status know their body size better than those with a lower socioeconomic status; and disagreements are observed between subjects of different ethnic origins.⁵

There is still no consensus among the various authors on which of the two estimation techniques is more accurate; both are described as inexpensive, easy to use, and offering the possibility of collecting data in large populations.⁶ Therefore, it is common to find studies using different methods. Thus, while some studies considered only self-reported weight and height to estimate BMI;^{2,7-9} others used the FRS;^{10,11} others combined the FRS and actual or anthropometric BMI^{12,13} or actual and self-reported BMI;^{1,5,6,14} and, lastly, some studies used the three methods.²

Most studies included in scientific literature reviews reported a systematic overestimation of height,

an underestimation of weight, and, as a result, an altered BMI, which may be underestimated when using self-reports and self-perception based on the FRS.^{2,3,7,8,15} In some cases, the result was overestimated.¹¹

The objective of this study was to compare mean weight, height, and BMI values as per different measurement techniques and analyze the influence of socioeconomic level and school type.

METHODS

This was a non-experimental, cross-sectional, correlational-causal study. It was conducted between May and August 2017.

The sample was selected in a probabilistic (stratified) fashion and was made up of schoolgirls attending 4th, 5th, and 6th year of secondary school in the city of Catamarca. Every secondary school in the city was invited to participate.

In relation to ethical aspects, the considerations of the Declaration of Helsinki were followed. Schoolgirls' assent and parents' informed consent were obtained before data collection. The study protocol was approved by the Provincial Directorate of Secondary Schools and the Provincial Coordination of Physical Education.

The inclusion criteria were voluntary participation of schoolgirls who attended school on the day of assessment and who submitted the authorization signed by their legal tutors. Schoolgirls who were older than 18 years, pregnant and/or had eating disorders were excluded.

Socio-anthropometric information was collected using a specially designed questionnaire (age, class, school type [public/private], date of birth, self-reported and measured weight and height).

The anthropometric measurement was performed by a level II anthropometrist of the International Society for the Advancement of Kinanthropometry (ISAK)¹⁶ during physical education classes, where adolescents had to be wearing short tights and a sports bra or top.

Weight was assessed using an OMRON HBF-214LA digital scale, whereas height was measured using an acrylic wall stadiometer by Calibres Argentinos.

BMI was established based on the weight (kg)/height (m²) formula. To assess BMI perception, the Stunkard and Stellar test (1990) was used, as adapted into Spanish by Marrodán

(2008), which included nine silhouettes with their corresponding BMI.

Socioeconomic level was assessed based on the Family Affluence Scale (FAS), developed by Boyce (2006) and validated in adolescents, considering it was a measure of a household financial capital that included known validity coefficients and allowed to assess a family socioeconomic level. The FAS score was estimated based on questionnaire answers (four elements), with a minimum of 0 and a maximum of 9 points. It indicated a low (score = 0, 1, 2), middle (score = 3, 4, 5) or high financial affluence (score = 6, 7, 8, 9).

Data analysis: A descriptive analysis of results was done in the first place (frequency, percentage, mean, standard deviation, maximum and minimum values). For the inferential analysis, mean contrast tests were done using Student's *t* test for paired and independent samples and their corresponding Cohen's *d* effect size ("small" effect: size between 0.2 and 0.3; "medium" effect: size of approximately 0.5; and a "large" effect: size from 0.8 to infinite).¹⁷ Socioeconomic level was analyzed using a one-way analysis of variance (ANOVA). The χ^2 test was estimated to establish the contrast between categorical outcome measures. Pearson's correlation and linear regressions were established to analyze the relation or dependence of studied outcome measures.

The SPSS 22.0 software package for Windows was used.

RESULTS

A total of 856 schoolgirls participated in the study; *n* = 541 –67.86 %– attended public schools and *n* = 315 –32.14 %–, private schools; participants accounted for 18.6 % of all female students attending the last three years of the city's secondary schools, as per data obtained from the website of the Provincial Ministry of Education, Science, and Technology of Catamarca based on education statistics for 2016.

By reviewing the socioeconomic level, it was determined that 78.78 % of students of low socioeconomic level, 60.52 % of middle socioeconomic level, and 36.36 % of high socioeconomic level attended public schools. The χ^2 test established that, at a 5 % significance level ($\chi^2_{(2,856)} = 88.066, p < 0.001$), the socioeconomic level was related to schools; therefore, schoolgirls who belonged to a high socioeconomic status tended to attend private schools, with a Cramer's *V* test for effect size = 0.321.

The analysis of measured height showed that private school female students were taller than those who attended public schools ($p = 0.004$). Likewise, such differences were observed in self-reported height ($p < 0.001$) (Table 1).

Comparing weight and height based on both techniques, differences in measured and self-reported weight were observed, which translated into an underestimation of weight by 0.586 kg. Differences in measured and self-reported height were also observed ($p < 0.001$), so it was inferred that height was overestimated by 0.005 m.

The correlation coefficient analysis established high correlations for both outcome measures: measured versus self-reported height ($r = 0.806$), measured versus self-reported weight ($r = 0.909$). A regression analysis showed that self-reported height and weight may predict measured height and weight by 80.6 % and 90.9 %, respectively.

To determine BMI, sample data were adjusted to the group's mean age ($c = 15.99$ years). Based on this, and according to the child growth standards published by the World Health Organization (WHO, 2007)¹⁸ for children and adolescents aged 5-19 years, the corresponding values for all percentiles were established (P5, malnutrition: ≤ 16.77 kg/m²; P5-P85, normal weight: 16.78 to 24.65 kg/m²; P85-P95, overweight: 24.66 to 28.89 kg/m²; and P97, obesity: ≥ 28.90 kg/m²).

The mean BMI, either actual or anthropometric, of schoolgirls in the sample was 23.30 kg/m² (± 4.86), with a minimum of 14.93 kg/m² and a maximum of 54.08 kg/m².

Based on the anthropometric technique, most schoolgirls had a normal weight (68.6 %), whereas 17.2 % were overweight, 12 % were obese, and 2.2 % suffered malnutrition (Table 2).

The analysis of Pearson's correlation coefficient for actual BMI/self-reported BMI established an r value = 0.841 ($p < 0.001$); the actual BMI/perceived BMI based on body figure

perception showed an $r = 0.745$ ($p < 0.001$). In both cases, this indicated high, positive, and significant correlations.

The linear regression analysis showed that the relation and the predictive value of self-reported BMI and that based on body figure perception were high, which resulted in a possibility of predicting actual BMI with both techniques of 84.1 % and 74.5 %, respectively.

An analysis of the three measurement techniques (actual, self-reported, and body figure perception) in relation to BMI mean values (Table 3) determined that self-report and body figure perception showed significant differences ($p < 0.001$) between each other and versus the anthropometric technique.

The one-way ANOVA showed that, in terms of BMI, as estimated by the three techniques and according to the socioeconomic level categories (FAS), schoolgirls who had a low or middle socioeconomic level were more commonly overweight (7.1 %, 6.9 %, and 3.2 %, respectively) and obese (5.0 %, 5.1 %, and 1.9 %) than those who had a high socioeconomic level, although differences were not significant ($p = 0.390$). The analysis by type of school indicated that only the body figure perception showed significant differences ($p = 0.021$), with an effect size of 0.167 (Table 4).

DISCUSSION

The objective of this study was to compare mean weight, height, and BMI values as per different methodologies and analyze the influence of socioeconomic level and school type.

In order to establish if schoolgirls' socioeconomic level was related to outcome measures (weight, height, and BMI), first of all it is necessary to explain that socioeconomic classification was not done for study population stratification purposes but to find out if

TABLE 1. Mean and standard deviation for weight (kg) and height (m) based on measurement techniques

	Total (n = 856)	Pub. sc. (n = 541)	Pri. sc. (n = 315)	t	p	Cohen's d
Age	15.99 $\pm$ 0.91	15.98 $\pm$ 0.93	16.01 $\pm$ 0.87	0.39	0.694	
Mea. weight	59.83 $\pm$ 13.47	59.62 $\pm$ 13.01	60.19 $\pm$ 14.26	0.60	0.549	
SR weight	59.24 $\pm$ 12.04	58.84 $\pm$ 11.68	59.94 $\pm$ 12.62	1.29	0.198	
Mea. height	1.60 $\pm$ 0.06	1.59 $\pm$ 0.60	1.61 $\pm$ 0.06	2.87	0.004*	0.331
SR height	1.61 $\pm$ 0.07	1.59 $\pm$ 0.08	1.62 $\pm$ 0.07	4.57	0.001**	0.328

* The mean difference is significant at the 0.05 level and at the < 0.001 level. Student's t test for independent samples.

SD: standard deviation; Pub. sc.: public school; Pri. sc.: private school; Mea. weight: measured weight;

SR weight: self-reported weight; Mea. height: measured height; SR height: self-reported height.

socioeconomic inequalities affected schoolgirls' body perception and the prevalence of overweight and obesity.

In relation to the study's objective, it was observed that schoolgirls overestimated height and underestimated weight; therefore, the self-reported BMI was also underestimated compared to actual BMI. These results were consistent with those obtained in other studies conducted in adolescents.^{4,7,15}

Considering that there is a worldwide trend towards excess weight, in Argentina, the

Ministry of Health¹⁹ reported that the prevalence of overweight and obesity increased among adolescents between 2007 and 2012, from 17.9 % to 27.8 %, and from 3.2 % to 6.1 %, respectively. Therefore, study reports from 5 to 10 years ago²⁰⁻²⁵ may be outdated compared to the actual circumstances in each country.

According to the data obtained from a secondary study as part of the 2012 Worldwide Survey on School Health (*Encuesta Mundial de Salud Escolar, EMSE*),¹⁹ conducted in Argentina by the National Ministry of Health, schoolchildren

TABLE 2. Mean and standard deviation for nutritional status based on body mass index (kg/m²) according to different measurement techniques

BMI	Malnutrition n (%)	Normal weight n (%)	Overweight n (%)	Obesity n (%)
	$\chi \pm SD$	$\chi \pm SD$	$\chi \pm SD$	$\chi \pm SD$
Actual BMI	19 (2.2) 16.28 $\pm$ 0.49	587 (68.6) 20.98 $\pm$ 1.92	147 (17.2) 26.44 $\pm$ 1.22	103 (12) 33.35 $\pm$ 4.29
SR BMI	26 (3) 15.76 $\pm$ 0.69	599 (70) 21.09 $\pm$ 1.94	144 (16.8) 26.28 $\pm$ 1.13	87 (10.2) 32.42 $\pm$ 3.59
BMI BFP	117 (13.7) 17 $\pm$ 0.11	696 (81) 21.66 $\pm$ 1.84	32 (3.6) 27 $\pm$ 0.13	14 (1.6) 30.43 $\pm$ 2.83

BMI: body mass index; SD: standard deviation; SR BMI: self-reported body mass index; BMI BFP: body mass index as per body figure perception. One-way ANOVA.

TABLE 3. Differences in mean body mass index (kg/m²) by measurement technique

	χ	N	SD	REL. DIFF.		95 % CI		t	df	Sig. (bil)
				χ	SD	Lower	Upper			
Actual BMI	23.30	856	4.86	0.347	2.65	0.169	0.525	3.84	855	0.000
SR BMI	22.95	856	4.38							
Actual BMI	23.30	856	4.86	1.94	3.34	1.71	2.16	16.99	855	0.000
BMI BFP	21.36	856	2.83							
SR BMI	22.95	856	4.38	1.59	3.25	1.71	2.16	14.31	855	0.000
BMI BFP	21.36	856	2.83							

* The mean difference is significant at the < 0.001 level. Student's t test for related samples. SD: standard deviation; SR BMI: self-reported body mass index; BMI BFP: body mass index as per body figure perception. REL. DIFF.: relative difference. CI: confidence interval.

TABLE 4. Mean and standard deviation for body mass index (kg/m²) as per measurement technique and school type

$\chi \pm SD$	Total (n = 856)	Public school (n = 541-67.86 %)	Private school (n = 315-32.14 %)	t	p	Cohen's d
Actual BMI	23.30 $\pm$ 4.86	23.35 $\pm$ 4.73	23.21 $\pm$ 5.09	0.41	0.685	
SR BMI	22.95 $\pm$ 4.38	23.04 $\pm$ 4.30	22.79 $\pm$ 4.51	0.79	0.427	
BMI BFP	21.36 $\pm$ 2.83	21.18 $\pm$ 2.68	21.66 $\pm$ 3.05	2.31	0.021*	0.167

* The mean difference is significant at the 0.05 level. Student's t test for independent samples. SD: standard deviation; SR BMI: self-reported body mass index; BMI BFP: body mass index as per body figure perception.

with a low socioeconomic level had 31 % more chances of developing overweight than those with a high socioeconomic level.

Another study conducted in 28 368 male and female adolescents aged 11-17 years, which was funded by UNICEF Argentina and carried out by investigators of *Fundación Interamericana del Corazón* (FIC),²⁶ reported differences between low and high socioeconomic level in terms of overweight and obesity of 29.6 % and 6.7 %, respectively, versus 25.3 % and 4.3 % (without breaking them down by sex), and this was consistent with the results of this study, which showed that overweight and obesity were higher among low socioeconomic level populations (11.4 % versus 5.7 % and 7.5 % versus 4.6 %, respectively). Although the percentages observed in our study were lower, this may be due to different factors: number of participants, sex, age or even the scale chosen for sample stratification (parental level of education). The data provided by this study are consistent with those reported in previous investigations.^{21,26}

On the contrary, other authors^{27,28} have reported a higher prevalence of overweight and obesity among women in populations with a higher socioeconomic level, but it should be noted that most studies' assessment criteria considered parental level of education and profession and attendance to public or private schools,²⁷⁻²⁹ whereas our study assessed socioeconomic level based on the FAS questionnaire.

In relation to the sample's BMI category, as per the WHO standards for schoolchildren, our results showed an excess weight percentage (30 %) that was similar to that observed in other studies.²⁰⁻²² By contrast, other studies have reported a high malnutrition percentage.^{23-25,27}

Some studies²⁵ did not specify the reference standards or cutoff points used for each BMI category; others used standards that were different from those established by the WHO (2007) for children and adolescents.²⁰⁻²² Therefore, it would not be honest to compare our results to those mentioned above because they would not be describing the same reality in the practical sense of BMI classification.

BMI established based on body figure perception showed a clear body image distortion; only 52.38 % of schoolgirls had shown agreement between actual and perceived BMI. According to our results, this technique underestimated BMI, whereas other studies have observed an actual BMI overestimation and only a small

underestimation percentage.^{5,13}

In general, the two techniques (self-report and body figure perception) underestimated BMI compared to actual BMI, and this was higher for body figure perception.¹⁵

The strengths of this study were its sample size and the discrimination based on the type of school (public/private). The limitations include the need to perform assessments in schoolboys and extend the age range. Likewise, it is necessary to develop a methodology that helps to clarify or explain the determining relations among the different assessment techniques.

This was a cross-sectional study conducted in a population of female adolescents, so its results may serve as the baseline for qualitative, longitudinal or mixed investigations that extend the age range of the population, so that they would favor the study process and the development of new approaches to this health problem that increasingly affects more students.

CONCLUSIONS

In this study, schoolgirls showed differences in BMI estimation as per the different measurement techniques, and actual BMI was underestimated. ■

REFERENCES

1. Sosa JCS, de la Rubia JM, Cantú Martínez PC. El índice de masa corporal autorreportado como medida antropométrica pertinente en estudios de imagen corporal. *RESPYN*. 2008; 9(4).
2. Stommel M, Schoenborn CA. Accuracy and usefulness of BMI measures based on self-reported weight and height: findings from the NHANES & NHIS 2001-2006. *BMC Public Health*. 2009; 9:421.
3. Krul AJ, Daanen HA, Choi H. Self-reported and measured weight, height and body mass index (BMI) in Italy, the Netherlands and North America. *Eur J Public Health*. 2011; 21(4):414-9.
4. Vaquero-Cristóbal R, Alacid F, Muyor JM, López-Miñarro PA. Imagen corporal: revisión bibliográfica. *Nutr Hosp*. 2013; 28(1):27-35.
5. Marrodán MD, Martínez-Álvarez JR, Villarino A, Alférez-García I, et al. Utilidad de los datos antropométricos auto-declarados para la evaluación de la obesidad en la población española; estudio EPINUT-ARKOPHARMA. *Nutr Hosp*. 2013; 28(3):676-82.
6. Shields M, Connor Gorber S, Tremblay MS. Estimates of obesity based on self-report versus direct measures. *Health Rep*. 2008; 19(2):61-76.
7. Brettschneider AK, Rosario AS, Ellert U. Validity and predictors of BMI derived from self-reported height and weight among 11-to 17-year-old German adolescents from the KiGGS study. *BMC Res Notes*. 2011; 4:414.
8. Merrill RM, Richardson JS. Validity of Self-Reported Height, Weight and Body Mass Index: Findings from the National Health and Nutrition Examination Survey, 2001-2006. *Prev Chronic Dis*. 2009; 6(4):A121.
9. López Sánchez GF, Díaz Suárez A, Smith L. Análisis de

- imagen corporal y obesidad mediante las siluetas de Stunkard en niños y adolescentes españoles de 3 a 18 años. *An Psicol.* 2018; 34(1):167-72.
10. Alcaraz López G, Lora Gómez E, Berrio Estrada ME. Índice de masa corporal y percepción de la imagen corporal en estudiantes de enfermería. *Index Enferm.* 2011; 20(1-2):11-5.
 11. González-Montero M, André AL, García-Petuya E, López-Ejeda N, et al. Asociación entre actividad física y percepción de la imagen corporal en adolescentes madrileños. *Nutr Clín Diet Hosp.* 2010; 30(3):4-12.
 12. Muñoz-Cachón MJ, Salces I, Arroyo M, Ansotegui L, et al. Overweight and obesity: prediction by silhouettes in young adults. *Obesity (Silver Spring).* 2009; 17(3):545-9.
 13. Oliva-Peña Y, Ordóñez-Luna M, Santana-Carvajal A, Marín-Cárdenas AD, et al. Concordancia del IMC y la percepción de la imagen corporal en adolescentes de una localidad suburbana de Yucatán. *Rev Biomed.* 2016; 27(2):49-60.
 14. Fonseca H, Silva AM, Matos MG, Esteves I, et al. Validity of BMI based on self-reported weight and height in adolescents. *Acta Paediatr.* 2010; 99(1):83-8.
 15. Sánchez-Álvarez M, González-Montero M, Marrodán MD. Comparación entre el Índice de Masa Corporal autoreferido auto-percibido y antropométrico en adolescentes madrileños. *Antropo.* 2012; 26(1):91-7.
 16. Sociedad Internacional para el Avance de la Cineantropometría (ISAK). [Accessed on: March 30th, 2018]. Available at: <https://www.isak.global/>.
 17. Cohen J. Statistical power analysis for the behavioral sciences. 2 ed. Hillsdale, NJ: LEA; 1988.
 18. De Onis M, Onyango AW, Borghi A, Siyam A, et al. Development of a WHO growth reference for school-aged children and adolescents. *Bull World Health Organ.* 2007; 85(9):660-7.
 19. Argentina Ministerio de Salud. Alimentación saludable, Sobrepeso y obesidad en Argentina. [Accessed on: February 19th, 2018]. Available at: http://www.msal.gob.ar/images/stories/ryc/graficos/0000001137cnt-2017-09_cuadernillo-obesidad.pdf.
 20. Cruz Sáez MS, Salaberria K, Rodríguez S, Echeburúa E. Imagen corporal y realización de dieta: diferencias entre adolescentes españolas y latinoamericanas. *Universitas Psychologica.* 2013; 12(3).
 21. Jiménez-Aguilar A, Flores M, Shamah-Levy T. Sugar-sweetened beverages consumption and BMI in Mexican adolescents: Mexican National Health and Nutrition Survey 2006. *Salud Pública Mex.* 2009; 51(Suppl 4):S604-12.
 22. Altamirano Martínez MB, Vizmanos Lamotte B, Unikel Santoncini C. Continuo de conductas alimentarias de riesgo en adolescentes de México. *Rev Panam Salud Pública.* 2011; 30(5):401-7.
 23. Pereira PMdeL, Do Carmo CC, Cândido APC. Identificação da insatisfação corporal e comportamentos favoráveis ao desenvolvimento de transtornos alimentares em adolescentes de uma escola pública. *Adolesc Saúde.* 2013; 10(4):33-40.
 24. Herazo Acevedo E, Villamil Vargaz M. Concordancia entre la autopercepción de peso y el índice de masa corporal en adolescentes. *Rev Salud Pública.* 2012; 14(6):1043-8.
 25. Yepez R, Carrasco F, Baldeón ME. Prevalencia de sobrepeso y obesidad en estudiantes adolescentes ecuatorianos del área urbana. *Arch Latinoam Nutr.* 2008; 58(2):139-43.
 26. Ponce M, Allemandi L, Castronuovo L, Tiscornia V, Schoj V. Brechas sociales en la obesidad en la niñez y adolescencia: Análisis de la Encuesta mundial de Salud Escolar (EMSE) Buenos Aires: UNICEF; 2016. [Accessed on: February 19th, 2018]. Available at: https://www.unicef.org/argentina/sites/unicef.org/argentina/files/2018-03/Salud_U-InformeObesidad2016ok.pdf.
 27. Borda Pérez MD, Celemín Nieto A, Celemín Nieto A, Palacio L, Majul F. Bulimia nerviosa y factores de riesgo asociados en adolescentes escolarizados de 14 a 18 años en Barranquilla (Colombia). *Salud Uninorte.* 2015; 31(1):36-52.
 28. Gotthelf SJ, Jubany LL. Prevalencia de factores de riesgo cardiovascular en adolescentes de escuelas públicas y privadas de la ciudad de Salta, año 2009. *Arch Argent Pediatr.* 2010; 108(5):418-26.
 29. Cano Garcinuño A, Alberola López S, Casares Alonso I, Pérez García I. Desigualdades sociales en la prevalencia de sobrepeso y obesidad en adolescentes. *An Pediatr (Barc).* 2010; 73(5):241-8.

Propiedades alimentarias y hallazgos antropométricos en los niños con estreñimiento funcional: estudio transversal

Dietary properties and anthropometric findings of children with functional constipation: a cross-sectional study

Dra. Yeliz Çağan Appak^a, Dra. Miray Karakoyun^a, Nutricionista Tugce Koru^b y Dr. Maşallah Baran^c

RESUMEN

Introducción. El estreñimiento funcional (EF) es un problema frecuente en la niñez. El objetivo fue investigar los hallazgos alimentarios y antropométricos de los niños con EF.

Población y métodos. Se clasificó a los pacientes con EF según Roma IV. El grupo de referencia incluyó a niños sin diagnóstico de EF ni ninguna otra enfermedad. Se incluyó a los niños de los consultorios de gastroenterología pediátrica entre septiembre de 2017 y marzo de 2018. Se registraron peso, estatura e índice de masa corporal. Se usaron los puntajes Z del índice de masa corporal para identificar sobrepeso y obesidad. La desnutrición se definió según Waterlow. Se evaluaron los diarios de alimentación de tres días de ambos grupos; el mismo nutricionista calculó el promedio diario de calorías, fibra, hidratos de carbono, proteínas y grasa.

Resultados. Se incluyó a 40 pacientes con EF y 40 controles sanos. Veinticuatro pacientes con EF tenían estatura y peso normales. No hubo diferencias significativas en el promedio diario de calorías, hidratos de carbono, grasa y fibra entre los grupos de EF y de referencia. Si bien la proporción (%) de proteínas en la dieta fue significativamente más baja en los niños con EF, la cantidad de proteínas ingerida a diario estuvo dentro de los límites normales en ambos grupos.

Conclusión. La mayoría de los niños con EF tenían estatura y peso normales. No hubo una relación significativa entre el EF y el contenido de hidratos de carbono, grasa y fibra; solo proporciones bajas de proteínas en el EF.

Palabras clave: estreñimiento, proteínas, grasas, fibra alimenticia, antropometría.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2019.e224>

Texto completo en inglés:

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2019.eng.e224>

a. Departamento de Gastroenterología Pediátrica, Hospital Universitario y de Investigación de Tepecik.

b. Departamento de Nutrición y Dietética, Hospital Universitario y de Investigación de la İzmir Sağlık Bilimleri Üniversitesi de Tepecik.

c. Departamento de Gastroenterología Pediátrica, Hospital Universitario y de Investigación de Tepecik, Facultad de Medicina de la İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi.

Esmirna, Turquía.

Correspondencia:
Dra. Yeliz Çağan Appak:
yelizcagan@yahoo.com

Financiamiento:
Ninguno.

Conflicto de intereses:
Ninguno que declarar.

Recibido: 25-8-2018

Aceptado: 18-12-2018

INTRODUCCIÓN

El estreñimiento es el principal problema observado en el 3-5 % de los pacientes que asisten a los consultorios pediátricos y en el 25 % de los que se atienden en los consultorios de gastroenterología pediátrica.^{1,2} Se ha informado que la prevalencia del estreñimiento funcional (EF) varía entre el 3 % y el 29,6 %.^{3,4} Semejante amplitud en la prevalencia informada podría deberse al uso de distintos criterios para determinar la presencia de EF y también podría ser el resultado de las influencias culturales.⁵ No se comprende cabalmente la fisiopatología del estreñimiento en niños. Probablemente, múltiples factores participan en la aparición del estreñimiento, como factores genéticos, trastornos de la motilidad intestinal, comportamiento de retención fecal y hábitos alimenticios.^{6,7} Una ingesta baja de fibra alimenticia se considera un factor de riesgo para el desarrollo de EF; según algunos estudios, un aumento del consumo de fibra es parte importante del tratamiento del EF.^{8,9} Sin embargo, aún no se dispone de evidencia clara que respalde el uso habitual de suplementos de fibra ni de otras recomendaciones para la alimentación de los pacientes con EF como parte del tratamiento.^{9,10} Una ingesta normal de fibra y líquidos y una alimentación equilibrada son las recomendaciones para los niños con EF según las pautas de la Sociedad Europea de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica (*European Society for Paediatric Gastroenterology*

Cómo citar: Çağan Appak Y, Karakoyun M, Koru T, Baran M. Propiedades alimentarias y hallazgos antropométricos en los niños con estreñimiento funcional: estudio transversal. *Arch Argent Pediatr* 2019;117(3):e224-e231.

Hepatology and Nutrition, ESPGHAN), pero no se dispone de recomendaciones alimentarias adicionales.¹¹ Según la bibliografía, se han informado resultados diversos en los estudios que evaluaron la ingesta calórica y de fibra alimenticia y las propiedades alimentarias y las relaciones entre el EF, las mediciones antropométricas y el apetito.^{6,7,10,12-14} Por lo tanto, el objetivo de este estudio fue determinar la ingesta calórica y de fibra alimenticia, las propiedades alimentarias (como contenido de hidratos de carbono, proteínas y grasa) y los hallazgos antropométricos en los niños con EF e investigar la relación entre el EF y estos hallazgos.

POBLACIÓN Y MÉTODOS

Se incluyó a los pacientes con EF y a controles sanos sin EF atendidos en los consultorios de gastroenterología pediátrica entre septiembre de 2017 y marzo de 2018. Se clasificó a los pacientes con EF según los criterios diagnósticos de Roma IV.¹¹ Se excluyó del estudio a los pacientes con estreñimiento debido a causas orgánicas. El grupo de referencia estaba formado por niños sin diagnóstico de EF ni ninguna otra enfermedad. Los controles sanos estaban dentro de los límites normales de peso y estatura para la edad. Los controles sanos se correspondían en sexo y edad con los pacientes con EF. Se determinaron los datos clínicos y demográficos de los pacientes. Se registró el peso de todos los niños sin ropa, parados sobre una balanza electrónica; la estatura se midió con un estadiómetro ajustable con los mismos dispositivos. Se obtuvieron las mediciones antropométricas de peso, estatura e índice de masa corporal (IMC). Se emplearon los valores de referencia de los niños turcos para calcular los puntajes Z de peso, estatura e IMC.¹⁵ Se diagnosticó a los pacientes con sobrepeso y obesidad según los criterios de la Organización Mundial de la Salud.¹⁶ Los pacientes con un puntaje Z de IMC entre +1 y +2 se consideraron con sobrepeso; mientras que aquellos con un puntaje $\geq$ +2, se clasificaron como obesos. La desnutrición se definió según los criterios de Waterlow.¹⁷

Se entregó un formulario a los pacientes y a los controles para que completaran un diario de alimentación de tres días (véase el *Anexo*). La familia recibió una capacitación breve sobre cómo anotar el contenido nutricional y la cantidad de los alimentos. Los padres debían anotar los alimentos que sus hijos comieron durante tres días, incluyendo el contenido y la cantidad. El mismo nutricionista evaluó los diarios de

alimentación de tres días de los pacientes con EF y de los controles sanos. El mismo nutricionista calculó el contenido diario promedio de calorías, hidratos de carbono, proteínas, grasa y fibra con el programa informático *Nutrient Data Base* (BeBiS) (Bebispro para Windows, Stuttgart, Alemania; versión en turco). Se incluyó solo a los padres que pudieron completar correctamente los diarios de alimentación de tres días. Se excluyó del estudio a los niños lactantes debido a la dificultad de evaluar la cantidad y el contenido de la leche materna. Se calculó que el requerimiento diario de fibra en los pacientes con EF y en los controles era de 0,5 g/kg/día.¹⁸ Además, se comparó la ingesta diaria de proteínas, hidratos de carbono, grasa y fibra de los pacientes con las cantidades normales que deberían consumirse en la dieta.¹⁹ Para determinar el tamaño de la muestra, se realizó un análisis de potencia *a priori* con el paquete informático GPower 3.1. Asumiendo un error tipo I de 0,05 y un error tipo II de 0,20, en el estudio se necesitaba incluir, al menos, 70 individuos en total; es decir, por lo menos, 35 individuos por grupo, con una asignación de la muestra de 1:1. Se obtuvo el consentimiento informado por escrito de los padres de los niños que participaron en el estudio. El estudio se llevó a cabo conforme a la Declaración de Helsinki para la investigación médica en seres humanos. El comité de ética del Hospital Universitario y de Investigación de la İzmir Sağlık Bilimleri Üniversitesi aprobó el estudio (17-08-2017/19).

Análisis estadístico

Las variables cuantitativas se describieron como media y desviación estándar, mientras que las variables categóricas se expresaron como cifras y porcentajes. Los datos con distribución normal se evaluaron con la prueba t de Student. Se empleó la prueba de χ^2 para comparar las variables categóricas clasificadas. Todas las pruebas estadísticas se realizaron con el programa *Statistical Package for the Social Sciences*, versión 18.0 (SPSS, Inc., Chicago, IL, EE. UU.). Un valor de $p < 0,05$ se consideró estadísticamente significativo.

RESULTADOS

Para el estudio, se seleccionó a 80 niños (40 pacientes con EF y 40 controles sanos). En la *Tabla 1*, se muestran los datos demográficos y los hallazgos antropométricos de los pacientes y los controles. La edad promedio de aparición del estreñimiento fue de $4,45 \pm 4,2$ años. La

duración promedio del estreñimiento fue de $41,9 \pm 46,9$ meses, y la frecuencia promedio de las deposiciones intestinales fue de $2,7 \pm 1,4$ veces por semana. Las quejas más frecuentes de los pacientes con EF fueron defecación dolorosa (87,5 %), antecedentes de heces de diámetro grande (85 %), dolor abdominal (77,5 %) y distensión abdominal (65 %). Se observaron antecedentes familiares de estreñimiento en el 47,5 % de los pacientes con EF.

Entre los pacientes con EF, tres eran obesos y uno tenía sobrepeso. Se registró inapetencia en 24 (60 %) pacientes con EF. Entre estos, se halló desnutrición en 12 (30 %) pacientes; desnutrición aguda, en 9; desnutrición crónica, en 1; y desnutrición crónica agudizada, en 2. Veinticuatro (60 %) pacientes con EF estaban dentro de los intervalos normales de estatura y peso para la edad.

No hubo diferencias significativas en la ingesta diaria promedio de calorías (kcal), hidratos de carbono, proteínas, grasa y fibra entre los grupos de EF y de referencia (Tabla 2). La proporción (%) de proteínas en la dieta fue significativamente más baja en los pacientes con EF ($p = 0,016$)

(Tabla 2). Sin embargo, cuando se comparó la cantidad de proteínas ingerida por los pacientes diariamente con aquella que debería ingerirse en una dieta normal, se observó que la proporción de proteínas en el contenido alimentario de todos los pacientes estaba dentro de los límites normales y no se observó ninguna diferencia significativa frente al grupo de referencia ($p = 0,31$) (Tabla 3). Tampoco se notó una diferencia significativa en las proporciones de hidratos de carbono y de grasa en los pacientes con EF en comparación con el grupo de referencia. En la evaluación de la cantidad de fibra que recibieron frente a la cantidad que necesitarían ingerir, se observó que no había una diferencia significativa entre los pacientes con EF y los controles (Tabla 2). El contenido alimentario de grasa fue alto en ambos grupos.

DISCUSIÓN

En este estudio, no se hallaron diferencias significativas entre los controles sanos y los pacientes con EF en cuanto a la ingesta diaria promedio de calorías, hidratos de carbono, grasa y fibra. Observamos que la proporción de proteínas

TABLA 1. Hallazgos demográficos y antropométricos en los pacientes con estreñimiento funcional y en los controles.

	EF (n = 40)	Referencia (n = 40)	p
Edad (años, media $\pm$ DE)	7,93 $\pm$ 4,46	8,13 $\pm$ 4,5	0,84
Sexo			
Femenino (n, %)	21 (52,5 %)	21 (52,5 %)	1,0
Masculino (n, %)	19 (47,5 %)	19 (47,5 %)	
Puntajes Z del índice de masa corporal (media $\pm$ DE)	-0,37 $\pm$ 1,34	0,04 $\pm$ 0,77	0,87
Peso/edad (%)	101,4 $\pm$ 26,7	103 $\pm$ 11,8	0,74
Estatura/edad (%)	99,9 $\pm$ 4,5	100,9 $\pm$ 3,7	0,27
Peso/estatura (%)	99,7 $\pm$ 18	100,3 $\pm$ 7,4	0,86

EF: estreñimiento funcional; DE: desviación estándar.

TABLA 2. Ingesta diaria promedio de calorías, hidratos de carbono, grasa y fibra en los pacientes con EF y en los controles

Ingesta diaria promedio	EF (n = 40) Media $\pm$ DE	Referencia (n = 40) Media $\pm$ DE	p*
Calorías (kcal/kg)	59,29 $\pm$ 28,69	60,49 $\pm$ 31,37	0,85
Hidratos de carbono (g/kg)	6,54 $\pm$ 3,17	6,52 $\pm$ 3,65	0,98
Hidratos de carbono (%/día)	45,72 $\pm$ 7,40	45,27 $\pm$ 9,23	0,81
Proteínas (g/kg)	1,99 $\pm$ 1,07	2,17 $\pm$ 1,11	0,46
Proteínas (%/día)	13,62 $\pm$ 2,22	15,37 $\pm$ 3,90	0,016
Grasa (g/kg)	2,59 $\pm$ 1,39	2,50 $\pm$ 1,34	0,76
Grasa (%/día)	40,27 $\pm$ 6,63	39,57 $\pm$ 7,08	0,65
Fibra (g/kg)	0,51 $\pm$ 0,22	0,52 $\pm$ 0,26	0,94

EF: estreñimiento funcional; DE: desviación estándar. *Se aplicó la prueba t.

en los pacientes con EF fue significativamente más baja que en los controles sanos, aunque esta estuvo dentro de los límites normales en cuanto al contenido alimentario de todos los pacientes. En los estudios en los que se evaluó el contenido alimentario y de fibra en la etiología y el tratamiento del EF, los resultados fueron variados. En un estudio previo, se informó que una mayor ingesta de fibra alimenticia tuvo una asociación significativa con cuatro o más evacuaciones intestinales a la semana.²⁰ En otro estudio que incluyó a niños con EF y un grupo de referencia, se analizó a ambos grupos mediante un registro alimentario de tres días. En ese estudio, se observó que los niños con estreñimiento consumían menor cantidad de fibra, proteínas, lípidos, hidratos de carbono y calorías a diario. Los autores de ese estudio advirtieron que la ingesta de fibra alimenticia por debajo de la recomendación mínima era un factor de riesgo para los niños con EF.²¹ En otro estudio, los datos sobre la alimentación revelaron que la ingesta diaria calórica y de hidratos de carbonos, la adecuación calórica y la cantidad de alimentos ingerida aumentaron durante el tratamiento del EF.⁷

Las pautas de la Sociedad Norteamericana de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátricas (*North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition*,

NASPGHAN)/ESPGHAN) indican que la evidencia no respalda el uso de fibra adicional por encima de la ingesta recomendada en el tratamiento del EF.^{11,22} No obstante, al menos en el mundo occidental, muchos niños tienen una dieta baja en fibra, lo que genera la recomendación de aumentar la ingesta de fibra a los valores normales recomendados. En nuestro estudio, también se determinó que la proporción de fibra en la dieta era baja en casi la mitad de los pacientes con EF y en la mitad del grupo de referencia. Sin embargo, en ningún momento, los datos indicaron que el estreñimiento hubiera empeorado con una dieta alta en fibra. En consecuencia, el consejo es que no se recomienda una dieta alta en fibra, aunque esto no significa que sea incorrecta.^{11,22}

En las pautas, también se menciona que la ingesta de líquidos por encima de lo recomendado no es beneficiosa para el tratamiento del estreñimiento.^{11,22} En nuestro estudio, no se evaluó la relación entre la ingesta diaria de líquidos y el EF. Sin embargo, no se halló una relación significativa entre el EF y la alimentación en cuanto al contenido alimentario y la ingesta de fibra. En las pautas, se recomiendan modificaciones en la dieta solo para garantizar una alimentación equilibrada y el consumo adecuado de líquidos y fibra.^{11,22} En un estudio, se demostró que solo una cantidad de grasa de

TABLA 3. Evaluación de las proporciones de proteínas, hidratos de carbono, grasa y fibra en el contenido de los alimentos de la ingesta diaria normal en los pacientes con estreñimiento funcional y en los controles en comparación con los intervalos normales

Contenido alimentario diario promedio ¹⁹	EF (n = 40) n (%)	Referencia (n = 40) n (%)	p***
Proteínas*			
<10 % (bajo)	-	1 (2,5)	0,31
10-30 % (normal)	40 (100)	39 (97,5)	
>30 % (alto)	-	-	
Hidratos de carbono*			
<45 % (bajo)	17 (42,5)	17 (42,5)	0,60
45-65 % (normal)	23 (57,5)	22 (55)	
>65 % (alto)	-	1 (2,5)	
Grasa*			
<25 % (bajo)	-	-	0,43
25-35 % (normal)	8 (20)	11 (27,5)	
>35 % (alto)	32 (80)	29 (72,5)	
Fibra**			
Insuficiente	19 (47,5)	18 (45)	0,95
Normal	7 (17,5)	8 (20)	
Alto	14 (35)	14 (35)	

*Porcentaje de proteínas, hidratos de carbono y grasa en la ingesta diaria promedio de nutrientes.

Se determinó que la cantidad de fibra que debe consumirse en una dieta normal era de 0,5 mg/kg/día. *Se usó la prueba de χ^2 . EF: estreñimiento funcional.

100 kcal tenía una correlación positiva con el EF.¹³ En un estudio en ratones, la alimentación con una dieta alta en grasa produjo disbacteriosis y motilidad colónica lenta.²³ Sin embargo, en los estudios en seres humanos, una dieta alta en grasa no estuvo asociada con un retraso del tránsito colónico, aunque se demostró que la obesidad se relacionó con el EF en los niños.^{24,25} En nuestro estudio, se observó una dieta alta en grasa en los niños con EF, pero se halló que el grupo de referencia también tenía una dieta alta en grasa. No obstante, la mayoría de los niños con EF tenían una estatura y un peso normales para la edad. En los estudios en los que se evaluaron el EF, las mediciones antropométricas y el apetito, se informaron distintos resultados. Aunque en algunos estudios se demostró una asociación entre el sobrepeso y la obesidad y una ingesta calórica alta; en otros, se observó un aumento del apetito y de la ingesta calórica después del tratamiento del estreñimiento.^{14,26} En un estudio en el que se evaluó a 2820 niños, no se notó una mayor prevalencia de obesidad o sobrepeso que de peso normal en los niños con EF (12,9 %, $p = 0,73$).¹⁴ En otros estudios, se informó que el 23 % de los niños con EF eran obesos y que el 21 % tenían obesidad mórbida, una prevalencia mayor que en la población normal.^{27,28} En un estudio que evaluó las mediciones antropométricas durante el tratamiento del EF, no se observaron cambios significativos en el puntaje Z del peso para la estatura, el peso para la edad ni la estatura para la edad. Sin embargo, se detectó un aumento significativo del perímetro mesobraquial y del grosor del pliegue del tríceps.⁷ Asimismo, en la bibliografía se ha demostrado que el estreñimiento crónico podría estar acompañado de anorexia o una reducción del apetito.^{7,29} En nuestro estudio, se reveló inapetencia en el 60 % de los pacientes con EF.

Este estudio presenta ciertas limitaciones. Se evaluó el contenido nutritivo de la dieta de los pacientes mediante la información provista por los familiares de los pacientes y con base en una lista de comidas de tres días. Por este motivo, puede suponerse que el contexto sociocultural de los padres podría afectar los resultados. No se evaluó la ingesta de líquidos porque no se deseaba que los padres la anotaran por separado. Se evaluaron las mediciones antropométricas de los pacientes según el peso y la estatura, pero no se evaluaron el perímetro mesobraquial ni el grosor del pliegue del tríceps.

CONCLUSIÓN

La relación entre el EF y la alimentación y su función en el tratamiento se han considerado temas controversiales en la bibliografía. En nuestro estudio, no se estableció una relación entre el EF y el contenido alimentario de grasa, hidratos de carbono y fibra. Se observó solamente una proporción baja de proteínas en los niños con EF. Los hallazgos antropométricos de la mayoría de los niños con EF estaban dentro de los intervalos normales. ■

Agradecimientos

Quisiéramos agradecer al asistente de investigación Busra Emir (Kâtip Çelebi Üniversitesi) por la evaluación estadística.

REFERENCIAS

- Morais MB, Maffei HV. Constipação intestinal. *J Pediatr (Rio J)*. 2000; 76(Suppl 2):S147-56.
- Benninga MA, Voskuil WP, Taminiau JA. Childhood constipation: is there new light in the tunnel? *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2004; 39(5):448-64.
- Tabbers MM, Boluyt N, Berger MY, Benninga MA. Clinical practice: diagnosis and treatment of functional constipation. *Eur J Pediatr*. 2011; 170(8):955-63.
- Ip KS, Lee WT, Chan JS, Young BW. A community-based study of the prevalence of constipation in young children and the role of dietary fibre. *Hong Kong Med J*. 2005; 11(6):431-6.
- Mugie SM, Benninga MA, Di Lorenzo C. Epidemiology of constipation in children and adults: a systematic review. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2011; 25(1):3-18.
- Morais MB, Vítolo MR, Aguirre AN, Fagundes-Neto U. Measurement of low dietary fiber intake as a risk factor for chronic constipation in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 1999; 29(2):132-5.
- Speridião PG, Tahan S, Fagundes-Neto U, Morais MB. Dietary fiber, energy intake and nutritional status during the treatment of children with chronic constipation. *Braz J Med Biol Res*. 2003; 36(6):753-9.
- Rajindrajith S, Devanarayana NM. Constipation in children: novel insight into epidemiology, pathophysiology and management. *J Neurogastroenterol Motil*. 2011; 17(1):35-47.
- Chao HC, Lai MW, Kong MS, Chen SY, et al. Cutoff volume of dietary fiber to ameliorate constipation in children. *J Pediatr*. 2008; 153(1):45-9.
- de Mello PP, Eifer DA, de Mello ED. Use of fibers in childhood constipation treatment: systematic review with meta-analysis. *J Pediatr (Rio J)*. 2018; 94(5):460-70.
- Hyams JS, Di Lorenzo C, Saps M, Shulman RJ, et al. Functional Disorders: Children and Adolescents. *Gastroenterology*. 2016:S0016-5085(16)00181-5.
- Maffei HV, Vicentini AP. Prospective evaluation of dietary treatment in childhood constipation: high dietary fiber and wheat bran intake are associated with constipation amelioration. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2011; 52(1):55-9.
- Fujitani A, Sogo T, Inui A, Kawakubo K. Prevalence of Functional Constipation and Relationship with Dietary Habits in 3- to 8-Year-Old Children in Japan. *Gastroenterol Res Pract*. 2018; 2018:3108021.
- Koppen IJ, Velasco-Benítez CA, Benninga MA, Di Lorenzo C, Saps M. Is There an Association between Functional

- Constipation and Excessive Bodyweight in Children? *J Pediatr*. 2016; 171:178-82.e1.
15. Neyzi O, Bundak R, Gökçay G, Günöz H, et al. Reference Values for Weight, Height, Head Circumference and Body Mass Index in Turkish Children. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2015; 7(4):280-93.
16. WHO Multicentre Growth Reference Study Group. WHO Child Growth Standards based on length/height, weight and age. *Acta Paediatr Suppl*. 2006; 450:76-85.
17. Waterlow JC. Classification and definition of protein-calorie malnutrition. *Br Med J*. 1972; 3(5826):566-9.
18. Williams CL, Bollella M, Wynder EL. A new recommendation for dietary fiber in childhood. *Pediatrics*. 1995; 96(5 Pt 2):985-8.
19. Gidding SS, Dennison BA, Birch LL, Daniels SR, et al. Dietary recommendations for children and adolescents: a guide for practitioners. *Pediatrics*. 2006; 117(2):544-59.
20. Asakura K, Masayasu S, Sasaki S. Dietary intake, physical activity, and time management are associated with constipation in preschool children in Japan. *Asia Pac J Clin Nutr*. 2017; 26(1):118-29.
21. Gomes RC, Maranhão HS, Pedrosa Lde F, Morais MB. Consumo de fibra alimentar e de macronutrientes por crianças com constipação crônica funcional. *Arq Gastroenterol*. 2003; 40(3):181-7.
22. Tabbers MM, Di Lorenzo C, Berger MY, Faure C, et al. Evaluation and treatment of functional constipation in infants and children: evidence-based recommendations from ESPGHAN and NASPGHAN. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2014; 58(2):258-74.
23. Anitha M, Reichardt F, Tabatabavakili S, Nezami BG, et al. Intestinal dysbiosis contributes to the delayed gastrointestinal transit in high-fat diet fed mice. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol*. 2016; 2(3):328-39.
24. Cummings JH, Wiggins HS, Jenkins DJ, Houston H, et al. Influence of diets high and low in animal fat on bowel habit, gastrointestinal transit time, fecal microflora, bile acid, and fat excretion. *J Clin Invest*. 1978; 61(4):953-63.
25. Phatak UP, Pashankar DS. Prevalence of functional gastrointestinal disorders in obese and overweight children. *Int J Obes (Lond)*. 2014; 38(10):1324-7.
26. Koppen IJ, Kuizenga-Wessel S, Saps M, Di Lorenzo C, et al. Functional Defecation Disorders and Excessive Body Weight: A Systematic Review. *Pediatrics*. 2016; 138:e20161417.
27. vd Baan-Slootweg OH, Liem O, Bakkali N, van Aalderen WM, et al. Constipation and colonic transit times in children with morbid obesity. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2011; 52(4):442-5.
28. Fishman L, Lenders C, Fortunato C, Noonan C, Nurko S. Increased prevalence of constipation and fecal soiling in a population of obese children. *J Pediatr*. 2004; 145(2):253-4.
29. Keuzenkamp-Jansen CW, Fijnvandraat CJ, Kneepkens CM, Douwes AC. Diagnostic dilemmas and results of treatment for chronic constipation. *Arch Dis Child*. 1996; 75(1):36-41.

ANEXO
DIARIO DE ALIMENTACIÓN DE TRES DÍAS
 (Formulario de consumo de alimentos)

Nombre y Apellido:

Edad:

Estatura:

Peso:

Puntos importantes:

1. Al completar el formulario de consumo de alimentos, escriba los días y las comidas por separado.
2. Anote los nutrientes de forma precisa y correcta.
 Por ejemplo:
 El tipo de sopa (sopa de tarhana, sopa de fideos, etc.).
 Las carnes deben describirse como albóndigas a la turca, pollo grillado, etc.
 Las verduras deben describirse como guisantes, puerro, etc.
3. Anote los principales ingredientes de la comida.
 Por ejemplo:
 Sándwich = 1 porción de queso sin sal del tamaño de una caja de cerillos + medio tomate + 2 rodajas finas de pan blanco sin sal.
 Pimientos rellenos, 2 porciones = carne molida y arroz.
 Masa = un cuarto de pastel de masa filo, 4 cucharadas de cuajada y 1 cucharada de perejil.
4. Es importante anotar la cantidad correcta de alimentos.
 Cantidad, cucharada, cucharadita, cucharón, 1 taza de té, 1 taza, tamaño grande, mitad, rodajas finas, etc. Especifique el tamaño.
5. Anote el tipo de pan que consume.
 Por ejemplo:
 Blanco, con sal; blanco, sin sal; integral; etc.
6. Indique si consume comidas con o sin sal.
7. Anote la cantidad de azúcar que agrega al té.

DÍA 1	NUTRIENTE	CANTIDAD-TAMAÑO
DESAYUNO		
BOCADILLO		
ALMUERZO		
BOCADILLO		
CENA		
BOCADILLO		

DÍA 2	NUTRIENTE	CANTIDAD-TAMAÑO
DESAYUNO		
BOCADILLO		
ALMUERZO		
BOCADILLO		
CENA		
BOCADILLO		

DÍA 3	NUTRIENTE	CANTIDAD-TAMAÑO
DESAYUNO		
BOCADILLO		
ALMUERZO		
BOCADILLO		
CENA		
BOCADILLO		

Dietary properties and anthropometric findings of children with functional constipation: a cross-sectional study

Yeliz Çağan Appak, M.D.^a, Miray Karakoyun, M.D.^a, Nutritionist Tugce Koru^b and Ass. Prof. Maşallah Baran.^c

ABSTRACT

Introduction. Functional constipation (FC) is a common problem in childhood. This study intended to investigate the dietary properties and anthropometric findings of children with FC. **Population and methods.** Patients with FC were defined according to the Rome IV diagnostic criteria. The control group included children who were not diagnosed with FC or any other organic disease. The children who admitted to pediatric gastroenterology outpatient clinic between September 2017-March 2018 were included. Anthropometric measurements of weight, height, and body mass index were recorded. Body mass index z-scores were used to identify for overweight and obese children. Malnutrition was defined according to Waterlow criteria. The three-day nutritional diaries of both FC patients and control subjects were assessed and the daily average of calorie, fiber, carbohydrate, protein and fat intake were calculated by the same nutritionist.

Results. Fourty patients with FC and fourty healthy control were included. Twenty-four patients with FC were in the normal height and weight ranges. There was no significant difference in the average daily calorie, carbohydrate, fat and fiber intake between the FC and control groups. Although protein ratios (%) in the diet were found to be significantly lower in children with FC, the amount of protein that taken daily was found to be within normal limits in both groups. **Conclusion.** Most children with FC were in the normal range for height and weight. There was no significant relationship between FC and carbohydrate, fat and fiber content in the diet, only low protein ratios were found in FC.

Key words: constipation, proteins, fats, dietary fiber, anthropometry.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2019.eng.e224>

To cite: Çağan Appak Y, Karakoyun M, Koru T, Baran M. Dietary properties and anthropometric findings of children with functional constipation: a cross-sectional study. *Arch Argent Pediatr* 2019; 117(3):e224-e231.

- a. Department of Pediatric Gastroenterology, Tepecik Training and Research Hospital, İzmir, Turkey.
- b. Department of Nutrition and Dietetics, SBU Tepecik Training and Research Hospital, İzmir, Turkey.
- c. Department of Pediatric Gastroenterology, Tepecik Training and Research Hospital, İzmir Katip Celebi University School of Medicine, İzmir, Turkey.

E-mail address:
Yeliz Çağan Appak, M.D.:
yelizcagan@yahoo.com

Funding:
None.

Conflict of interest:
None.

Received: 8-25-2018
Accepted: 12-18-2018

INTRODUCTION

Constipation is the main issue that patients present with in 3-5 % of pediatric clinics and in 25 % of pediatric gastroenterology clinics.^{1,2} The prevalence ranges of functional constipation (FC) is reported from 3 % to 29.6 %.^{3,4} This wide range in reported prevalence may be due to the use of different criteria to determine the presence of FC and could also result from cultural influences.⁵ The pathophysiology of constipation in children is not completely understood. Multiple factors are probably involved in the development of constipation, including genetic factors, intestinal motility disorders, fecal retention behavior and dietary habits.^{6,7} A low dietary fiber intake has been considered a risk factor for the development of FC and an increase in fiber consumption is an important part of treatment of FC in some studies.^{8,9} However, there is still no clear evidence to support the routine use of fiber supplements or other nutritional recommendations in the diet of FC patients as part of treatment.^{9,10} A normal fiber and fluid intake and balanced diet are recommended for FC children in the last European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN) guideline but additional nutritional recommendations are not provided.¹¹ In the literature, studies have reported various results after evaluating energy and dietary fiber intake and nutritional properties and relationships between FC, anthropometric measurements and appetite.^{6,7,10,12-14} Thus, the objective of this study was to determine calorie intake, dietary properties

(fiber, carbohydrate, protein, fat content), anthropometric findings in FC children and the relationship between FC and these findings.

POPULATION AND METHODS

Functional constipation patients and healthy controls without FC who admitted to pediatric gastroenterology outpatient clinic between September 2017- March 2018, were included. Functional constipation patients were defined according to the Rome IV diagnostic criteria (Minimum 1-maximum 16 year-old).¹¹ Patients who had constipation due to organic causes were not included in the study. The control group included children who were not diagnosed with FC or any other organic disease. The healthy controls were within normal limits of weight and height according to age. The healthy controls were matched with FC patients by age and gender. Patients' clinical and demographic data were determined. The children's clothes were removed and the weight was measured with the child standing on an electronic scale; height was measured using an adjustable stadiometer with the same devices. Anthropometric measurements of weight, height and body mass index (BMI) were obtained. Established reference values for Turkish children were used to calculate z-scores for weight, height and BMI.¹⁵ Obese and overweight patients were diagnosed according to World Health Organization criteria.¹⁶ Patients with BMI z-scores between +1 and +2 were considered overweight; those with scores above +2 were considered obese. Malnutrition was defined according to Waterlow criteria.¹⁷

Patients and controls were given a form for a three-day nutritional diary (see *Annex*). A brief training was given to the family about how to write nutritional contents with amounts. The parents wrote the food that their children ate for three days with the contents and amounts.

The three-day nutritional diaries of FC patients and healthy controls were assessed by the same nutritionist. The daily average calorie, carbohydrate, protein, fat and fiber contents were calculated by the same nutritionist using the Nutrient Data Base (BeBiS) program (BeBiS software program; Bebispro for Windows, Stuttgart, Germany; Turkish Version). Only the parents who could write three-day nutritional diaries correctly were included. Breastfed children were not included in the study because of the difficulty of assessing the amount and content in the breast milk. The daily requirement of fiber for FC patients and controls was calculated to be 0.5 g/kg/day.¹⁸ Additionally, the amounts of protein, carbohydrate, fat and fiber that the patients ingested daily were compared to the normal amounts that should be consumed in the diet.¹⁹ To determine the sample size, a priori power analysis was performed with the GPower3.1 package program. When the type I error is 0.05 and the Type II error is 0.20, the study is planned to include at least a total of 70 individuals. We found that at least 35 individuals per group should be included in the study when the sample allocation rate is 1:1. Written informed consent was obtained from parents and patients who participated in this study. This study was performed in accordance with the Declaration of Helsinki for Human Research. Ethics committee approval was received from the Ethical Committee of SBU Tepecik Training and Research Hospital (17.08.2017/19).

Statistical analysis

Quantitative variables were expressed as the mean and standard deviation, while the categorical variables were expressed as numbers and percentages. The data conforming to a normal distribution was evaluated using the Student's t-test. A chi-squared test was used for

TABLE 1. Demographic and anthropometric findings of the patients with functional constipation and controls

	FC (n = 40)	Control (n = 40)	p
Age (mean years $\pm$ SD)	7.93 $\pm$ 4.46	8.13 $\pm$ 4.5	0.84
Gender			
Girls (n, %)	21 (52.5 %)	21(52.5 %)	1.0
Boys (n, %)	19 (47.5 %)	19 (47.5 %)	
Body mass index z-scores (mean $\pm$ SD)	-0.37 $\pm$ 1.34	0.04 $\pm$ 0.77	0.87
Weight/age	101.4 $\pm$ 26.7	103 $\pm$ 11.8	0.74
Height/age	99.9 $\pm$ 4.5	100.9 $\pm$ 3.7	0.27
Weight/height	99.7 $\pm$ 18	100.3 $\pm$ 7.4	0.86

FC = functional constipation; SD = standard deviation.

the comparison of categorical variables. All of the statistical tests were performed with the Statistical Package for the Social Sciences version 18.0 (SPSS, Inc., Chicago, IL, USA). A *p*-value of less than 0.05 was considered to be statistically significant.

RESULTS

Eighty children (40 with FC patients and 40 healthy control subjects) were selected for study. Demographic and anthropometric findings of the patients and controls are shown in *Table 1*. The average onset age of constipation was 4.45 ± 4.2 years. The average duration of constipation was measured to be 41.9 ± 46.9 months, and average stool frequency was detected at 2.7 ± 1.4 per week. Painful defecation (87.5 %), history of large diameter stool (85 %), abdominal pain (77.5 %) and abdominal distension (65 %) were the most

common complaints among FC patients. A family history of constipation was found in 47.5 % of FC patients.

Among the FC patients, three were obese and one was overweight. Loss of appetite was noted in 24 (60 %) of FC patients. Malnutrition was found in 12 (30 %) of these patients, acute malnutrition in 9 patients, chronic malnutrition in 1 patient, and acute on chronic malnutrition in 2 patients. Twenty-four (60 %) patients with FC were within the normal height and weight ranges according to their age.

There was no significant difference in the average daily calorie (kcal), carbohydrate, protein, fat and fiber intake between the FC and control groups (*Table 2*). Protein ratios in the diet (%) were found to be significantly lower for FC patients. ($p = 0.016$) (*Table 2*). However, when the amount of protein that the patients ingested daily was

TABLE 2. Average daily calorie, carbohydrate, fat and fiber intake of functional constipation and control patients

Average daily intake	FC (n = 40) Mean $\pm$ SD	Control (n = 40) Mean $\pm$ SD	<i>p</i> *
Calorie (kcal / kg)	59.29 $\pm$ 28.69	60.49 $\pm$ 31.37	0.85
Carbohydrate (g / kg)	6.54 $\pm$ 3.17	6.52 $\pm$ 3.65	0.98
Carbohydrate (% / day)	45.72 $\pm$ 7.40	45.27 $\pm$ 9.23	0.81
Protein (g / kg)	1.99 $\pm$ 1.07	2.17 $\pm$ 1.11	0.46
Protein (% / day)	13.62 $\pm$ 2.22	15.37 $\pm$ 3.90	0.016
Fat (g / kg)	2.59 $\pm$ 1.39	2.50 $\pm$ 1.34	0.76
Fat (% / day)	40.27 $\pm$ 6.63	39.57 $\pm$ 7.08	0.65
Fiber (g / kg)	0.51 $\pm$ 0.22	0.52 $\pm$ 0.26	0.94

FC = functional constipation; SD = standard deviation. *T-test was applied.

TABLE 3. Assessment of protein, carbohydrate, fat and fiber ratios in normal daily food content of functional constipation and control patients compared to normal ranges

Daily average dietary content ¹⁹	FC (n = 40) n (%)	Control (n = 40) n (%)	<i>p</i> ***
Protein*			
< 10 % (low)	-	1 (2.5)	0.31
10-30 % (normal)	40 (100)	39 (97.5)	
> 30 % (high)	-	-	
Carbohydrate *			
< 45 % (low)	17 (42.5)	17 (42.5)	0.60
45-65 % (normal)	23 (57.5)	22 (55)	
> 65 % (high)	-	1 (2.5)	
Fat*			
< 25 % (low)	-	-	0.43
25-35 % (normal)	8 (20)	11 (27.5)	
> 35 % (high)	32 (80)	29 (72.5)	
Fiber**			
Insufficient	19 (47.5)	18 (45)	0.95
Normal	7 (17.5)	8 (20)	
High	14 (35)	14 (35)	

*Percentage of protein, carbohydrate and fat in average daily nutrient intake; **The amount of fiber that should be consumed in a normal diet was determined to be 0.5 g / kg / day; ***Chi-squared test was used; FC: functional constipation.

compared to the amount of protein that should be ingested in a normal diet, it was observed that the protein ratio in the nutritional content of all patients was within the normal limits and there was no significant difference compared to the control group ($p = 0.31$) (Table 3). There was also no significant difference in the carbohydrate and fat ratios of the FC patients compared to the control group. When the amounts of fiber they received were evaluated according to the amount of fiber that should need to take, it was seen that there was no significant difference between FC patients and controls (Table 2). Fat content of the diets were high in the patient and control group.

DISCUSSION

In this study, we did not find a significant difference between the healthy controls and FC patients in their average daily calorie, carbohydrate, fat and fiber intake. We found that protein ratios in FC patients were significantly lower than the healthy controls, although protein ratios in nutritional content of all patients were within normal limits. Different results have been reported in studies in which fiber and nutritional content are assessed in FC etiology and treatment. One previous study reported that increased dietary fiber intake was significantly associated with four or more bowel movements per week.²⁰ In another study that included children with FC and a control group, both groups were investigated using a three-day dietary record. This study showed that constipated children consumed less fiber, protein, lipid, carbohydrate and calorie on a daily basis. The authors of this study warned that the intake of dietary fiber below the minimum recommendation is a risk factor for children with FC.²¹ In another study, dietary data revealed that the daily intake of energy and carbohydrates, caloric adequacy and the quantity of food ingested were increased during FC treatment.⁷

The NASPGHAN/ESPGHAN guidelines state that evidence does not support the use of extra fiber above the recommended intake in the treatment of FC.^{11,22} However, at least in the Western world, many children do experience a low fiber intake, resulting in a recommendation to increase the fiber intake up to the normal recommended level. In our study, it was also determined that the proportion of fiber in the diet of about half of the FC patients and half of the control group was low. However, data have never suggested that constipation worsened with

a high-fiber diet. Consequently, the advice to consume a high-fiber diet should be considered as not recommended, but this does not mean that it is wrong.^{11,22}

The guidelines also mention that fluid intake above the recommended guidelines was not shown to be beneficial in the treatment of constipation.^{11,22} In our study, we did not evaluate the relationship between daily amount of fluid intake and FC. However, we did not find any significant relationship between FC and nutrition in terms of dietary content and fiber intake. The guidelines recommend that dietary modifications should only be used to ensure a balanced diet and so that a sufficient amount of fiber and fluids are consumed.^{11,22} One study revealed that only fat per 100 kcal positively correlated with FC.¹³ In one study that used mice as subjects, feeding mice a high-fat diet resulted in intestinal dysbiosis and delayed colonic motility.²³ However, in human studies, a high fat diet was not associated with retardation of colonic transit, although it has been shown that obesity was related to FC in children.^{24,25} In our study, a high-fat diet was observed in children with FC, but the control group was also found to have a high-fat diet. Nevertheless, most children with FC were detected to have normal height and weight ranges in terms of age. Different results have been reported in studies in which FC, anthropometric values and appetite were evaluated. While some studies have shown association with overweight and obesity and high caloric intake, some studies have shown increased appetite and calorie intake after constipation therapy.^{14,26} In a study in which 2820 children were assessed, children who were obese or overweight were not any more prevalent than FC children with normal weight (12.9 %, $P = 0.73$).¹⁴ Other studies have reported that 23 % of children with FC were determined to be obese and 21% of children with FC were considered to be morbidly obese, which is higher than in the normal population.^{27,28} In a study evaluating anthropometric measurements during FC treatment, it was revealed that there was not any significant change in z-score for weight for height, weight for age or height for age. Nevertheless, a significant increase was detected in mid-arm circumference and triceps skinfold thickness.⁷ Additionally, the literature has shown that chronic constipation may be accompanied by anorexia or a reduction in appetite.^{7,29} Our study revealed that loss of appetite occurred in 60 % of FC patients.

This study has some limitations. The nutritional content of patients' diets was evaluated using the information provided by the patients' families and based on the three-day diet list. For this reason, it can be assumed that the sociocultural status of the parents can affect the results. Fluid uptake was not assessed because it is not desired that be separately written by the parents. Patients were assessed for their anthropometric measurements over the weight and length, and measurements such as mid-arm circumference and triceps skinfold thickness were not evaluated.

CONCLUSION

The relationship between FC and nutrition and its role in treatment is controversial in the literature. In our study, the relationship between FC and fat, carbohydrate, and fiber content in the diet was not determined. Only low protein ratios in the diet were found in children with FC. Anthropometric findings of most children with FC were found to be in the normal ranges. ■

Acknowledgements

We would like to thank Research Assistant Busra Emir (Katip Celebi University) for statistical evaluation.

REFERENCES

- Morais MB, Maffei HV. Constipação intestinal. *J Pediatr (Rio J)*. 2000; 76 (Suppl 2):S147-56.
- Benninga MA, Voskuijl WP, Taminiau JA. Childhood constipation: is there new light in the tunnel? *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2004; 39(5):448-64.
- Tabbers MM, Boluyt N, Berger MY, Benninga MA. Clinical practice: diagnosis and treatment of functional constipation. *Eur J Pediatr*. 2011; 170(8):955-63.
- Ip KS, Lee WT, Chan JS, Young BW. A community-based study of the prevalence of constipation in young children and the role of dietary fibre. *Hong Kong Med J*. 2005; 11(6):431-6.
- Mugie SM, Benninga MA, Di Lorenzo C. Epidemiology of constipation in children and adults: a systematic review. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2011; 25(1):3-18.
- Morais MB, Vítolo MR, Aguirre AN, Fagundes-Neto U. Measurement of low dietary fiber intake as a risk factor for chronic constipation in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 1999; 29(2):132-5.
- Speridião PG, Tahan S, Fagundes-Neto U, Morais MB. Dietary fiber, energy intake and nutritional status during the treatment of children with chronic constipation. *Braz J Med Biol Res*. 2003; 36(6):753-9.
- Rajindrajith S, Devanarayana NM. Constipation in children: novel insight into epidemiology, pathophysiology and management. *J Neurogastroenterol Motil*. 2011; 17(1):35-47.
- Chao HC, Lai MW, Kong MS, Chen SY, et al. Cutoff volume of dietary fiber to ameliorate constipation in children. *J Pediatr*. 2008; 153(1):45-9.
- de Mello PP, Eifer DA, de Mello ED. Use of fibers in childhood constipation treatment: systematic review with meta-analysis. *J Pediatr (Rio J)*. 2018; 94(5):460-70.
- Hyams JS, Di Lorenzo C, Saps M, Shulman RJ, et al. Functional Disorders: Children and Adolescents. *Gastroenterology*. 2016:S0016-5085(16)00181-5.
- Maffei HV, Vicentini AP. Prospective evaluation of dietary treatment in childhood constipation: high dietary fiber and wheat bran intake are associated with constipation amelioration. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2011; 52(1):55-9.
- Fujitani A, Sogo T, Inui A, Kawakubo K. Prevalence of Functional Constipation and Relationship with Dietary Habits in 3- to 8-Year-Old Children in Japan. *Gastroenterol Res Pract*. 2018; 2018:3108021.
- Koppen IJ, Velasco-Benítez CA, Benninga MA, Di Lorenzo C, Saps M. Is There an Association between Functional Constipation and Excessive Bodyweight in Children? *J Pediatr*. 2016; 171:178-82.e1.
- Neyzi O, Bundak R, Gökçay G, Günöz H, et al. Reference Values for Weight, Height, Head Circumference and Body Mass Index in Turkish Children. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2015; 7(4):280-93.
- WHO Multicentre Growth Reference Study Group. WHO Child Growth Standards based on length/height, weight and age. *Acta Paediatr Suppl*. 2006; 450:76-85.
- Waterlow JC. Classification and definition of protein-calorie malnutrition. *Br Med J*. 1972; 3(5826):566-9.
- Williams CL, Bollella M, Wynder EL. A new recommendation for dietary fiber in childhood. *Pediatrics*. 1995; 96(5 Pt 2):985-8.
- Gidding SS, Dennison BA, Birch LL, Daniels SR, et al. Dietary recommendations for children and adolescents: a guide for practitioners. *Pediatrics*. 2006; 117(2):544-59.
- Asakura K, Masayasu S, Sasaki S. Dietary intake, physical activity, and time management are associated with constipation in preschool children in Japan. *Asia Pac J Clin Nutr*. 2017; 26(1):118-29.
- Gomes RC, Maranhão HS, Pedrosa Lde F, Morais MB. Consumo de fibra alimentar e de macronutrientes por crianças com constipação crônica funcional. *Arq Gastroenterol*. 2003; 40(3):181-7.
- Tabbers MM, Di Lorenzo C, Berger MY, Faure C, et al. Evaluation and treatment of functional constipation in infants and children: evidence-based recommendations from ESPGHAN and NASPGHAN. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2014; 58(2):258-74.
- Anitha M, Reichardt F, Tabatabavakili S, Nezami BG, et al. Intestinal dysbiosis contributes to the delayed gastrointestinal transit in high-fat diet fed mice. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol*. 2016; 2(3):328-39.
- Cummings JH, Wiggins HS, Jenkins DJ, Houston H, et al. Influence of diets high and low in animal fat on bowel habit, gastrointestinal transit time, fecal microflora, bile acid, and fat excretion. *J Clin Invest*. 1978; 61(4):953-63.
- Phatak UP, Pashankar DS. Prevalence of functional gastrointestinal disorders in obese and overweight children. *Int J Obes (Lond)*. 2014; 38(10):1324-7.
- Koppen IJ, Kuizenga-Wessel S, Saps M, Di Lorenzo C, et al. Functional Defecation Disorders and Excessive Body Weight: A Systematic Review. *Pediatrics*. 2016; 138:e20161417.
- vd Baan-Slootweg OH, Liem O, Bekkali N, van Aalderen WM, et al. Constipation and colonic transit times in children with morbid obesity. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2011; 52(4):442-5.
- Fishman L, Lenders C, Fortunato C, Noonan C, Nurko S. Increased prevalence of constipation and fecal soiling in a population of obese children. *J Pediatr*. 2004; 145(2):253-4.
- Keuzenkamp-Jansen CW, Fijnvandraat CJ, Kneepkens CM, Douwes AC. Diagnostic dilemmas and results of treatment for chronic constipation. *Arch Dis Child*. 1996; 75(1):36-41.

ANNEX

THREE-DAY NUTRITIONAL DIARY (FOOD CONSUMPTION FORM)

NAME-SURNAME:

AGE:

LENGTH:

WEIGHT:

IMPORTANT TOPICS:

1. When filling out the food consumption form, write down the days and meals separately.

2. Write the nutrients correctly and exactly.

For example:

The type of soup (tarhana soup, noodle soup.. etc.)

Meat meals should write like as Izmir meatballs, chicken grilled

Vegetables meals should write like as peas or leeks..etc

3. Write down the main ingredients in the food.

For example:

Sandwich = 1 matchbox of salt-free cheese + half tomato + 2 thin slices of white salt-free bread

Pepper stuffing 2 pieces = ground beef and rice

Pastry = Quarter filo pastry, 4 tablespoons of curd and 1 tablespoon of parsley

4. It is important to write the correct amount of food.

Quantity, tablespoon, teaspoon, scoop, 1 tea cup, 1 cup, large size, half, thin slices, etc.
Please specify the size.

5. Please write the type of bread you consume.

For example:

White, salty bread; white, salt-free bread; wholemeal bread, etc.

6. Please indicate whether your meals are salted or salt-free.

7. Write the amount of sugar used in tea.

1.DAY	NUTRIENT	QUANTITY-SIZE
BREAKFAST		
SNACK		
MIDDAY		
SNACK		
DINNER		
SNACK		
2.DAY	NUTRIENT	QUANTITY-SIZE
BREAKFAST		
SNACK		
MIDDAY		
SNACK		
DINNER		
SNACK		

3.DAY	NUTRIENT	QUANTITY-SIZE
BREAKFAST		
SNACK		
MIDDAY		
SNACK		
DINNER		
SNACK		

Prevalencia e incidencia de discapacidad a partir del Certificado Único de Discapacidad en un hospital universitario del Área Metropolitana de Buenos Aires

Prevalence and incidence of disability based on the Unique Certificate of Disability at a teaching hospital in the Metropolitan Area of Buenos Aires

Dra. Celeste Puga^a, Dra. Vanina Pagotto^b, Dr. Diego Giunta^b, Dra. Jimena Vicens^b, Dra. Mariana Leist^a, Dr. Esteban Vaucheret Paz^a, Dra. Lucila Hornstein^c, Dr. Leonardo Garfi^c y Dr. Guillermo Agosta^a

RESUMEN

La discapacidad es un problema de salud pública que afecta las oportunidades de desarrollo integral del individuo. El objetivo del trabajo fue estimar la prevalencia e incidencia anual y de las categorías diagnósticas asociadas a discapacidad total y por grupos etarios a partir de la tramitación del Certificado Único de Discapacidad.

Estudio analítico de una cohorte de niños/as de 0 a 18 años perteneciente a un hospital universitario del Área Metropolitana de Buenos Aires, entre enero de 2010 y diciembre de 2017.

Sobre un total de 22750 afiliados activos, 726 pacientes tramitaron el Certificado Único de Discapacidad; la prevalencia fue del 3,2 % (IC 95 %: 2,9-3,4). La incidencia acumulada anual aumentó desde 2012 (0,22 %; IC 95 %: 0,1-0,19) hasta 2017 (0,59 %; IC 95 %: 0,5-0,7). Las discapacidades mentales constituyeron el 80 % (n = 576).

En este estudio se observó un aumento de la incidencia de discapacidad y de la categoría de discapacidad mental.

Palabras clave: personas con discapacidad, epidemiología, trastorno del espectro autista, discapacidad intelectual, pediatría.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2019.183>

Texto completo en inglés:

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2019.eng.183>

Cómo citar: Puga C, Pagotto V, Giunta D, Vicens J, et al. Prevalencia e incidencia de discapacidad a partir del Certificado Único de Discapacidad en un hospital universitario del Área Metropolitana de Buenos Aires. Arch Argent Pediatr 2019;117(3):183-187.

INTRODUCCIÓN

Según el “Informe Mundial sobre la Discapacidad”, 95 millones de niños en todo el mundo presentan alguna discapacidad, de los cuales 13 millones (el 0,7 %) tienen una discapacidad grave.¹ En nuestro país, la Encuesta Nacional de Personas con Discapacidad (ENDI) de 2003 estimó que el 7 % de los habitantes del país vivía con alguna discapacidad, de los cuales 254 497 eran niños/as menores de 15 años (el 4 %).^{2,3}

La *Clasificación Internacional del Funcionamiento, de la Discapacidad y de la Salud* (CIF) define la *discapacidad* como un término genérico que abarca deficiencias, limitaciones de la actividad y restricciones a la participación.⁴ Se entiende por *discapacidad* la interacción entre las personas que padecen alguna enfermedad (por ejemplo, parálisis cerebral, síndrome de Down y depresión) y factores personales y ambientales (por ejemplo, actitudes negativas, transporte y edificios públicos inaccesibles y un apoyo social limitado).

Si bien las investigaciones sobre discapacidad utilizan el marco conceptual de la CIF, existen diferencias en los datos relacionados con la prevalencia, con el tipo de preguntas que se utilizan, con su orden y con el marco muestral usado.^{1,5}

En nuestro país, las personas con discapacidad se encuentran en condiciones de solicitar de manera voluntaria el Certificado Único de Discapacidad (CUD).⁶

El objetivo del estudio fue estimar la prevalencia e incidencia anual y de las categorías diagnósticas asociadas a discapacidad total y por grupos etarios a partir de la tramitación del CUD y del requerimiento de apoyos.

MÉTODOS

Diseño: Estudio analítico, observacional, de una cohorte de niños/as de 0 a 18 años a partir de

a. Departamento de Pediatría, Servicio de Neurología del Hospital Italiano de Buenos Aires.

b. Departamento de Investigación, Hospital Italiano de Buenos Aires.

c. Gerencia de Plan de Salud del Hospital Italiano de Buenos Aires.

Correspondencia:

Dra. Celeste Puga: celeste.puga@hospitalitaliano.org.ar

Financiamiento: Ninguno.

Conflicto de intereses: Ninguno que declarar.

Recibido: 12-6-2018

Aceptado: 5-12-2018

registros médicos electrónicos del Plan de Salud del Hospital Italiano de Buenos Aires (PS-HIBA), desde enero de 2010 a diciembre de 2017.

Población: Se incluyeron los menores que presentaban CUD o discapacidad con necesidad de soportes, entendidos como los recursos terapéuticos, dispositivos de asistencia o estrategias utilizadas para que las personas con discapacidad desarrollaran su máxima potencialidad en entornos comunitarios. Se clasificaron los pacientes en 4 grupos etarios (0-4 años, 5-9 años, 10-14 años, 15-18 años).

Los diagnósticos fueron agrupados en 4 categorías. Estas eran similares a las utilizadas en los censos y a la clasificación utilizada en el CUD, que utilizaba diagnósticos de acuerdo con el *Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales (DSM IV)* y con el *Manual para la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE 10)*: mental (incluyó a niños con trastorno del espectro autista –TEA–, discapacidad intelectual, retraso global del desarrollo, trastorno del aprendizaje, trastorno del lenguaje y trastornos del comportamiento), motora (parálisis cerebral, enfermedades neuromusculares, enfermedades del tubo neural), sensorial (hipoacusia y ceguera)

y visceral (cardiopatías, enfermedad fibroquística del páncreas, síndrome de intestino corto).

Análisis estadístico

La prevalencia de período (2010-2017) total y por grupo etario se calculó utilizando la prevalencia ponderada anual de afiliados activos menores de 18 años, considerando la edad a mitad del período en estudio. La incidencia acumulada anual de discapacidad total y por grupo etario se calculó considerando como denominador el total de afiliados activos menores de 18 años a la mitad de cada año. Se estimaron los intervalos de confianza (IC) del 95 % para las incidencias y las prevalencias. Las variables continuas se expresaron como medianas con su respectivo rango intercuartilo (RIC) del 25-75 %. Las proporciones fueron expresadas como frecuencias absolutas y relativas. El protocolo fue aprobado por el Comité de Ética de Protocolos de Investigación del HIBA.

RESULTADOS

En el período de estudio, 726 pacientes menores de 18 años, sobre un total de 22 750 afiliados activos al PS-HIBA, tramitaron

FIGURA 1. Incidencia acumulada global anual de discapacidad cada 100 afiliados con su intervalo de confianza del 95 %

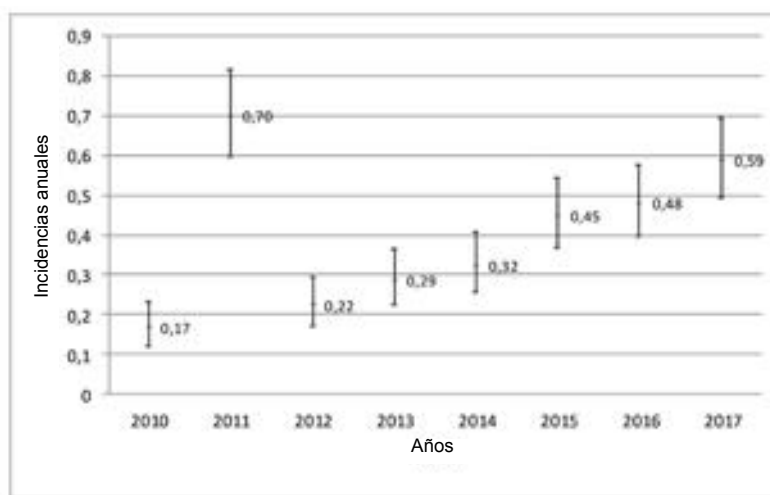


TABLA 1. Incidencia acumulada anual de discapacidad por grupo etario cada 100 afiliados con intervalo de confianza del 95 %

Grupo etario	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017
0-4 años	0	0	0	0,1 (0,06-0,2)	0,06 (0,02-0,2)	0,4 (0,3-0,7)	0,6 (0,5-0,9)	0,9 (0,7-1,1)
5-9 años	0,09 (0,04-0,2)	0,3 (0,2-0,5)	0,4 (0,2-0,5)	0,4 (0,28-0,6)	0,6 (0,5-0,9)	0,5 (0,4-0,8)	0,6 (0,5-0,9)	0,9 (0,7-1,1)
10-14 años	0,4 (0,25-0,59)	1,5 (1,3-2)	0,3 (0,2-0,5)	0,4 (0,3-0,6)	0,3 (0,2-0,6)	0,5 (0,4-0,7)	0,3 (0,2-0,5)	0,2 (0,1-0,3)
15-18 años	0,3 (0,17-0,58)	1,5 (1,14-2)	0,2 (0,1-0,5)	0,08 (0,03-0,2)	0,1 (0,06-0,34)	0,1 (0,04-0,3)	0,1 (0,07-0,3)	0,2 (0,1-0,5)

el CUD o requirieron algún soporte terapéutico, que resultó en una prevalencia de período del 3,2 % (IC 95 %: 2,9-3,4 %). La mediana de edad de los pacientes fue 9 años (RIC: 5-12); el 65 % fueron varones (n = 478). El 68 % de los pacientes (n = 496) pertenecían al grupo de 5 a 14 años. El 91 % (n = 662) contaba con CUD, mientras que el 9 % (n = 64) restante recibía algún tipo de soporte terapéutico sin la tramitación de dicho certificado.

En el grupo etario comprendido entre 0 y 4 años, la prevalencia fue del 2 % (IC 95 %: 1,7-2,4 %); en el grupo de 5-9 años, del 3,8 % (IC 95 %: 3,4-4,3 %); en el grupo de 10-14 años, del 4 % (IC 95 %: 3,5-4,5 %), y, finalmente, en el grupo de 15 a 18 años, del 2,8 % (IC 95 %: 2,3-3,4 %). En la *Figura 1*, se muestra la incidencia global por año y, en la *Tabla 1*, las incidencias acumuladas anuales y por grupo etario.

En cuanto a las categorías diagnósticas, el 80 % (n = 576) presentaba discapacidad mental. El 20 % restante (n = 150) presentaba discapacidad no mental: el 9 %, motora (n = 64); el 7 % (n = 54), sensorial, y el 5 %, visceral (n = 32). El 19 % presentaba 2 o más discapacidades (el

9 %, mental-motor; el 6 %, mental-visceral, y el 1 %, mental-sensorial). Véase la *Tabla 2*. De los 576 pacientes con discapacidad mental, el 71 % (n = 405) eran varones. En la *Figura 2*, se observa la incidencia acumulada anual de discapacidad mental y no mental en el período en estudio. La proporción de pacientes con diagnóstico de discapacidad mental aumentó del 56 % en 2010 a un 88 % en 2017, y no se observaron cambios en la pirámide poblacional a lo largo de todo el período. Dentro de la discapacidad mental, los diagnósticos más frecuentes fueron discapacidad intelectual (el 37 %, n = 212), que incluía a niños con síndrome de Down (el 18 %, n = 38), y TEA (el 40 %, n = 234), y, entre ambos diagnósticos, se constituyó el 77 % del total de esa categoría.

DISCUSIÓN

La prevalencia correspondiente al período 2010-2017 de la población de niños/as pertenecientes al PS-HIBA fue del 3,2 %, que resultó menor que la reportada en la ENDI² (que la ubicaba en un 4 %) y que la del Censo de 2010⁷ (del 4,8 %), y cercana a la informada por la

TABLA 2. Información complementaria de diagnósticos asociados

	N (%)
Discapacidad mental	576
Trastorno del espectro autista	234 (40)
Discapacidad intelectual	212
Síndrome de Down	38/212
Otros síndromes genéticos (Prader-Willi, Sotos, Klinefelter)	10/212
Encefalopatías epilépticas	3/212
Otros diagnósticos	11/212
Sin diagnóstico etiológico	150/212
Trastorno del lenguaje	39 (7)
Trastorno del aprendizaje – TDAH – trastornos del comportamiento	77 (13)
Otros diagnósticos	14 (3)
Discapacidad motora	64 (8)
Parálisis cerebral	31/64
Mielomeningocele – espina bífida	7/64
Neuropatías – miopatías	9/64
Otros (accidentes – ACV – tumores del SNC)	17/64
Discapacidad sensorial	54 (7)
Hipoacusia	52/54
Discapacidad visceral	32 (4)
Cardiopatías	5/32
Fibrosis quística	5/32
Síndrome de intestino corto - colitis ulcerosa – enfermedad de Crohn - trasplante de hígado	9/32
Otras	13/32

TDAH: trastorno por déficit de atención e hiperactividad; ACV: accidente cerebrovascular; SNC: sistema nervioso central.

Encuesta Anual de Hogares (EAH), que arrojó una prevalencia en el mismo grupo etario del 3,1 %.⁸ Resulta difícil comparar los datos obtenidos tanto en la ENDI como en el Censo de 2010 y en la EAH, debido a que, si bien se encuentran diseñadas bajo el marco teórico propuesto por la CIF, la información fue recolectada de diferentes maneras.¹

Para esta investigación, se utilizó el dato proveniente de los soportes requeridos, con o sin CUD, y se observó que, en su mayoría, los pacientes poseían CUD. En nuestro país, se estima que solo el 14,6 % de las personas con discapacidad cuentan con CUD.^{9,10} De ellas, el 23 % son niños/as menores de 14 años, es decir, más del 70 % de los/as niños/as con discapacidad no tienen CUD.⁹ La diferencia observada en comparación con los resultados obtenidos en nuestro trabajo puede responder a múltiples factores. Núñez y colaboradoras mencionan, en su trabajo, que los familiares manifestaron falta de información en cuanto a los asuntos legales y desconocimiento de los derechos básicos, como la obtención del CUD o de pensiones.¹¹ Para la tramitación del CUD, es necesaria la consulta con una/un especialista en Psiquiatría o en Neurología Infantil, aspecto que, en algunas comunidades, resulta difícil de llevar a cabo.

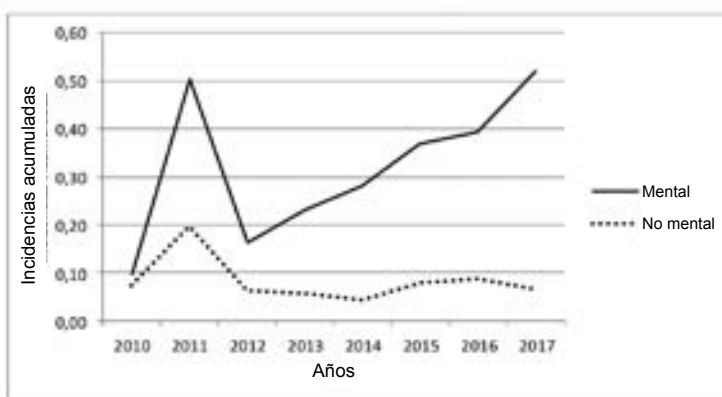
En cuanto a las incidencias acumuladas estimadas en cada año del período de estudio, se observó un marcado aumento en 2011, que podría verse asociado a la sanción de la Ley N° 26682 (Marco Regulatorio de Medicina Prepaga), que establecía la obligatoriedad de cubrir, como mínimo, lo dispuesto en el Programa Médico Obligatorio.^{12,13}

En cuanto al tipo de discapacidad, se halló que, en su mayoría, los pacientes presentaban como diagnóstico principal discapacidad mental. Los datos publicados en 2011 por el Censo Nacional reportaron, en cambio, que el 35,1 % tenía una limitación visual y solo el 26,3 % cognitiva.¹⁴ Solo en combinación con otras discapacidades, el déficit cognitivo resultó más frecuente. Se cree que las diferencias observadas se deben al tipo de preguntas realizadas en el Censo para caracterizar las distintas discapacidades.¹⁴ La predominancia de varones con diagnóstico de discapacidad mental fue notablemente mayor, hallazgo que coincidió con otros trabajos de prevalencia e incidencia de trastornos del desarrollo.¹⁵

A partir del análisis de la incidencia anual por categoría diagnóstica, se observó que las discapacidades sensoriales, motoras y viscerales se mantuvieron sin mayores modificaciones a lo largo de todo el período 2010-2017. Sin embargo, la categoría correspondiente a discapacidad mental, que incluyó diagnósticos como discapacidad intelectual, TEA y trastornos en el comportamiento, mostró un incremento sostenido a lo largo del período. Es posible que este sea el resultado de una mejor vigilancia y un mayor conocimiento por parte de los padres y madres, así como de los profesionales médicos que realizan los cuidados en salud de los niños.¹⁶

Dentro de las limitaciones del trabajo, se puede mencionar que la definición de *discapacidad* se basó en la necesidad de soportes (tratamiento psicológico, psicopedagógico, kinesioterapia, integración escolar, dispositivos ortopédicos o implantes) con o sin la tramitación del CUD, por lo que podría encontrarse subestimado

FIGURA 2. Incidencias acumuladas por año, por cada 100 afiliados según categoría diagnóstica mental o no mental



el total de niños/as con alguna discapacidad, al no considerar a aquellos que, aun con una discapacidad, no tenían CUD ni recibían dicho soporte. Asimismo, al tratarse de una población perteneciente a un sistema de medicina privado residente en su mayoría en el Área Metropolitana de Buenos Aires, los resultados encontrados podrían ser diferentes a los encontrados en el resto del país.

La discapacidad es un problema de salud pública que afecta las oportunidades de desarrollo integral del individuo y lo vuelve vulnerable, debido, principalmente, a las limitaciones de accesibilidad a la salud y a la educación. En el presente trabajo, se observó un aumento en la incidencia de discapacidad acompañado de un incremento de la categoría de discapacidad mental. Conocer los datos de prevalencia e incidencia, así como los diagnósticos asociados a la discapacidad, permite el armado de programas de intervención y atención orientados a mejorar la calidad de vida y la inclusión social de los/as niños/as con discapacidad. ■

REFERENCIAS

1. Organización Mundial de la salud. Informe Mundial Sobre la Discapacidad. Ginebra: OMS; 2011. [Consulta: 6 de diciembre de 2018]. Disponible en: https://www.who.int/disabilities/world_report/2011/es/.
2. Rodríguez Gauna MC. Primera Encuesta Nacional de Personas con Discapacidad (ENDI) de Argentina. Su potencialidad para el estudio de la población con discapacidad. [Consulta: 6 de diciembre de 2018]. Disponible en: <http://repositoriocdpd.net:8080/handle/123456789/358>.
3. INDEC Direcciones Provinciales de Estadísticas. Aquí se cuenta. *Revista informativa del censo 2001*. 2004;14. [Consulta: 28 de abril 2018]. Disponible en: https://www.indec.gov.ar/micro_sitios/webcenso/aquise cuenta/aqui14.pdf.
4. Organización Mundial de la Salud. Clasificación internacional del funcionamiento de la discapacidad y de la salud: CIF: versión abreviada. Madrid: Grafo; 2001. [Consulta: 6 de diciembre de 2018]. Disponible en: http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/43360/9241545445_spa.pdf?sequence=1.
5. Joly, E. ¿Podemos confiar en la ENDI?. IV Jornadas Nacionales Universidad y Discapacidad. Reconocer la Diferencia para Proteger la Igualdad. Del 5 al 7 de julio de 2006. Buenos Aires: Facultad de Derecho; 2006. [Consulta: 2 de junio de 2018]. Disponible en: <http://www.rumbos.org.ar/podemos-confiar-en-la-endi>.
6. Agencia Nacional de Discapacidad. Certificado Único de Discapacidad. [Consulta: 2 de junio de 2018]. Disponible en: <https://www.argentina.gob.ar/como-obtener-el-certificado-unico-de-discapacidad-cud>.
7. INDEC. Censo Nacional de Población, Hogares y Viviendas 2010. Resultados de la consulta: Cuadros (5). Buenos Aires, Argentina, 2011. [Consulta: 2 de junio de 2018]. Disponible en: https://www.indec.gov.ar/censos_total_pais.asp?id_tema_1=2&id_tema_2=41&id_tema_3=135&t=3&s=2&c=2010.
8. Pantano L, Rodríguez Gauna MC. La población con dificultad de largo plazo en la Ciudad Autónoma de Buenos Aires (Informe 1). Encuesta Anual de Hogares 2011. Buenos Aires: Dirección General de Estadísticas y Censo; 2013. Disponible en: https://www.estadisticaciudad.gob.ar/eyc/wp-content/uploads/2015/04/2011_poblacion_con_dificultad_largo_plazo.pdf.
9. Moya G. Derechos de los pacientes con enfermedades que se asocian con discapacidad: marco legal actual. *Arch Argent Pediatr*. 2016; 114(4):355-60.
10. INDEC ECMI. Censo 2001 - Encuesta Nacional Complementaria de Personas con Discapacidad. [Acceso: 6 de octubre de 2018]. Disponible en: http://www.indec.gov.ar/micro_sitios/webcenso/ENDI_NUEVA/ampliada_lista_total.asp?Cap=13&Apertu=0.
11. Pantano L, Nuñez B, Arenaza A. ¿Qué Necesitan Las Familias de Personas Con Discapacidad? Investigación, reflexiones y propuestas. Buenos Aires: Lugar Editorial; 2012.
12. Ley 26682. Marco Regulatorio de Medicina Prepaga. Buenos Aires, Argentina, 16 de mayo de 2011. [Consulta: 1 de junio de 2018]. Disponible en: http://fepra.org.ar/feprav3/documentos/normas_ejercicio_pais/Ley-de-medicina-prepaga_26682.pdf.
13. Superintendencia de Servicios de Salud. Ministerio de Salud. Programa Médico Obligatorio (PMO). Resolución 201/2002. [Consulta: 2 de junio de 2018]. Disponible en: https://www.sssalud.gob.ar/pmo/res_s_02_201.pdf.
14. INDEC. Censo Nacional de Población, Hogares y Viviendas 2010. Población Con Dificultad o Limitación Permanente. Octubre de 2014. [Consulta: 2 de junio de 2018]. Disponible en: https://www.indec.gov.ar/ftp/cuadros/sociedad/PDLP_10_14.pdf.
15. Yeargin-Allsopp M, Rice C, Karapurkar T, Doernberg N, et al. Prevalence of Autism in a US Metropolitan Area. *JAMA*. 2003; 289(1):49-55.
16. Brosco J, Mattingly M, Sanders L. Impact of Specific Medical Interventions on Reducing the Prevalence of Mental Retardation. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2006; 160(3):302-9.

El peor enemigo del conocimiento no es la ignorancia,
es la ilusión del conocimiento.

Stephen Hawking

Prevalence and incidence of disability based on the Unique Certificate of Disability at a teaching hospital in the Metropolitan Area of Buenos Aires

Celeste Puga, M.D.^a, Vanina Pagotto, M.D.^b, Diego Giunta, M.D.^b, Jimena Vicens, M.D.^b, Mariana Leist, M.D.^a, Esteban Vaucheret Paz, M.D.^a, Lucila Hornstein, M.D.^c, Leonardo Garfi, M.D.^c and Guillermo Agosta, M.D.^a

ABSTRACT

Disability is a public health problem that affects an individual's comprehensive development opportunities. The objective of this study was to estimate the annual incidence and prevalence and the diagnostic categories associated with total disability and age groups based on the application for a Unique Certificate of Disability.

This was an analytical cohort study in children aged 0-18 years conducted at a teaching hospital of the Metropolitan Area of Buenos Aires between January 2010 and December 2017. Among 22 750 active members, 726 patients applied for a Unique Certificate of Disability; the prevalence was 3.2 % (95 % confidence interval [CI]: 2.9-3.4). The annual cumulative incidence increased from 2012 (0.22 %, 95 % CI: 0.1-0.19) to 2017 (0.59 %, 95 % CI: 0.5-0.7). Mental disabilities accounted for 80 % (n = 576).

This study showed an increase in the incidence of disability and also the mental disability category.

Key words: *people with disability, epidemiology, autism spectrum disorder, intellectual disability, pediatrics.*

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2019.eng.183>

To cite: Puga C, Pagotto V, Giunta D, Vicens J, et al. Prevalence and incidence of disability based on the Unique Certificate of Disability at a teaching hospital in the Metropolitan Area of Buenos Aires. *Arch Argent Pediatr* 2019;117(3):183-187.

INTRODUCTION

According to the *World report on disability*, 95 million children worldwide have a disability, of which 13 million (0.7 %) have severe disability.¹ In Argentina, the 2003 National Survey of People with Disability (Encuesta Nacional de Personas con Discapacidad, ENDI) estimated that 7 % of inhabitants were living with a disability, of which 254 497 were children younger than 15 years (4 %).^{2,3}

The International Classification of Functioning, Disability and Health (ICF) defines *disability* as a generic term that encompasses deficiencies, activity limitations, and participation restrictions.⁴ *Disability* is understood as the interaction between an individual with a health condition (e.g., cerebral palsy, Down syndrome, and depression) and that individual's environmental and personal factors (e.g., negative attitudes, inaccessible transportation and public buildings, and limited social support).

Although studies on disability are based on the ICF's conceptual framework, there are differences in the data on prevalence, the type of questions asked, their order, and the sampling frame employed.^{1,5}

In Argentina, people with disability may voluntarily apply for a Unique Certificate of Disability (UCD).⁶

The objective of this study was to estimate the annual incidence and prevalence and the diagnostic categories associated with total disability and age groups based on the application for a UCD and the request for supports.

METHODS

Design: Analytical, observational study conducted in a cohort of children aged 0-18 years based on electronic medical records of the Hospital Italiano de Buenos Aires Health Plan (HIBA-HP), between January 2010 and December 2017.

Population: Children with a UCD or disability with support needs, defined as therapeutic resources, assistive devices or strategies used

- a. Department of Pediatrics, Division of Neurology of Hospital Italiano de Buenos Aires.
- b. Department of Research, Hospital Italiano de Buenos Aires.
- c. Management of Hospital Italiano de Buenos Aires Health Plan.

E-mail address:

Celeste Puga, M.D.: celeste.puga@hospitalitaliano.org.ar

Funding: None.

Conflict of interest: None.

Received: 6-12-2018

Accepted: 12-5-2018

so that people with disability develop their full potential in community settings. Patients were classified into four age groups: 0-4 years, 5-9 years, 10-14 years, and 15-18 years.

Diagnoses were grouped into four categories, which were similar to those used in censuses and in the classification employed for UCD application, according to the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, fourth edition (DSM-IV) and the International Classification of Diseases, 10th Revision (ICD 10): mental disability (including children with autism spectrum disorder [ASD], intellectual disability, overall developmental delay, learning disorder, language disorder, and behavioral disorders), motor disability (cerebral palsy, neuromuscular disorders, neural tube defects), sensory disability (hearing impairment and blindness), and visceral disability (heart diseases, cystic fibrosis of the pancreas, short bowel syndrome).

Statistical analysis

The prevalence for the total period (2010-2017) and by age group was estimated using the annual weighted prevalence of active members younger than 18 years considering their age at the middle

of the study period. The annual cumulative incidence of total disability and by age group was estimated considering the total number of active members younger than 18 years at the middle of the study period as denominator. Also, 95 % confidence intervals (CI) were estimated for both incidence and prevalence. Continuous outcome measures were described as median and its corresponding 25-75 % interquartile range (IQR). Proportions were described as absolute and relative frequency. The protocol was approved by the Research Protocol Evaluation Committee of HIBA.

RESULTS

In the study period, among 22 750 active members of the HIBA-HP, 726 patients younger than 18 years applied for the UCD or requested a therapeutic support, which resulted in a prevalence of 3.2 % (95 % CI: 2.9-3.4 %) for the period. The median age of patients was 9 years (IQR: 5-12); 65 % were males (n = 478). In terms of age, 68 % of patients (n = 496) were in the 5-to-14-year-old age group. Also, 91 % (n = 662) had a UCD, whereas the remaining 9 % (n = 64) had access to some sort of therapeutic support without

FIGURE 1. Overall annual cumulative incidence of disability per 100 members and 95 % confidence interval

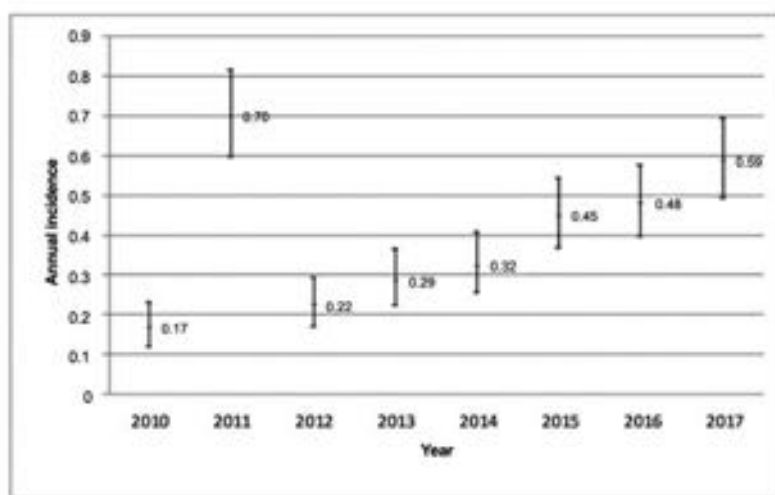


TABLE 1. Annual cumulative incidence of disability per age group every 100 members and 95 % confidence interval

Age group	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017
0-4 years old	0	0	0	0.1 (0.06-0.2)	0.06 (0.02-0.2)	0.4 (0.3-0.7)	0.6 (0.5-0.9)	0.9 (0.7-1.1)
5-9 years old	0.09 (0.04-0.2)	0.3 (0.2-0.5)	0.4 (0.2-0.5)	0.4 (0.28-0.6)	0.6 (0.5-0.9)	0.5 (0.4-0.8)	0.6 (0.5-0.9)	0.9 (0.7-1.1)
10-14 years old	0.4 (0.25-0.59)	1.5 (1.3-2)	0.3 (0.2-0.5)	0.4 (0.3-0.6)	0.3 (0.2-0.6)	0.5 (0.4-0.7)	0.3 (0.2-0.5)	0.2 (0.1-0.3)
15-18 years old	0.3 (0.17-0.58)	1.5 (1.14-2)	0.2 (0.1-0.5)	0.08 (0.03-0.2)	0.1 (0.06-0.34)	0.1 (0.04-0.3)	0.1 (0.07-0.3)	0.2 (0.1-0.5)

applying for such certificate.

In the 0-to-4-year-old age group, prevalence was 2 % (95 % CI: 1.7-2.4 %); in the 5-to-9-year-old age group, 3.8 % (95 % CI: 3.4-4.3 %); in the 10-to-14-year-old age group, 4 % (95 % CI: 3.5-4.5 %); and, finally, in the 15-to-18-year-old age group, 2.8 % (95 % CI: 2.3-3.4 %) for the period. *Figure 1* shows the overall annual incidence and *Table 1* describes the annual cumulative incidence and the incidence by age group.

In relation to diagnostic categories, 80 % (n = 576) of patients had mental disability. Among the remaining 20 % of patients (n = 150), 9 % had a motor disability (n = 64); 7 % (n = 54), a sensory disability; and 5 %, a visceral disability (n = 32). Also, 19 % of patients had 2 or more disabilities (9 %, mental-motor disability; 6 %, mental-visceral disability; and 1 %, mental-sensory disability). See *Table 2*. Among the 576 patients with a mental disability, 71 % (n = 405) were males. *Figure 2* shows the annual cumulative incidence of mental and non-mental disability in the study period. The proportion of patients with a mental disability diagnosis increased from 56 % in 2010 to 88 % in 2017, although no changes were

observed in the population pyramid throughout the study period. The most common diagnoses among patients with mental disability were intellectual disability (37 %, n = 212), including Down syndrome (18 %, n = 38) and ASD (40 %, n = 234); these two accounted for 77 % of all diagnoses in this category.

DISCUSSION

The prevalence of disability for the 2010-2017 period in the population of children who are members of the HIBA-HP was 3.2 %, which is lower than those reported by the ENDI² (4 %) and the 2010 Census⁷ (4.8 %), and closer to that reported by the Annual Household Survey (Encuesta Anual de Hogares, EAH), which showed a 3.1 % prevalence in the same age group.⁸ It is difficult to compare the data from the ENDI, the 2010 Census and the EAH because, even though the surveys were designed according to the theoretical framework proposed by the ICF, information was collected in different manners.¹

For this study, data used corresponded to records of requested supports, with or without a UCD. It was observed that most patients had

Table 2. Supplementary information of associated diagnosis

	N (%)
Mental disability	576
Autism spectrum disorder	234 (40)
Intellectual disability	212
Down syndrome	38/212
Other genetic disorders (Prader-Willi, Sotos, Klinefelter)	10/212
Epileptic encephalopathies	3/212
Other diagnoses	11/212
No etiologic diagnosis	150/212
Language disorder	39 (7)
Learning disorder – ADHD – behavioral disorders	77 (13)
Other diagnoses	14 (3)
Motor disability	64 (8)
Cerebral palsy	31/64
Myelomeningocele – spina bifida	7/64
Neuropathy – myopathies	9/64
Other (accidents – stroke – CNS tumors)	17/64
Sensory disability	54 (7)
Hearing impairment	52/54
Visceral disability	32 (4)
Heart diseases	5/32
Cystic fibrosis	5/32
Short bowel syndrome - ulcerative colitis - Crohn's disease - liver transplant	9/32
Other	13/32

ADHD: attention deficit hyperactivity disorder; CNS: central nervous system.

a UCD. In Argentina, it is estimated that only 14.6 % of people with disability have a UCD.^{9,10} Of these, 23 % are children younger than 14 years, i.e., more than 70 % of children with disability had not applied for a UCD.⁹ The difference in comparison with our study results may be due to multiple factors. In the study by Núñez et al., they mentioned that family members reported a lack of information in relation to legal affairs and basic rights, such as applying for a UCD or pensions.¹¹ In order to apply for a UCD, it is necessary to consult a specialist in psychiatry or pediatric neurology, but this is hard to accomplish in some communities.

In relation to the cumulative incidence for each year of the study period, a marked increase was noted in 2011, which may be associated with the enactment of Act 26 682 (Regulatory Framework for Private Health Insurance), which established that private insurance companies should provide coverage for, at least, what was established in the Mandatory Medical Program.^{12,13}

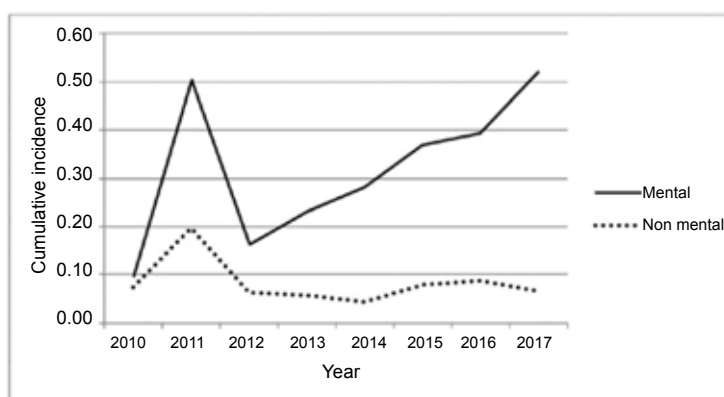
In relation to the type of disability, the main diagnosis of most patients was mental disability. However, data published by the 2011 National Census reported that 35.1 % had a visual limitation and only 26.3 % had a cognitive limitation.¹⁴ Only in combination with other disabilities, cognitive deficit was more frequent. It is believed that such differences are related to the type of questions asked by the Census to characterize the different disabilities.¹⁴ The predominance of males diagnosed with mental disability was remarkably higher, which is consistent with other prevalence and incidence studies in developmental disorders.¹⁵

The analysis of annual incidence by diagnostic category showed that the incidence of sensory, motor, and visceral disabilities remained relatively unchanged throughout the 2010-2017 period. However, the mental disability category, which included intellectual disability, ASD, and behavioral disorder diagnoses, showed a sustained increase throughout the study period. Possibly, this is the result of a greater surveillance and knowledge among parents and physicians who perform health care for children.¹⁶

One of the limitations of this study is that the definition of *disability* was based on support needs (psychological, educational-psychological or physical therapy, school integration, orthoses or implants) with or without a UCD, so the total number of children with disability may have been underestimated because we did not include those who did not request support or did not have a UCD, even if they had a disability. Likewise, since this population of patients are members of a private health insurance plan and live mostly in the Metropolitan Area of Buenos Aires, results may differ from those in other regions of Argentina.

Disability is a public health problem that affects an individual's comprehensive development opportunities, making them vulnerable, especially due to the limited access to health and education. This study showed an increase in the incidence of disability together with an increase in the mental disability category. Having knowledge of prevalence and incidence data, as well as disability-associated diagnoses, is useful to develop care and intervention programs aimed at improving the quality of life and social inclusion of children with disability. ■

FIGURE 2. Annual cumulative incidence per 100 members by diagnostic category (mental or non-mental disability)



REFERENCES

1. Organización Mundial de la Salud. Informe Mundial Sobre la Discapacidad. Ginebra: OMS; 2011. [Accessed on: December 6th, 2018]. Available at: https://www.who.int/disabilities/world_report/2011/es/.
2. Rodríguez Gauna MC. Primera Encuesta Nacional de Personas con Discapacidad (ENDI) de Argentina. Su potencialidad para el estudio de la población con discapacidad. [Accessed on: December 6th, 2018]. Available at: <http://repositoriocdpd.net:8080/handle/123456789/358>.
3. INDEC Direcciones Provinciales de Estadísticas. Aquí se cuenta. *Revista informativa del censo 2001*. 2004;14. [Accessed on: April 28th, 2018]. Available at: https://www.indec.gov.ar/micro_sitios/webcenso/aquise cuenta/aqui14.pdf.
4. Organización Mundial de la Salud. Clasificación internacional del funcionamiento de la discapacidad y de la salud: CIF: versión abreviada. Madrid: Grafo; 2001. [Accessed on: December 6th, 2018]. Available at: http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/43360/9241545445_spa.pdf?sequence=1.
5. Joly, E. ¿Podemos confiar en la ENDI?. IV Jornadas Nacionales Universidad y Discapacidad. Reconocer la Diferencia para Proteger la Igualdad. Del 5 al 7 de julio de 2006. Buenos Aires: Facultad de Derecho; 2006. [Accessed on: June 2nd, 2018]. Available at: <http://www.rumbos.org.ar/podemos-confiar-en-la-endi>.
6. Agencia Nacional de Discapacidad. Certificado Único de Discapacidad. [Accessed on: June 2nd, 2018]. Available at: <https://www.argentina.gob.ar/como-obtener-el-certificado-unico-de-discapacidad-cud>.
7. INDEC. Censo Nacional de Población, Hogares y Viviendas 2010. Resultados de la consulta: Cuadros (5). Buenos Aires, Argentina, 2011. [Accessed on: June 2nd, 2018]. Available at: https://www.indec.gov.ar/censos_total_pais.asp?id_tema_1=2&id_tema_2=41&id_tema_3=135&t=3&s=2&c=2010.
8. Pantano L, Rodríguez Gauna MC. La población con dificultad de largo plazo en la Ciudad Autónoma de Buenos Aires (Informe 1). Encuesta Anual de Hogares 2011. Buenos Aires: Dirección General de Estadísticas y Censo; 2013. Available at: https://www.estadisticaciudad.gob.ar/eyc/wp-content/uploads/2015/04/2011_poblacion_con_dificultad_largo_plazo.pdf.
9. Moya G. Derechos de los pacientes con enfermedades que se asocian con discapacidad: marco legal actual. *Arch Argent Pediatr*. 2016; 114(4):355-60.
10. INDEC ECMI. Censo 2001 - Encuesta Nacional Complementaria de Personas con Discapacidad. [Accessed on: October 6th, 2018]. Available at: http://www.indec.gov.ar/micro_sitios/webcenso/ENDI_NUEVA/ampliada_lista_total.asp?Cap=13&Apertu=0.
11. Pantano L, Nuñez B, Arenaza A. ¿Qué Necesitan Las Familias de Personas Con Discapacidad? Investigación, reflexiones y propuestas. Buenos Aires: Lugar Editorial; 2012.
12. Ley 26682. Marco Regulatorio de Medicina Prepaga. Buenos Aires, Argentina, 16 de mayo de 2011. [Accessed on: June 1st, 2018]. Available at: http://fepra.org.ar/feprav3/documentos/normas_ejercicio_pais/Ley-de-medicina-prepaga_26682.pdf.
13. Superintendencia de Servicios de Salud. Ministerio de Salud. Programa Médico Obligatorio (PMO). Resolución 201/2002. [Accessed on: June 2nd, 2018]. Available at: https://www.sssalud.gob.ar/pmo/res_s_02_201.pdf.
14. INDEC. Censo Nacional de Población, Hogares y Viviendas 2010. Población Con Dificultad o Limitación Permanente. Octubre de 2014. [Accessed on: June 2nd, 2018]. Available at: https://www.indec.gov.ar/ftp/cuadros/sociedad/PDLP_10_14.pdf.
15. Yeargin-Allsopp M, Rice C, Karapurkar T, Doernberg N, et al. Prevalence of Autism in a US Metropolitan Area. *JAMA*. 2003; 289(1):49-55.
16. Brosco J, Mattingly M, Sanders L. Impact of Specific Medical Interventions on Reducing the Prevalence of Mental Retardation. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2006; 160(3):302-9.

Origen de algunos epónimos empleados en pediatría derivados de la literatura

Origin of certain eponyms used in pediatrics derived from literature

Dr. Alejandro Donoso F.^a y Dra. Daniela Arriagada S.^a

RESUMEN

El uso de epónimos es frecuente en medicina; algunos de ellos son derivados del nombre de personajes literarios o en alusión a mitos clásicos. De esta manera, grandes escritores y sus historias, como los hermanos Grimm, Lewis Carroll y Charles Dickens, entre otros, han sido fuente de inspiración para nombrar diversos síndromes o enfermedades empleadas en pediatría. Este artículo destaca algunos epónimos nacidos de la literatura y revisa las características del personaje literario, las circunstancias que originaron su creación y a los médicos que las acuñaron y adaptaron a la disciplina médica.

El epónimo literario agrega una perspectiva cultural y humanista a nuestro quehacer diario y son parte de la historia de la medicina.

Palabras clave: humanidades, literatura, epónimos, síndrome.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2019.188>

Texto completo en inglés:

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2019.eng.188>

Cómo citar: Donoso F A, Arriagada S D. Origen de algunos epónimos empleados en pediatría derivados de la literatura. *Arch Argent Pediatr* 2019;117(3):188-194.

INTRODUCCIÓN

La denominación de signos clínicos, enfermedades y síndromes puede estar relacionada con un aspecto descriptivo (lengua aframbuesada, signo del Arlequín), con el médico que lo describió primero (enfermedad de Kawasaki), con la alteración causante (déficit de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa) o con el proceso patológico subyacente (falla hepática aguda).¹ No obstante, algunos han tomado su nombre desde la literatura antigua o de las historias de la literatura clásica o popular.

Posiblemente, los epónimos más atractivos son los derivados de la literatura. Estos extienden nuestro conocimiento más allá de la medicina,

pues sitúan la enfermedad en el contexto más amplio de la cultura humana.

Este artículo presenta el origen y las circunstancias existentes detrás de algunos epónimos médicos de origen literario y de uso en pediatría.

No es un objetivo de los autores el recomendar o desaconsejar el uso de los epónimos señalados.

SÍNDROME DE RAPUNZEL²

Rapunzel, la protagonista del cuento de los hermanos Jacob y Wilhelm Grimm, era “la niña más bella bajo el sol”. Su característica más encantadora era su larga cabellera dorada, “fina como oro hilado y tan fuerte como diente de león”. A los doce años, la hechicera Gothel la encerró en una torre que no tenía escaleras ni puertas, solo una pequeña ventana en la parte superior. Cuando ella quería entrar, se paraba debajo de la torre y lloraba: “Rapunzel, Rapunzel, baja tu cabello”. De esta misma forma, facilitó la cita con su enamorado (*Figura 1*).

Jacob (1785-1863) y su hermano Wilhelm (1786-1859) nacieron en Hanau, Hesse. Fueron los hijos mayores de una familia de la burguesía alemana. En 1796, falleció su padre, por lo que debieron migrar a Kassel. Sobrevino un período de penurias económicas, motivo por el cual fueron excluidos de la vida social de la época, lo que los llevó a centrarse obsesivamente en sus estudios de Derecho en la Universidad de Marburgo.³

Al momento de ser invadida Prusia por el ejército napoleónico (1806), el nuevo Gobierno pretendió

a. Unidad de Paciente
Crítico Pediátrico,
Hospital Clínico
Metropolitano La
Florida, Santiago,
Chile.

Correspondencia:
Dr. Alejandro Donoso F.:
adonosofuentes@gmail.
com

Financiamiento:
Ninguno.

Conflicto de intereses:
Ninguno que declarar.

Recibido: 4-7-2018
Aceptado: 24-9-2018

suprimir la cultura local del viejo régimen. Fue en aquel momento cuando sus escritos tomaron otro cariz y reforzaron la vertiente nacional y popular, ya que ellos se consideraban a sí mismos como folcloristas patrióticos. Así, decidieron recopilar cuentos, mitos y leyendas de la tradición popular oral alemana, respetando al máximo la sencillez de estos, lo que, finalmente, se plasmó en *Kinder-und Hausmärchen* (*Cuentos para la infancia y el hogar*),⁴ dos volúmenes publicados en 1812 y 1815. Estos se conocen popularmente como “cuentos de hadas de los hermanos Grimm”; sin embargo, no son de su invención. En un inicio, se vendieron solo modestamente en Alemania, ya que presentaban abundantes notas al pie de página y no utilizaban ilustraciones; además, los hermanos consideraban que no estaban orientados a un público infantil. A pesar de esto, cuando Goethe hubo leído esta obra, señaló en sus cartas a Charlotte von Stein que estaba destinada a “hacer felices a los niños”. De este modo, una vez que los hermanos Grimm descubrieron a su nuevo público infantil, procedieron a moderar las historias. La última edición supervisada por ellos fue de 1857. La primera traducción al español fue hecha en 1879.

Los más de 200 cuentos de la colección forman una antología de narraciones de hadas, farsas, fábulas y alegorías. En el año 2005, fueron incluidos en el Programa Memoria del Mundo de la Organización de las Naciones Unidas para

la Educación, la Ciencia y la Cultura (United Nations Educational, Scientific and Cultural Organization, UNESCO).⁵

La labor de los hermanos Grimm no solo se limitó a recopilar historias, sino también a desarrollar la investigación lingüística y la docencia universitaria en Kassel, Gotinga y Humboldt. En los últimos años de sus vidas, estuvieron enfocados en el desarrollo del monumental diccionario alemán y alcanzaron a editar solo el primer volumen. En la actualidad, son reconocidos como fundadores de la filología alemana.

Más de un siglo y medio después, Vaughan et al.,⁶ describieron dos casos de tricobezoar gástrico que se extendían hasta la válvula ileocecal. Este cabello retorcido estaba firmemente adherido a la pared intestinal y presentaba una enorme resistencia a la tracción, lo que causaba múltiples perforaciones. Ellos acuñaron el nombre de *síndrome de Rapunzel* para esta infrecuente forma de tricobezoar gástrico que se prolongaba hasta el intestino delgado o colon ascendente y, habitualmente, se observaba en las niñas y las mujeres jóvenes con trastorno psiquiátrico subyacente.⁷⁻¹⁰

SÍNDROME DE MÜNCHHAUSEN¹¹

Karl Friedrich Hieronymous, barón de Münchhausen (1720-1797), fue un oficial de caballería alemán, quien se alistó en el Ejército ruso y participó en campañas militares contra el Imperio otomano y sirvió en este hasta los treinta años de edad. Al volver a casa, en Bodenwerder, narró exageradas, increíbles y fantásticas historias sobre sus aventuras vividas.

A partir de estas hazañas, las cuales incluían volar sobre el campo de batalla sentado en una bala de cañón (*Figura 2*), viajar a la luna o al infierno, bailar en el estómago de una ballena, entre otros, el científico y escritor alemán Rudolf Erich Raspe (1737-1794) creó un rocambolesco personaje literario, “el barón de Münchhausen”, el cual aparecía en el libro *Relato que hace el Barón de Münchhausen de sus campañas y viajes maravillosos por Rusia*, que se publicó, en inglés, en Londres, en el año 1785. La inesperada fama internacional de embustero y mentiroso causó un daño irremediable a la reputación del auténtico barón, situación que lo afectó profundamente.

En 1786, el poeta Gottfried August Bürger tradujo al alemán y amplió estas historias. El anonimato del autor del libro original se mantuvo hasta 1847, cuando se publicó la biografía de

FIGURA 1. *Rapunzel*



Arthur Rackham (1909)

Bürger. Esto explicaría por qué no prosperaron las acciones legales efectuadas por el barón para recuperar su honra.

Este término fue acuñado por Sir Richard Asher¹² en el año 1951 para caracterizar a los individuos que intencionalmente presentaban síntomas y signos que generaban numerosas consultas y hospitalizaciones. Originalmente, los clasificó según su presentación en tres tipos: abdominal, hemorrágico y neurológico. Dos décadas después, el médico inglés Samuel Meadow¹³ describió a dos niños con síntomas y signos inducidos o fabricados por sus madres y lo denominó *síndrome de Münchhausen por poderes*. En la actualidad, su uso sigue vigente en pediatría, aunque con escasos estudios sobre su epidemiología, tratamiento y pronóstico, dado que la mayoría son reportes de casos.¹⁴

SÍNDROME DE PICKWICK

El gordito Joe (*fat Joe*) es un popular personaje de la novela *Los papeles póstumos del Club Pickwick*¹⁵ (también conocidos como *Pickwick Papers*), publicada como folletín por entrega en 1836 por el joven periodista inglés Charles Dickens (1812-1870), bajo el pseudónimo de Boz. Esta novela elegante, satírica y humorística relata las peripecias de Mr. Samuel Pickwick y sus extravagantes amigos durante un viaje por

Inglaterra guiados por su afán filantrópico, la cual permitió conocer las costumbres de la sociedad inglesa decimonónica.

La infancia de Dickens estuvo marcada por la pobreza y deambuló por las calles de Londres. Esta experiencia, probablemente, lo hizo empatizar con los niños abandonados, los pobres, los indigentes y las personas con discapacidad. Aprendió taquigrafía y se desempeñó como periodista del Parlamento para, luego, ganarse la vida con lo que escribía.¹⁶

Dickens jugó un papel relevante en la medicina¹⁷ al describir personajes con una variedad de afecciones. Asimismo, promovió el tratamiento de los niños y, aún más notable, dio a conocer la cara humana de la pobreza y los lisiados.

Participó, también, en la preservación del primer hospital pediátrico en el Imperio británico;¹⁸ la publicitó y recaudó fondos mediante la lectura de *Cuentos de navidad*.

Dickens era un agudo observador, con maravillosas descripciones de sus personajes, y logró aportar muchas de las características de los trastornos del sueño¹⁹ más de un siglo antes que la ciencia médica los reconociera como tales.²⁰ Al *gordito Joe*, quien era sirviente de Mr. Wardler, lo describió con frecuentes episodios de irresistible sueño y con un difícil despertar. Además de su obesidad (más de 125 kilos), destacaba su cara roja (¿quizás por policitemia?) y un ronquido fuerte (*Figura 3*).

Muchos años después, un grupo de médicos internistas de Boston sugirieron el término *Pickwickian syndrome*²¹ para describir a un paciente que había buscado tratamiento después de que sus síntomas lo hubieran hecho dormirse durante una mano de póker, a pesar de haber recibido unas inmejorables cartas. No obstante, ya hacia finales del siglo XIX, se hizo mención de la similitud de cierta patología existente en un paciente y el personaje de Dickens.²² Posteriormente, Sir William Osler mencionó al “chico gordo” en su libro, al tratar sobre el tópico de somnolencia y obesidad.²³

Empero, existen algunas discrepancias entre la historia y la utilización de este epónimo, ya que Mr. Pickwick no sufría de somnolencia asociada a obesidad. Además, el término propuesto por Burwell era “síndrome pickwickiano”, aunque esto también parecía ser erróneo, pues Joe nunca fue miembro del club Pickwick.²⁴ Finalmente, se ha señalado que Dickens no realizó la primera descripción clínica.^{24,25}

FIGURA 2. Barón de Münchhausen



El paseo de Münchhausen en la bala de cañón
August von Wille (antes de 1872)

Los primeros reportes en niños datan de mediados del siglo pasado.^{26,27} En la actualidad, es conocido como síndrome de obesidad e hipoventilación (SOH).²⁸⁻³⁰

SÍNDROME DE ALICIA EN EL PAÍS DE LAS MARAVILLAS

El nombre de este síndrome proviene del personaje de la novela de Lewis Carroll *Las aventuras de Alicia en el país de las maravillas* de 1865.³¹ Es aquí donde Alicia experimenta alteraciones de la percepción, en la cual siente que su cuerpo crece o que partes de su cuerpo cambian de forma, tamaño o relación con el resto de su cuerpo.

Charles Lutwidge Dodgson (1832-1898), más conocido por el pseudónimo de Lewis Carroll, fue escritor, fotógrafo, matemático y diácono anglicano.

Según su diario, todo se inició el 4 de julio de 1862, durante una de sus excursiones en bote por el río Támesis, junto con las tres hermanas Liddell, Lorina, Alice y Edith, quienes eran hijas de Henry Liddell, vicerrector de la Universidad de Oxford y decano de Christ Church College, lugar donde Dodgson se desempeñaba como profesor de Matemáticas.³² A petición de Alice, inventó el argumento de su famosa novela, como forma de entretenimiento para las niñas. Impresionada por la historia, Alice pidió que se la escribiera. Cuando completó el manuscrito, Carroll se lo regaló para Navidad junto con sus propias ilustraciones (primero, se llamaba *Las aventuras subterráneas de Alicia*). El libro, finalmente, se publicó en 1865 con el título que se conoce en la actualidad y con

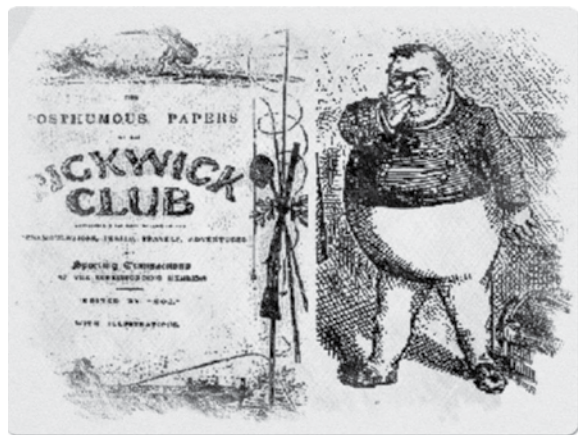
ilustraciones del dibujante John Tenniel. Sobre el papel de Alice como inspiración del libro, hasta el día de hoy, persiste la controversia.

Como es conocido, la niña, al seguir al conejo blanco, entró en un extraño mundo, donde, al beber de una botella rotulada “*drink me*”, se encogió (Figura 4). También se le agrandó el cuerpo al tomar un pastel marcado “*eat me*” y la cabeza llegó a tocar el techo. Luego, experimentó la contracción del tronco al comer el hongo que le daba la oruga azul. Además, se puede apreciar la incapacidad de Alicia para verbalizar su sintomatología al decir: “Porque para empezar no puedo entenderlo, y tener tantos tamaños diferentes en un día es muy confuso”.

Este síndrome neurológico afecta la percepción humana de los sentidos de la visión, audición, tacto, así como del transcurso del tiempo. Se caracteriza por la despersonalización, la percepción alterada de la imagen corporal (micro- y macrosomatognosia) y las alteraciones visuales (micropsia, macropsia, teleopsia, metamorfopsia, etc.), entre otros complejos síntomas.^{33,34}

En 1955, el psiquiatra británico John Todd describió alteraciones ilusorias de la imagen corporal en sus pacientes.³⁵ Aunque conocido en la literatura científica médica como síndrome de despersonalización/desrealización, Todd observó la similitud con la peculiar experiencia de Alicia en la novela y renombró esta entidad.

FIGURA 3. El gordito Joe



A la izquierda, portada de *Los papeles póstumos del Club Pickwick* (1836). A la derecha, Joe, the fat boy

FIGURA 4. Alicia en el país de las maravillas



Las aventuras de Alicia en el país de las maravillas
Ilustración de John Tenniel (1865)

Tres años antes, Caro Lippman³⁶ había descrito a siete pacientes con migraña y alteraciones inusuales de la imagen corporal, ocasión en que había notado las semejanzas con las aventuras de Alicia, además de señalar que el propio Lewis Carroll presentaba migrañas asociadas a algunos fenómenos visuales, las cuales podrían haber servido de inspiración.

Se ha descrito, principalmente, en niños³² que padecían epilepsia,³⁷ encefalitis por virus de Epstein-Barr,³⁸ como también por el uso de fármacos.³⁹

ONDINA

El síndrome de hipoventilación central congénita es conocido, coloquialmente, con el epónimo de la “maldición de Ondina”. Esta extraña entidad se caracteriza por la pérdida del control autonómico durante el sueño, en ausencia de una enfermedad primaria, y, recientemente, se ha atribuido a la mutación en el gen *PHOXB2*.⁴⁰ Este síndrome fue descrito por primera vez por Robert Mellins et al. en 1970.⁴¹

Numerosa controversia ha existido sobre la historia de este epónimo. Se han atribuido diversos orígenes y cualidades de supuesta maldad a la enamorada ninfa acuática Ondina. Los primeros en utilizarlo fueron Severinghaus y Mitchell en 1962 durante una reunión de la Western Society for Clinical Research, en la que presentaron a tres pacientes neuroquirúrgicos.⁴² La explicación dada por los autores para el uso del nombre “maldición de Ondina” fue bastante imprecisa.⁴³

En el año 1939, el escritor francés Jean Giraudoux (1882-1944) adaptó para el teatro la novela *Undine*, del alemán Friedrich Heinrich Karl, barón de la Motte-Fouqué, la cual había sido publicada en 1811. En la “Ondina” de Giraudoux, esta decidió abandonar voluntariamente a su marido cuando tuvo noticias de su infidelidad, al tiempo que su esposo, para evitar su castigo, proclamó que había sido ella la primera en engañarlo. Así, inmerso en la romántica trama, se encontró que el enamorado caballero le había dicho a Ondina que su vida era tan tormentosa al no estar junto a ella: “*Un moment d’ inattention, et j’ oublierai d’ entendre, de respirer... Il est mort parce que respirer l’ embêtait, dirat-on... Il est mort d’ amour*” (“Un momento de descuido y me olvidaría de oír, de respirar... Ha muerto, dirán, porque se cansó de respirar... Murió de amor”) (Figura 5). Esta historia es la que origina el epónimo que nos interesa.

Como se menciona, Ondina jamás efectuó maldición alguna, ya que la muerte de su marido obedeció al adulterio que este cometió, y tampoco presentó el síndrome, pues nunca sufrió una alteración en su patrón ventilatorio.^{44,45}

Dada la confusión existente con este epónimo tanto en el ámbito literario como médico, muchos han propuesto abandonarlo por alguno más descriptivo.

DISCUSIÓN

El uso de epónimos es frecuente en el lenguaje médico y ha perdurado hasta la actualidad;^{1,46} empero, existe una válida discusión sobre lo recomendable de su utilización.^{47,48} En nuestra opinión, estos crean interés en la historia de la medicina, profundizan nuestro conocimiento y enriquecen el lenguaje médico, lo que humaniza nuestra labor diaria.

Los epónimos literarios son paradigmas ilustrativos de la influencia mutua y ampliamente reconocida entre las disciplinas científicas y sociales. Es así como la medicina y la literatura están estrechamente relacionadas entre sí. Esto se puede apreciar en la temática de la enfermedad, el dolor y la muerte presente en grandes obras literarias (Dante, Cervantes, Molière, Shakespeare, Mann, entre otros), en el rol de la literatura en la formación integral del médico (ética médica) y,

FIGURA 5. *Ondina*



John William Waterhouse (1872)

finalmente, en los grandes escritores que fueron médicos, como Chéjov, Bulgákov, Rabelais, Conan Doyle, entre muchos otros. Un aspecto menos estudiado es el impacto del personaje literario en nuestro lenguaje científico.

En la presente revisión, se observa que, en algunos casos, las características del protagonista se asemejan a la entidad médica (síndrome de Pickwick, síndrome de Alicia en el país de las maravillas) y, en otros, los nombres se usaban como metáforas (Rapunzel, Münchhausen). Además, varias de las fuentes literarias que prestaron su nombre o el de sus personajes se escribieron alrededor de un siglo antes de la descripción inicial del trastorno médico, momento en el cual estas eran un componente bien arraigado en la cultura social.

El material literario, así como todo material proveniente del arte y, sobre todo, de las obras consagradas del arte universal, son de un gran valor en medicina, debido al efecto que poseen las imágenes simbólicas del arte en la estimulación de la imaginación y el pensamiento abductivo, funciones mentales claves en la elaboración tanto de hipótesis diagnósticas (medicina asistencial) como científicas (investigación médica).^{49,50}

La tendencia actual de la medicina favorece descripciones científicas precisas y directas para las afecciones médicas en lugar de los epónimos metafóricos. Aunque es comprensible, se cree que estos, además de ayudar a incrementar la cultura del médico, agregan calidez, viveza y familiaridad, muy necesarias para nuestro quehacer diario. ■

REFERENCIAS

1. Zafra Anta MA, Medino Muñoz J, Gorrotxategi Gorrotxategi P, Ponte Hernando F. Uso de epónimos en revistas pediátricas en español en los últimos 10 años. ¿Está cambiando? *An Pediatr (Barc)*. 2018; 88(1):58-60.
2. Naik S, Gupta V, Naik S, Rangole A, et al. Rapunzel syndrome reviewed and redefined. *Dig Surg*. 2007; 24(3):157-61.
3. Denecke L. Brothers Grimm: German folklorists and linguists. [Consulta: 29 de marzo 2018]. Disponible en <https://www.britannica.com/biography/Brothers-Grimm>.
4. Encyclopedia of World Biography. Brothers Grimm Biography. [Consulta: 1 de abril 2018]. Disponible en <http://www.notablebiographies.com/Gi-He/Grimm-Brothers.html>.
5. Organización de las Naciones Unidas para la Educación, la Ciencia y la Cultura. Veintinueve obras y colecciones documentales inscritas en el Registro "Memoria del Mundo". [Consulta: 10 abril 2018]. http://portal.unesco.org/es/ev.php-URL_ID=28029&URL_DO=DO_TOPIC&URL_SECTION=201.html.
6. Vaughan ED Jr, Sawyers JL, H.W. Scott HW Jr. The Rapunzel syndrome-an unusual complication of intestinal bezoar. *Surgery*. 1968; 63(2):339-43.
7. Rabie ME, Arishi AR, Khan A, Ageely H, et al. Rapunzel syndrome: The unsuspected culprit. *World J Gastroenterol*. 2008; 14(7):1141-3.
8. Sharma AK, Hussain A, Walia D, Bansal S. Trichobezoar and Rapunzel syndrome: A review. *Onc Gas Hep Rep*. 2015;4:28-9.
9. Anzieta VJ, Felmer EO, Gabrielli NM, Venturelli F, et al. Obstrucción Intestinal causada por Tricobezoar: síndrome de Rapunzel. *Rev Med Chil*. 2008;136(8):1027-30.
10. Bargas Ochoa M, Xacur Hernández M, Espadas Torres M, Quintana Gamboa A, et al. Síndrome de Rapunzel con doble tricobezoar simultáneo en una adolescente: Reporte de caso. *Rev Chil Pediatr*. 2018; 89(1):98-102.
11. O'shea B, McGennis A, Cahill M, Falvey J. Munchausen's syndrome. *Br J Hosp Med*. 1984; 31(4):269-74.
12. Asher R. Munchausen's syndrome. *Lancet*. 1951; 1(6650):339-41.
13. Meadow R. Munchausen syndrome by proxy. The hinterland of child abuse. *Lancet*. 1977; 2(8033):343-5.
14. Sousa D Filho, Kanomata EY, Feldman RJ, Neto AM. Munchausen syndrome and Munchausen syndrome by proxy: a narrative review. *Einstein (Sao Paulo)*. 2017; 15(4):516-21.
15. Dickens C. The posthumous papers of the Pickwick Club. London: Chapman and Hall; 1836.
16. Edwards M. Reflections on Charles Dickens. *London J Prim Care (Abingdon)*. 2012; 5(1):49-50.
17. Charles Dickens (obituary). *Br Med J*. 1870; 2(519):636.
18. Markel H. Charles Dickens' work to help establish Great Ormond Street Hospital, London. *Lancet*. 1999; 354(9179):673-5.
19. Kryger M. Charles Dickens: impact on medicine and society. *J Clin Sleep Med*. 2012; 8(3):333-8.
20. Burwell CS, Robin ED, Whaley RD, Bickelmann AG. Extreme obesity associated with alveolar hypoventilation-a Pickwickian Syndrome. 1956. *Obes Res*. 1994; 2(4):390-7.
21. Bickelmann AG, Burwell CS, Robin ED, Whaley RD. Extreme obesity associated with alveolar hypoventilation; a Pickwickian syndrome. *Am J Med*. 1956; 21(5):811-8.
22. Caton R. Case of narcolepsy. *Clin Soc Trans*. 1889; 22:133-7.
23. Osler W. Principles and Practice of Medicine. 6th ed. London: Sidney Appleton; 1905.
24. Navarro FA. Dos personajes literarios en el lenguaje de la neurología: Pickwick (1). *Rev Neurol*. 1997; 25(144):1297-302.
25. Kryger MH. Sleep apnea. From the needles of Dionysius to continuous positive airway pressure. *Arch Intern Med*. 1983; 143(12):2301-3.
26. Spier N, Karelitz S. The Pickwickian syndrome: case in a child. *AMA J Dis Child*. 1960; 99:822-7.
27. Cayler GG, Mays J, Riley HD Jr. Cardiorespiratory syndrome of obesity (Pickwickian syndrome) in children. *Pediatrics*. 1961; 27:237-45.
28. Branstetter GW, Lempert NL, Sotomayor T, Crombet O, et al. Obesity hypoventilation syndrome in a 12-year-old child requiring therapeutic phlebotomy: case report and review of the literature. *Pediatr Int*. 2014; 56(6):e99-101.
29. Littleton SW, Mokhlesi B. The pickwickian syndrome-obesity hypoventilation syndrome. *Clin Chest Med*. 2009; 30(3):467-78.
30. Mokhlesi B. Obesity hypoventilation syndrome: a state-of-the-art review. *Respir Care*. 2010; 55(10):1347-62.
31. Carroll L. Alice's Adventures in Wonderland. London: Chadwick and Sons; 1865.
32. Farooq O, Fine EJ. Alice in Wonderland Syndrome: A Historical and Medical Review. *Pediatr Neurol*. 2017; 77:5-11.
33. Podoll K, Ebel H, Robinson D, Nicola U. Sintomi essenziali ed accessori nella sindrome di Alice nel paese delle meraviglie. *Minerva Med*. 2002; 93(4):287-94.

34. Liu AM, Liu JG, Liu GW, Liu GT. "Alice in wonderland" syndrome: presenting and follow-up characteristics. *Pediatr Neurol.* 2014; 51(3):317-20.
35. Todd J. The syndrome of Alice in Wonderland. *Can Med Assoc J.* 1955; 73(9):701-4.
36. Lippman CW. Certain hallucinations peculiar to migraine. *J Nerv Ment Dis.* 1952; 116(4):346-51.
37. Zwijnenburg PJ, Wennink JM, Laman DM, Linssen WH. Alice in Wonderland syndrome: a clinical presentation of frontal lobe epilepsy. *Neuropediatrics.* 2002; 33(1):53-5.
38. Häusler M, Ramaekers VT, Doenges M, Schweizer K, et al. Neurological complications of acute and persistent Epstein-Barr virus infection in paediatric patients. *J Med Virol.* 2002; 68(2):253-63.
39. Bernal Vañó E, López Andrés N. Un caso de síndrome de Alicia en el país de las maravillas en probable relación con el uso de montelukast. *An Pediatr (Barc).* 2013; 78(2):127-8.
40. Zaidi S, Gandhi J, Vatsia S, Smith NL, et al. Congenital central hypoventilation syndrome: An overview of etiopathogenesis, associated pathologies, clinical presentation, and management. *Auton Neurosci.* 2018; 210:1-9.
41. Mellins RB, Balfour HH Jr, Turino GM, Winters RW. Failure of automatic control of ventilation (Ondine's curse). Report of an infant born with this syndrome and review of the literature. *Medicine (Baltimore).* 1970; 49(6):487-504.
42. Severinghaus JW, Mitchell RA. Ondine's curse - Failure of respiratory center automaticity while awake. *Clin Res.* 1962; 10:122.
43. Navarro FA. Dos personajes literarios en el lenguaje de la neurología: Ondine (II). *Rev Neurol.* 1997; 25(146):1629-35.
44. Wyman AL. The curse that never was. *Lancet.* 1980; 315(8177):1094.
45. Tamarin FM, Goldberg RJ, Brandstetter RD. The tale of Ondine: a curse, a kiss, a clasp, and a comment. *N Y State J Med.* 1989; 89(4):196-8.
46. Goic A. Sobre el uso de epónimos en medicina. *Rev Med Chile.* 2009; 137(11):1508-10.
47. Woywodt A, Matteson E. Should eponyms be abandoned? Yes. *BMJ.* 2007; 335(7617):424.
48. Alcaraz Ariza MA. Los epónimos en medicina. *Ibérica.* 2002; 4:55-73.
49. Musso CG, Enz PA. El arte como instrumento educativo en medicina. *Arch Argent Pediatr.* 2014; 112(6):494-5.
50. Musso CG, Enz PA, Werbin E. El símbolo y su función terapéutica: en busca de sus fundamentos científicos. *Arch Argent Pediatr.* 2016; 114(5):403-4.

CORRECCIÓN

En el artículo original "Efectos de las prácticas alimentarias durante la lactancia y de las características maternas en la obesidad infantil" publicado en *Arch Argent Pediatr* 2019;117(1):26-33, en la TABLA 2: Características perinatales, antecedentes de lactancia materna por peso actual de los niños a los 3 años de edad, **debe decir:**

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 .

Origin of certain eponyms used in pediatrics derived from literature

Alejandro Donoso F., M.D.^a and Daniela Arriagada S., M.D.^a

ABSTRACT

Eponyms are commonly used in medicine; some of them derive from the name of literary characters or make reference to classical myths. In this article, we underline some eponyms obtained from literature and review the characteristics of the literary characters, the circumstances that led to their creation, and the physicians who coined and adapted them to the field of medicine. A literary eponym offers a cultural and humanist perspective to our daily practice and is part of the history of medicine.

Key words: humanities, literature, eponyms, syndrome.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2019.eng.188>

To cite: Donoso FA, Arriagada SD. Origin of certain eponyms used in pediatrics derived from literature. *Arch Argent Pediatr* 2019;117(3):188-194.

INTRODUCTION

The name of clinical signs, diseases, and syndromes may be related to a description (strawberry tongue, Harlequin sign), the physician who first described them (Kawasaki disease), the causative alteration (glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency) or the underlying pathological process (acute renal failure).¹ However, some have taken their name from ancient literature or classical or popular literary stories.

Probably, the most appealing eponyms are derived from literature. They broaden our knowledge beyond the field of medicine because they position a disease in the wider context of human culture.

This article describes the origin and prevailing circumstances of some medical eponyms derived from the literature and used in pediatrics.

The authors do not mean to advise for or against the use of any of the eponyms mentioned here.

RAPUNZEL SYNDROME²

Rapunzel, the main character of the tale written by the Grimm brothers, Jacob and Wilhelm, was the “the most beautiful child beneath the sun.” Her most delightful characteristic was her long, golden hair, “as fine as gold thread and as strong as a dandelion.” When Rapunzel was 12 years old, Gothel, a sorcerer, locked her up in a tower with neither stairs nor a door, just a tiny room with only one small window at the top. Whenever she wanted to go inside, she would stand beneath the tower and called out: “Rapunzel, Rapunzel, let down your hair.” In the same manner, this allowed her beau to visit her (*Figure 1*).

Jacob (1785-1863) and his brother Wilhelm (1786-1859) were born in Hanau, Hesse. They were the elder children of a German bourgeois family. In 1796, their father died and they were forced to migrate to Kassel. A period of economic hardship struck and so they were left out of the social life of that time, which led them to focus obsessively on their studies at the Law School of the University of Marburg.³

When Prussia was invaded by Napoleon's army in 1806, the new government sought to suppress the local culture of the old regime. The Brothers Grimm considered themselves patriotic folklorists so, at that time, their writings took a turn to reinforce their national-populist strain. Thus, they decided to compile the stories, myths, and legends of the popular oral tradition of Germany with maximum respect for their simplicity. This was finally reflected in *Kinder-und Hausmärchen* (*The Children's and Household Tales*),⁴ which were published in two volumes, in 1812 and 1815. These are popularly

a. Unit of Pediatric Critical Patients, Hospital Clínico Metropolitano La Florida, Santiago, Chile.

E-mail address:
Alejandro Donoso F., M.D.:
adonosofuentes@gmail.com

Funding:
None.

Conflict of interest:
None.

Received: 7-4-2018
Accepted: 9-24-2018

known as *The Grimms' Fairy Tales* although they were not created by them. In the beginning, they were not much sold in Germany because the stories had plenty of footnotes and did not include illustrations; besides, the brothers considered that they were not aimed at the child audience. In spite of this, when Goethe read their work, in his letters to Charlotte von Stein, he pointed out that it was destined to "make children happy." This way, once the Brothers Grimm discovered their new child audience, they proceeded to tone down their stories. The last edition supervised by them was launched in 1857. The first translation into Spanish was done in 1879.

More than 200 tales in their collection make up an anthology of fairies, farces, fables, and allegories. In 2005, the Grimms' Fairy Tales were listed by the United Nations Educational, Scientific and Cultural Organization (UNESCO) in its Memory of the World Program.⁵

The Brothers Grimm's work was not only limited to compiling stories, they also carried out linguistic research and taught at the universities of Kassel, Göttingen, and Humboldt. In the last years of their lives, they focused on developing the largest and most comprehensive dictionary of the German language, of which they were able to publish just the first volume. At present, the Brothers Grimm are recognized as the founders of Germanic philology.

Over a century and a half later, Vaughan et al.⁶ described two cases of gastric trichobezoar that extended to the ileocecal valve. The ball of twisted hair was firmly adhered to the intestinal wall and was highly resistant to traction, thus causing multiple perforations. They coined the name *Rapunzel syndrome* for this infrequent form of gastric trichobezoar which extended to the small intestine or ascending colon, usually observed in girls and young women with underlying psychiatric disorders.⁷⁻¹⁰

MÜNCHHAUSEN'S SYNDROME¹¹

Karl Friedrich Hieronymus, Baron of Münchhausen (1720-1797), was a German cavalry officer who enlisted in the Russian army and participated in the military campaigns against the Ottoman Empire until his 30s. When he returned home to Bodenwerder, he told extravagant, amazing, and fantastic stories about his adventures.

Based on his deeds, which included flying over the battlefield sitting on a cannonball (Figure 2), traveling to the moon or to hell, dancing inside the stomach of a whale, among others, German scientist and writer Rudolf Erich Raspe (1737-1794) created a fanciful literary character called "Baron Münchhausen," which first appeared in the book titled *Baron Münchhausen's Narrative of*

FIGURE 1. *Rapunzel*



Arthur Rackham (1909)

FIGURE 2. *Baron Münchhausen*



Baron Münchhausen rides a cannonball.
August von Wille (before 1872)

his *Marvellous Travels and Campaigns in Russia*, published in English, in London in 1785. Such unexpected international fame of deceiver and liar caused an irreparable damage to the authentic baron's reputation, which deeply affected him.

In 1786, the poet Gottfried August Bürger translated the stories into German and even expanded them. The author of the original book remained anonymous until 1847, when Bürger's biography was published. This would explain why no legal actions were pursued by the baron to regain his honor.

This term was coined by Sir Richard Asher¹² in 1951 to characterize the individuals who intentionally showed signs and symptoms that generated numerous hospital visits and admissions. Originally, he classified them into three categories: abdominal, hemorrhagic, and neurological. Two decades after, English physician Samuel Meadow¹³ described two children with signs and symptoms induced or manufactured by their mothers and called this *Münchhausen's syndrome by proxy*. At present, this term is still used in pediatrics, although there are few studies on the epidemiology, treatment, and prognosis of Münchhausen's syndrome because most cases correspond to reports.¹⁴

PICKWICKIAN SYNDROME

Fat Joe is a popular character in *The Posthumous Papers of the Pickwick Club*¹⁵ (also known as *The Pickwick Papers*), a novel issued in installments in 1836 by young English journalist Charles Dickens (1812-1870) under the pseudonym of Boz. This elegant, satirical, and humorous novel tells the

adventures of Mr. Samuel Pickwick and his extravagant friends during their journey through England guided by their philanthropic desire; the novel depicted the habits of the nineteenth-century English society.

Dickens' childhood was marked by poverty and his wanderings through the streets of London. This experience probably made him empathize with abandoned children and poor, destitute, and disabled people. He learned stenography and worked as a journalist at the Parliament and later earned his living writing.¹⁶

Dickens played a relevant role in medicine¹⁷ by describing characters with different conditions. He also promoted the treatment of children and, more notably, revealed the human side of poverty and disability.

Dickens also participated in the preservation of the first children's hospital in the British Empire¹⁸ by publicizing it and raised funds by reading *A Christmas Carol*.

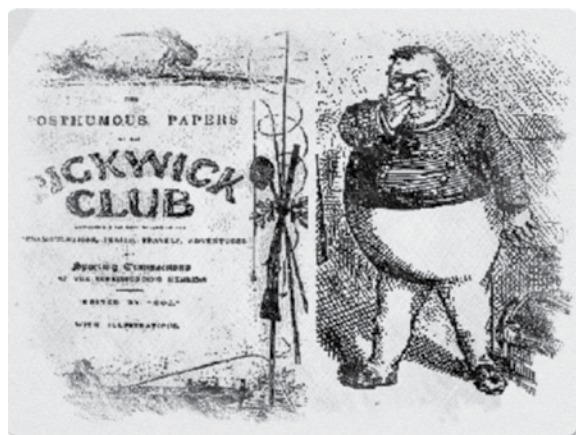
Dickens was a keen observer who made marvelous descriptions of his characters and provided many of the characteristics of sleep disorders¹⁹ more than a century before medical science recognized them as such.²⁰ Fat Joe, Mr. Wardler's servant, was described to have frequent unconquerable sleep episodes and as hard to wake up. In addition to his obesity (over 125 kg), he had a red face (polycythemia?) and snored loudly (Figure 3).

Many years later, a group of Boston hospitalists suggested the term *Pickwickian syndrome*²¹ to describe a patient who had sought treatment after his symptoms made him sleep during a poker hand, even though he had excellent cards. However, by the end of the 19th century, the condition of a patient was described as similar to that of Dickens' character.²² Later, Sir William Osler mentioned the "fat boy" in his book to discuss somnolence and obesity.²³

However, there are some discrepancies between the history and the use of this eponym because Mr. Pickwick did not suffer obesity-associated somnolence. In addition, the term proposed by Burwell (Pickwickian syndrome) also seemed wrong because Joe was never a member of the Pickwick Club.²⁴ Finally, it has been pointed out that Dickens was not the first one to make this clinical description.^{24,25}

The first reports in children date from the middle of the last century.^{26,27} At present, it is known as obesity hypoventilation syndrome (OHS).²⁸⁻³⁰

FIGURE 3. Fat Joe



To the left, the cover of *The Posthumous Papers of the Pickwick Club* (1836). To the right, Joe, the fat boy.

Alice in Wonderland Syndrome

The name of this syndrome refers to the character in Lewis Carroll's 1865 *Alice's Adventures in Wonderland*.³¹ In the novel, Alice suffers alterations of perception and feels that her body enlarges or that some parts change in shape, size or in relation to the rest of her body.

Charles Lutwidge Dodgson (1832-1898), better known by his pen name Lewis Carroll, was a writer, photographer, mathematician, and deacon of the Anglican Church.

According to his diary, it all started in July 4th, 1862 during his boat trips down the River Thames with the Liddell sisters –Lorina, Alice, and Edith–, the daughters of Henry Liddell, vice chancellor of Oxford University and dean of Christ Church College, where Dodgson was a Mathematics professor.³² At the request of Alice, he made up the argument of his famous novel, just to entertain the girls. Alice was impressed with the story and asked him to write it down. Once he completed the manuscript, Carroll gave it to her as a Christmas present, including his own illustrations (initially, it was called *Alice's Adventures Under Ground*). The book was finally published in 1865 with the title we know today and the illustrations of John Tenniel. The controversy in relation to Alice's role as inspiration for the book persists even today.

As it is known, the girl followed a white rabbit into a strange world, where she drank from a bottle labeled "drink me" and shrank (*Figure 4*). Then her body enlarged when she ate a cake labeled "eat me," with her head even touching the ceiling. Later her trunk contracted when she ate the mushroom the blue caterpillar gave her. In addition, Alice's inability to express her symptoms was manifested when she said: "Being so many sizes in one day is confusing. Quite confusing indeed."

This neurological syndrome affects the human senses of vision, hearing, and touch, as well as the perception of time. It is characterized by depersonalization, distorted perception of body image (micro- and macrosomatognosia) and visual alterations (micropsia, macropsia, teleopsia, metamorphosia, etc.), among other complex symptoms.^{33,34}

In 1955, British psychiatrist John Todd described illusory distortions of body image in his patients.³⁵ Although in scientific literature this is known as depersonalization/derealization syndrome, Todd observed the similarity with Alice's peculiar experience in the novel and renamed this entity. Three years before, Caro Lippman³⁶ had described seven patients with migraines and unusual body image distortions and noted similarities with Alice's adventures; besides, he pointed out that Lewis Carroll himself had migraines associated with some visual alterations, which probably inspired him.

It had been mainly described in children³² who had epilepsy,³⁷ Epstein-Barr encephalitis,³⁸ and in relation to drug use.³⁹

ONDINE'S CURSE

Congenital central hypoventilation syndrome is informally known with the eponym "Ondine's curse." This strange entity is characterized by the loss of automatic control during sleep, in the absence of a primary disease, and has been recently attributed to a mutation in the *PHOXB2* gene.⁴⁰ This syndrome was first described by Robert Mellins et al. in 1970.⁴¹

Much controversy has emerged regarding the creation of this eponym. Different origins and characteristics of alleged wickedness have been attributed to Ondine, the water nymph in love. The first physicians who used the term were Severinghaus and Mitchell in 1962, during a meeting of the Western Society for Clinical Research, where three neurosurgical patients were presented.⁴² The explanation given by the

FIGURE 4. *Alice in Wonderland*



Alice's Adventures in Wonderland
Illustration by John Tenniel (1865)

authors to choose the name “Ondine’s curse” was rather inaccurate.⁴³

In 1939, French writer Jean Giraudoux (1882-1944) adapted for the stage the novel *Undine*, by German novelist Friedrich Heinrich Karl de la Motte, Baron Fouqué, which had been published in 1811. Giraudoux’s “Ondine” voluntarily decided to abandon her husband after finding out about his infidelity while, at the same time and to avoid getting punished, he proclaimed that she had cheated on him first. Thus, absorbed in the romantic plot, it is observed that the gentleman in love told Ondine that his life had turned tempestuous without her: “*Un moment d’inattention, et j’oublierais d’entendre, de respirer... Il est mort parce que respirer l’embêtait, dirait-on... Il est mort d’amour*” (“A single moment of inattention, and I forget to breathe... He died, they will say, because it was a nuisance to breathe... He died of love.”) (Figure 5). This is the story that gives origin to the eponym of interest here.

As mentioned, Ondine had never placed a curse and her husband’s death was the result of his adultery; besides, she never presented this syndrome because she did not show an alteration in her breathing pattern.^{44,45}

Given the existing confusion about this eponym, in both the literary and the medical

fields, many authors have proposed to discontinue its use and change it for a more descriptive term.

DISCUSSION

The use of eponyms is frequent in medical language and has persisted to date;^{1,46} however, there is a valid discussion on whether their use is advisable.^{47,48} In our opinion, eponyms generate an interest in the history of medicine, deepen our knowledge, and enrich medical language, therefore making our daily practice more human.

Literary eponyms are illustrative paradigms of the mutual and widely renowned influence that takes place in the scientific and social disciplines. In this manner, medicine and literature are closely related to each other. This may be noted in the disease, pain, and death themes present in great works of literature (Dante, Cervantes, Moliere, Shakespeare, Mann, among others), in the role of literature in comprehensive medical training (medical ethics), and, lastly, in the number of great writers who were also physicians (Chekhov, Bulgakov, Rabelais, Conan Doyle, among many others). A less studied aspect is the impact of literary characters on our scientific language.

In this review, we have observed that, in some cases, the characteristics of the main character are similar to those of the medical entity (Pickwickian syndrome, Alice in Wonderland syndrome) while in others, names were selected as metaphors (Rapunzel, Münchhausen). In addition, several literary sources that lent their name or that of their characters were written approximately a century before the initial description of the medical condition, once they had become a well-settled component in social culture.

Literary material, like any other material resulting from art, and especially works of art of universal renown, are of great value in medicine due to the effect artistic symbolic images have on the stimulation of imagination and abductive reasoning, which are key mental functions for the development of diagnostic (patient treatment) and scientific hypotheses (medical research).^{49,50}

The current trend in medicine favors the use of accurate, direct scientific descriptions to refer to medical conditions instead of metaphorical eponyms. Although it is understandable, it is believed that besides helping to improve physicians’ culture, eponyms also offer warmth, brightness, and familiarity, all of which are highly necessary in our daily practice. ■

FIGURE 5. *Ondine*



John William Waterhouse (1872)

REFERENCES

- Zafra Anta MA, Medino Muñoz J, Gorrotxategi Gorrotxategi P, Ponte Hernando F. Uso de eponimos en revistas pediátricas en español en los últimos 10 años. ¿Está cambiando? *An Pediatr (Barc)*. 2018; 88(1):58-60.
- Naik S, Gupta V, Naik S, Rangole A, et al. Rapunzel syndrome reviewed and redefined. *Dig Surg*. 2007; 24(3):157-61.
- Denecke L. Brothers Grimm: German folklorists and linguists. [Accessed on: March 29th, 2018]. Available at: <https://www.britannica.com/biography/Brothers-Grimm>.
- Encyclopedia of World Biography. Brothers Grimm Biography. [Accessed on: April 1th, 2018]. Available at: <http://www.notablebiographies.com/Gi-He/Grimm-Brothers.html>.
- Organización de las Naciones Unidas para la Educación, la Ciencia y la Cultura. Veintinueve obras y colecciones documentales inscritas en el Registro "Memoria del Mundo". [Accessed on: April 10th, 2018]. http://portal.unesco.org/es/ev.php-URL_ID=28029&URL_DO=DO_TOPIC&URL_SECTION=201.html.
- Vaughan ED Jr, Sawyers JL, H.W. Scott HW Jr. The Rapunzel syndrome-an unusual complication of intestinal bezoar. *Surgery*. 1968; 63(2):339-43.
- Rabie ME, Arishi AR, Khan A, Ageely H, et al. Rapunzel syndrome: The unsuspected culprit. *World J Gastroenterol*. 2008; 14(7):1141-3.
- Sharma AK, Hussain A, Walia D, Bansal S. Trichobezoar and Rapunzel syndrome: A review. *Onc Gas Hep Rep*. 2015; 4:28-9.
- Anzieta VJ, Felmer EO, Gabrielli NM, Venturelli F, et al. Obstrucción Intestinal causada por Tricobezoar: síndrome de Rapunzel. *Rev Med Chil*. 2008; 136(8):1027-30.
- Bargas Ochoa M, Xacur Hernández M, Espadas Torres M, Quintana Gamboa A, et al. Síndrome de Rapunzel con doble tricobezoar simultáneo en una adolescente: Reporte de caso. *Rev Chil Pediatr*. 2018; 89(1):98-102.
- O'shea B, McGennis A, Cahill M, Falvey J. Munchausen's syndrome. *Br J Hosp Med*. 1984; 31(4):269-74.
- Asher R. Munchausen's syndrome. *Lancet*. 1951; 1(6650):339-41.
- Meadow R. Munchausen syndrome by proxy. The hinterland of child abuse. *Lancet*. 1977; 2(8033):343-5.
- Sousa D Filho, Kanomata EY, Feldman RJ, Neto AM. Munchausen syndrome and Munchausen syndrome by proxy: a narrative review. *Einstein (Sao Paulo)*. 2017; 15(4):516-21.
- Dickens C. The posthumous papers of the Pickwick Club. London: Chapman and Hall; 1836.
- Edwards M. Reflections on Charles Dickens. *London J Prim Care (Abingdon)*. 2012; 5(1):49-50.
- Charles Dickens (obituary). *Br Med J*. 1870; 2(519):636.
- Markel H. Charles Dickens' work to help establish Great Ormond Street Hospital, London. *Lancet*. 1999; 354(9179):673-5.
- Kryger M. Charles Dickens: impact on medicine and society. *J Clin Sleep Med*. 2012; 8(3):333-8.
- Burwell CS, Robin ED, Whaley RD, Bickelmann AG. Extreme obesity associated with alveolar hypoventilation-a Pickwickian Syndrome. 1956. *Obes Res*. 1994; 2(4):390-7.
- Bickelmann AG, Burwell CS, Robin ED, Whaley RD. Extreme obesity associated with alveolar hypoventilation; a Pickwickian syndrome. *Am J Med*. 1956; 21(5):811-8.
- Caton R. Case of narcolepsy. *Clin Soc Trans*. 1889; 22:133-7.
- Osler W. Principles and Practice of Medicine. 6th ed. London: Sidney Appleton; 1905.
- Navarro FA. Dos personajes literarios en el lenguaje de la neurología: Pickwick (I). *Rev Neurol*. 1997; 25(144):1297-302.
- Kryger MH. Sleep apnea. From the needles of Dionysius to continuous positive airway pressure. *Arch Intern Med*. 1983; 143(12):2301-3.
- Spier N, Karelitz S. The Pickwickian syndrome: case in a child. *AMA J Dis Child*. 1960; 99:822-7.
- Cayler GG, Mays J, Riley HD Jr. Cardiorespiratory syndrome of obesity (Pickwickian syndrome) in children. *Pediatrics*. 1961; 27:237-45.
- Branstetter GW, Lempert NL, Sotomayor T, Crombet O, et al. Obesity hypoventilation syndrome in a 12-year-old child requiring therapeutic phlebotomy: case report and review of the literature. *Pediatr Int*. 2014; 56(6):e99-101.
- Littleton SW, Mokhlesi B. The pickwickian syndrome-obesity hypoventilation syndrome. *Clin Chest Med*. 2009; 30(3):467-78.
- Mokhlesi B. Obesity hypoventilation syndrome: a state-of-the-art review. *Respir Care*. 2010; 55(10):1347-62.
- Carroll L. Alice's Adventures in Wonderland. London: Chadwick and Sons; 1865.
- Farooq O, Fine EJ. Alice in Wonderland Syndrome: A Historical and Medical Review. *Pediatr Neurol*. 2017; 77:5-11.
- Podoll K, Ebel H, Robinson D, Nicola U. Sintomi essenziali ed accessori nella sindrome di Alice nel paese delle meraviglie. *Minerva Med*. 2002; 93(4):287-94.
- Liu AM, Liu JG, Liu GW, Liu GT. "Alice in wonderland" syndrome: presenting and follow-up characteristics. *Pediatr Neurol*. 2014; 51(3):317-20.
- Todd J. The syndrome of Alice in Wonderland. *Can Med Assoc J*. 1955; 73(9):701-4.
- Lippman CW. Certain hallucinations peculiar to migraine. *J Nerv Ment Dis*. 1952; 116(4):346-51.
- Zwijenburg PJ, Wennink JM, Laman DM, Linssen WH. Alice in Wonderland syndrome: a clinical presentation of frontal lobe epilepsy. *Neuropediatrics*. 2002; 33(1):53-5.
- Häusler M, Ramaekers VT, Doenges M, Schweizer K, et al. Neurological complications of acute and persistent Epstein-Barr virus infection in paediatric patients. *J Med Virol*. 2002; 68(2):253-63.
- Bernal Vañó E, López Andrés N. Un caso de síndrome de Alicia en el país de las maravillas en probable relación con el uso de montelukast. *An Pediatr (Barc)*. 2013; 78(2):127-8.
- Zaidi S, Gandhi J, Vatsia S, Smith NL, et al. Congenital central hypoventilation syndrome: An overview of etiopathogenesis, associated pathologies, clinical presentation, and management. *Auton Neurosci*. 2018; 210:1-9.
- Mellins RB, Balfour HH Jr, Turino GM, Winters RW. Failure of automatic control of ventilation (Ondine's curse). Report of an infant born with this syndrome and review of the literature. *Medicine (Baltimore)*. 1970; 49(6):487-504.
- Severinghaus JW, Mitchell RA. Ondine's curse - Failure of respiratory center automaticity while awake. *Clin Res*. 1962; 10:122.
- Navarro FA. Dos personajes literarios en el lenguaje de la neurología: Ondine (II). *Rev Neurol*. 1997; 25(146):1629-35.
- Wyman AL. The curse that never was. *Lancet*. 1980; 315(8177):1094.
- Tamarin FM, Goldberg RJ, Brandstetter RD. The tale of Ondine: a curse, a kiss, a clasp, and a comment. *N Y State*

- J Med.* 1989; 89(4):196-8.
46. Goic A. Sobre el uso de epónimos en medicina. *Rev Med Chile.* 2009; 137(11):1508-10.
47. Woywodt A, Matteson E. Should eponyms be abandoned? Yes. *BMJ.* 2007; 335(7617):424.
48. Alcaraz Ariza MA. Los epónimos en medicina. *Ibérica.* 2002; 4:55-73.
49. Musso CG, Enz PA. El arte como instrumento educativo en medicina. *Arch Argent Pediatr.* 2014; 112(6):494-5.
50. Musso CG, Enz PA, Werbin E. El símbolo y su función terapéutica: en busca de sus fundamentos científicos. *Arch Argent Pediatr.* 2016; 114(5):403-4.

Humanismo en medicina. El rol crucial del pediatra en el trastorno del espectro autista

Humanism in medicine. The critical role of pediatricians in autism spectrum disorder

Dr. Nicolás Loyacono^a, Dra. en Química María L. Ferreira^b y Dr. Roberto Iermoli^a

RESUMEN

Este artículo presenta la importancia de los problemas médicos concomitantes al diagnóstico del trastorno del espectro autista (TEA). Se resalta el rol del pediatra como el profesional médico preparado para evaluar, testear, diagnosticar y tratar estos problemas en la niñez. La población con diagnóstico de TEA es vulnerable sistémicamente. TEA es el nombre dado a una sintomatología emergente de una encefalopatía crónica, dinámica y sistémica según el modelo de la doctora Martha Herbert (Harvard, EE. UU.). Basados en este, se plantea la situación de las familias de los pacientes, en la Argentina, que no encuentran respuestas sobre los problemas médicos concomitantes al diagnóstico del TEA con los modelos: psicoanalítico, genético y de las neurodiversidades. Se establece la necesidad de revisar los modelos vigentes, en el marco del humanismo en medicina, debido a que los resultados no son los esperados.

Palabras clave: problemas médicos concomitantes, trastorno del espectro autista, encefalopatías.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2019.195>

Texto completo en inglés:

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2019.eng.195>

- a. Hospital de Clínicas José de San Martín (HCJSM), Buenos Aires, R. Argentina.
- b. Planta Piloto de Ingeniería Química (PLAPIQUI)-Universidad Nacional del Sur (UNS)-Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET), Bahía Blanca, R. Argentina.

Cómo citar: Loyacono N, Ferreira ML, Iermoli R. Humanismo en medicina. El rol crucial del pediatra en el trastorno del espectro autista. *Arch Argent Pediatr* 2019;117(3):195-197.

INTRODUCCIÓN

En estos tiempos de aumentos constantes de las prevalencias de los desafíos del neurodesarrollo en la niñez, entre ellos, el trastorno del espectro autista (TEA),^{1,2} es necesaria la reflexión sobre el rol del pediatra (y, luego, del médico clínico y/o generalista) en un modelo avanzado para tratarlos.

Aparece, recientemente, un nuevo abordaje al TEA, que es considerado un trastorno modelo para la consideración de un

enfoque biopsicosocial, cultural, emocional y ambiental para múltiples enfermedades crónicas no transmisibles. Es presentado por la Dra. Martha Herbert en 2005.^{3,4} En este nuevo paradigma, el TEA se ve como el nombre dado a la sintomatología emergente y relacionada con una encefalopatía crónica, dinámica y sistémica, pero potencialmente reversible (aun de modo parcial).³ Dicha encefalopatía tiene múltiples componentes que comprometen diversos aparatos y sistemas, no solo el sistema nervioso central. En este contexto, el rol del pediatra se vuelve trascendente.

En los modelos anteriores, el pediatra detectaba señales de alarma y derivaba a evaluaciones de los especialistas. Durante los últimos años, se ha enfatizado el abordaje de los problemas médicos concomitantes al diagnóstico (PMCD) no solo del TEA, sino también de otros desafíos del neurodesarrollo, como el trastorno del déficit de atención (TDA) y el trastorno de hiperactividad (TH), combinados o no. Estos problemas médicos concomitantes son de competencia del médico pediatra y abarcan todo su espectro de formación profesional: desde lo gastrointestinal hasta lo inmune, desde lo toxicológico hasta lo bioquímico-nutricional, desde lo dermatológico hasta lo neurológico y más. La literatura más actualizada hasta agosto de 2018 es suficientemente exhaustiva como para presentar con evidencia de alta calidad la prevalencia mayor, en los niños, los adolescentes y los adultos con desafíos del neurodesarrollo (y, en particular, con TEA), de

Correspondencia:
Dr. Nicolás Loyacono:
nicoloya@hotmail.com

Financiamiento:
Ninguno.

Conflicto de intereses:
Ninguno que declarar.

Recibido: 5-3-2018
Aceptado: 27-11-2018

múltiples problemas médicos concomitantes,^{5,6} en relación con la población general. Entre ellos, deben citarse la deficiencia grave o insuficiencia de vitamina D,⁷ la disfunción inmune,⁸ la deficiencia cerebral de folato,⁹ las alteraciones en la microbiota intestinal y los problemas gastrointestinales,¹⁰ las intolerancias o sensibilidades alimentarias,¹¹ las anomalías metabólicas,¹² la disfunción mitocondrial,¹³ el estrés oxidativo,¹⁴ la inflamación,¹⁵ la activación de la microglía encefálica¹⁶ y más. En la revisión bibliográfica científica de los últimos 5 años, existen varios reportes consensuados de abordaje de la evaluación, el diagnóstico y el tratamiento de entidades médicas que han sido consideradas controversiales y tratadas como tales en los consultorios pediátricos y clínicos. A la luz de la evidencia mencionada y publicada, es necesario un replanteo. Tal es el caso de enfermedades consideradas autoinmunes, como *pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infections* (PANDAS), *pediatric infection-triggered autoimmune neuropsychiatric disorder* (PITAND), *pediatric acute-onset neuropsychiatric syndrome* (PANS)¹⁷ u otras, como la sensibilidad al gluten no celíaca (SGNC).¹⁸ En el caso de los PANDAS y del TEA, un estudio reciente de 2018, de Chain et al.,¹⁹ vincula tres antígenos microbianos comunes a las respuestas de anticuerpos antineuronales en el TEA/PANDAS y sugiere que el mimetismo molecular entre el huésped y el patógeno puede desempeñar un papel en el desarrollo de los autoanticuerpos y, potencialmente, conducir a síntomas neuropsiquiátricos en el TEA/PANDAS. Entonces, el TEA puede complicarse con anticuerpos antineuronales que pueden desarrollarse durante las infecciones y contribuir a sus síntomas.

En este contexto, la familia del niño/adolescente/adulto con TEA, literalmente, está perdida, confundida y sola. En el marco de los modelos aplicados los últimos 30 años en el TEA, la exploración de entidades clínicas sumamente importantes, como la SGNC o PANDAS-PITAND-PANS, entre otras, es minimizada. En esta situación, la familia del niño/adolescente/adulto con TEA no encuentra ninguna respuesta más allá de la descalificación de sus preocupaciones respecto a los PMCD y la minimización de las situaciones diarias que debe enfrentar, como la falta de sueño, la conducta disruptiva, la agresión y autoagresión, la sintomatología inmanejable, las alteraciones en la alimentación, la evacuación

y más. Solo tiene acceso a información que le permite transitar un camino que se le señala como único: paliar la sintomatología.

Son numerosas las publicaciones que muestran que los resultados obtenidos en el medio y largo plazo de los modelos de tratamiento del TEA aplicados los últimos 30 años no son los esperados. Las personas con diagnóstico de TEA y discapacidad intelectual tienen como promedio de vida 36 años; las personas con diagnóstico de TEA sin discapacidad intelectual tienen 9 veces más riesgo de suicidio que la población general. La literatura específica confirma la correlación de los PMCD del TEA con el mayor riesgo de mortalidad.²⁰ La ansiedad, la depresión, el trastorno obsesivo compulsivo, los tics, las alteraciones conductuales, la agresión y la autoagresión son altísimamente prevalentes en los pacientes adultos con TEA.²¹⁻²³ Hasta el 95 % de ellos, en EE. UU., vive con sus padres y hasta el 80 % no tiene trabajo luego de los 21 años.²³

En esta situación, se debe reconsiderar un planteo de otro tipo de abordaje integral al TEA, que puede extenderse a todo un universo de trastornos o enfermedades crónicas no transmisibles. Bajo estas premisas, el rol del médico pediatra y del médico clínico y generalista es crucial y es urgente que ocupen las necesarias posiciones de liderazgo de equipos interdisciplinarios que consideren la optimización de la salud física del cuerpo entero en el TEA, tal como la bibliografía internacional y local más reciente plantea.²⁴⁻²⁶ En paralelo, debe trabajarse en todos los apoyos conductuales, relacionales, psicológicos, psicoeducativos, fonoaudiológicos y adicionales según el cuadro individual. Como nunca antes, en 2018, se experimenta un cambio kulniano del paradigma en cuanto a lo que el TEA es, cómo se trata e incluso cómo sería/es modulable luego del diagnóstico, que abre, entonces, un camino a la expectativa de la prevención de los PMCD del TEA y del impacto que esto puede tener en la trayectoria individual de este trastorno. ■

Nota

La Dra. en Química María Luján Ferreira es la madre de un joven a quien se le diagnosticó TEA en 2003, investigadora principal (CONICET) y asesora científica del HCJSM según la Res. 3070/2015 del Directorio del CONICET.

REFERENCIAS

1. Kim YS, Leventhal BL, Koh YJ, Fombonne E, et al. Prevalence of autism spectrum disorders in a total population sample.

- Am J Psychiatry*. 2011; 168(9):904-12.
2. Pantelis PC, Kennedy DP. Estimation of the prevalence of autism spectrum disorder in South Korea, revisited. *Autism*. 2016; 20(5):517-27.
 3. Herbert M. Autism: A Brain Disorder, or a Disorder that affects the brain? *Clin Neuropsychiatry*. 2005; 2(6):354-79.
 4. Hu VW (ed.). *Frontiers In Autism Research: New Horizons For Diagnosis And Treatment*. London: World Scientific Publishing Co; 2014.
 5. Loyacono N, Artigas D, Gerbi MD, Gertiser MA. *Trastornos del Espectro Autista. Enfoque Integrador: El arte de lo posible*. Buenos Aires: Ediciones Globales; 2015.
 6. Muskens JB, Velders FP, Staal WG. Medical comorbidities in children and adolescents with autism spectrum disorders and attention deficit hyperactivity disorders: a systematic review. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2017; 26(9):1093-103.
 7. Saad K, Abdel-Rahman AA, Elserogy YM, Al-Atram AA, et al. Vitamin D status in autism spectrum disorders and the efficacy of vitamin D supplementation in autistic children. *Nutr Neurosci*. 2016; 19(8):346-51.
 8. Careaga M, Rogers S, Hansen RL, Amaral DG, et al. Immune Endophenotypes in Children With Autism Spectrum Disorder. *Biol Psychiatry*. 2017; 81(5):434-41.
 9. Frye RE, Sequeira JM, Quadros EV, James SJ, et al. Cerebral folate receptor autoantibodies in autism spectrum disorder. *Mol Psychiatry*. 2013; 18(3):369-81.
 10. Li Q, Han Y, Dy ABC, Hagerman RJ. The Gut Microbiota and Autism Spectrum Disorders. *Front Cell Neurosci*. 2017; 11:120.
 11. Whiteley P. Food and the gut: relevance to some of the autisms. *Proc Nutr Soc*. 2017; 76(4):478-83.
 12. Khemakhem AM, Frye RE, El-Ansary A, Al-Ayadhi L, et al. Novel biomarkers of metabolic dysfunction in autism spectrum disorder: potential for biological diagnostic markers. *Metab Brain Dis*. 2017; 32(6):1983-97.
 13. Rose S, Bennuri SC, Murray KF, Buie T, et al. Mitochondrial dysfunction in the gastrointestinal mucosa of children with autism: A blinded case-control study. *PLoS One*. 2017; 12(10):e0186377.
 14. El-Ansary A, Bjørklund G, Chirumbolo S, Alnakhli OM. Predictive value of selected biomarkers related to metabolism and oxidative stress in children with autism spectrum disorder. *Metab Brain Dis*. 2017; 32(4):1209-21.
 15. Prata J, Santos SG, Almeida MI, Coelho R, et al. Bridging Autism Spectrum Disorders and Schizophrenia through inflammation and biomarkers-pre-clinical and clinical investigations. *J Neuroinflammation*. 2017; 14(1):179.
 16. Suzuki K, Sugihara G, Ouchi Y, Nakamura K, et al. Microglial activation in young adults with autism spectrum disorder. *JAMA Psychiatry*. 2013; 70(1):49-58.
 17. Koplewicz H. Special Issue: PANS-PANDAS Treatment Guidelines. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2017; 27(7):561.
 18. Catassi C, Elli L, Bonaz B, Bouma G, et al. Diagnosis of Non-Celiac Gluten Sensitivity (NCGS): The Salerno Experts' Criteria. *Nutrients*. 2015; 7(6):4966-77.
 19. Chain JL, Cox CJ, Álvarez KM, Menéndez CM, et al. Anti-neuronal and anti-microbial immunity link CaMKII and autism spectrum disorder with pediatric acute-onset neuropsychiatric syndrome. *J Immunol*. 2018; 200(Suppl 1):166.63.
 20. Cusack J, Shaw S, Spinners J, Sterry R. Personal tragedies, public crisis. The urgent need for a national response to early death in autism. *Autistica*. 2016. [Consulta: 28 de noviembre de 2018]. Disponible en: <https://www.autistica.org.uk/downloads/files/Personal-tragedies-public-crisis-ONLINE.pdf>.
 21. Hirvikoski T, Mittendorfer-Rutz E, Boman M, Larsson H, et al. Premature mortality in autism spectrum disorder. *Br J Psychiatry*. 2016; 208(3):232-8.
 22. Guan J, Li G. Injury Mortality in Individuals With Autism. *Am J Public Health*. 2017; 107(5):791-3.
 23. Drexler Autism Institute National Autism Indicators Report. Drexler University. 2015, 2016 y 2017. [Consulta: 28 de noviembre de 2018]. Disponible en: <http://drexel.edu/autismoutcomes/publications-and-reports/nat-autism-indicators-report/>.
 24. Perrin JM, Coury DL, Klatka K, Winklosky B, et al. The Autism Intervention Research Network on Physical Health and the Autism Speaks Autism Treatment Network. *Pediatrics*. 2016; 137(Suppl 2):S67-71.
 25. Lajonchere C, Jones N, Coury DL, Perrin JM. Leadership in health care, research, and quality improvement for children and adolescents with autism spectrum disorders: Autism Treatment Network and Autism Intervention Research Network on Physical Health. *Pediatrics*. 2012; 130(Suppl 2):S62-8.
 26. Loyacono N, Ferreira ML, Iermoli RH. *Trastornos del Espectro Autista. Enfoque Integrador: Del arte de lo posible a la Investigación puesta en Práctica*. Buenos Aires: Ediciones Globales; 2018.

El buen médico trata la enfermedad del paciente, pero el médico excelente trata al paciente que tiene la enfermedad.

William Osler

Humanism in medicine. The critical role of pediatricians in autism spectrum disorder

Nicolás Loyacono, M.D.^a, María L. Ferreira, PhD in Chemistry^b and Roberto Iermoli, M.D.^a

ABSTRACT

In this article, we describe the importance of coexisting medical problems in the diagnosis of autism spectrum disorder (ASD). It is worth noting the role of pediatricians as health care providers trained to assess, test, diagnose, and treat such conditions during childhood. The population diagnosed with ASD is systemically vulnerable. ASD is the name given to a group of symptoms resulting from a systemic, dynamic, chronic encephalopathy according to the model proposed by Martha Herbert, M.D. (Harvard, USA). Based on this model, we may describe the circumstances of patients' families who, in Argentina, are unable to find answers on the coexisting medical problems in the diagnosis of ASD according to the psychoanalytic, genetic, and neurodiversity models. It is necessary to review current models in the setting of humanism in medicine because, so far, results have not been as expected.

Key words: coexisting medical problems, autism spectrum disorder, encephalopathies.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2019.eng.195>

To cite: Loyacono N, Ferreira ML, Iermoli R. Humanism in medicine. The critical role of pediatricians in autism spectrum disorder. *Arch Argent Pediatr* 2019;117(3):195-197.

- a. Hospital de Clínicas
José de San Martín
Buenos Aires,
Argentina.
- b. National Council
for Scientific and
Technological
Research (Consejo
Nacional de
Investigaciones
Científicas
y Técnicas,
CONICET),
Bahía Blanca,
Argentina.

E-mail address:
Nicolás Loyacono, M.D.:
nicoloya@hotmail.com

Funding:
None.

Conflict of interest:
None.

Received: 3-5-2018
Accepted: 11-27-2018

INTRODUCTION

In these times of increasing prevalence of neurodevelopmental challenges during childhood, including autism spectrum disorder (ASD),^{1,2} it is necessary to think about the role of pediatricians (and then, primary care physicians and/or general practitioners) in the setting of an advanced management model.

A new approach to ASD has recently emerged. ASD is considered a model disorder for a biopsychosocial, cultural, emotional, and environmental approach to multiple non-communicable chronic diseases. The model was presented by Martha Herbert in 2005.^{3,4} In this new paradigm, ASD is the name given to

a set of emerging symptoms related to a systemic, dynamic, chronic encephalopathy that is potentially reversible (although partially).³ The multiple components of this encephalopathy involve several organ systems, not only the central nervous system. In this setting, the role of pediatricians becomes transcendental.

In previous models, pediatricians detected the warning signs and referred their patients for assessment with a specialist. In recent years, the emphasis has been placed on the management of coexisting medical problems at the time of diagnosis, not only on ASD, but also in other neurodevelopmental challenges, e.g., attention deficit disorder (ADD) and hyperactivity disorder (HD), either combined or not. These medical problems are part of pediatricians' competence and span their professional training: from gastrointestinal disorders to immunity, from toxicity to biochemistry and nutrition, from skin disorders to neurological involvement, and even more. The most updated bibliography up to August 2018 contains enough comprehensive, high-quality evidence of the higher prevalence of multiple coexisting medical problems among children, adolescents, and adults with neurodevelopmental challenges (specifically, ASD),^{5,6} compared to the general population. For example, severe vitamin D deficiency or vitamin D insufficiency,⁷ immune deficiency,⁸ cerebral folate deficiency,⁹ gut microbiota alterations and gastrointestinal problems,¹⁰ food sensitivity or intolerance,¹¹ metabolic abnormalities,¹² mitochondrial dysfunction,¹³ oxidative stress,¹⁴ inflammation,¹⁵ encephalic microglial

activation,¹⁶ etc. The scientific bibliography review of the past 5 years includes several consensus reports on the approach to the assessment, diagnosis, and treatment of medical conditions that have been considered controversial and treated as such in pediatric and clinical outpatient clinics. In light of the evidence –both published and mentioned here–, a reformulation is necessary. This is the case of the so-called autoimmune diseases, such as pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infections (PANDAS), pediatric infection-triggered autoimmune neuropsychiatric disorder (PITAND), pediatric acute-onset neuropsychiatric syndrome (PANS),¹⁷ or others like non-celiac gluten sensitivity (NCGS).¹⁸ In the case of PANDAS and ASD, a recent study from 2018 by Chain et al.¹⁹ has established a relation between three common microbial antigens and anti-neural antibody responses in ASD/PANDAS and suggested that molecular mimicry between the host and the pathogen may play a role in antibody development and potentially lead to neuropsychiatric symptoms in ASD/PANDAS. Therefore, ASD may be complicated with anti-neuronal antibodies that may develop during infections and contribute to ASD symptoms.

In this context, the families of children, adolescents, and adults with ASD are literally lost, confused, and alone. In the setting of the models applied to ASD in the past 30 years, the exploration of highly important clinical entities, such as NCGS or PANDAS-PITAND-PANS, among others, has been minimized. In this situation, the families of children, adolescents, and adults with ASD are unable to find any answer other than disqualification of their concern for coexisting medical problems in ASD diagnosis and the minimization of everyday situations that they have to face, like lack of sleep, disruptive behaviors, aggressiveness and self-harm, unmanageable symptoms, eating habit and bowel movement alterations, etc. They only have access to information that helps them follow a path that is pointed out as the only one: the management of symptoms.

Numerous publications have demonstrated that mid- and long-term results of ASD models applied in the past 30 years are not as expected. People diagnosed with ASD and intellectual disability have an average life expectancy of 36 years; people diagnosed with ASD but no intellectual disability have 9 times more risks for

suicide than the general population. The specific bibliography has confirmed the correlation between coexisting medical problems in ASD diagnosis and a higher risk for mortality.²⁰ Anxiety, depression, obsessive compulsive disorder, tics, behavior alterations, aggressiveness and self-harm are extremely prevalent in adult patients with ASD.²¹⁻²³ In the USA, up to 95 % of them live with their parents, and up to 80 % are unemployed after turning 21 years old.²³

In these circumstances, a different comprehensive approach to ASD should be considered, one that may extend to the entire universe of non-communicable chronic diseases or disorders. Under these premises, the role of pediatricians, primary care physicians, and general practitioners is critical; they are required to urgently take the leadership of interdisciplinary teams that consider the enhancement of physical health in ASD, as recently proposed by the international and local bibliography.²⁴⁻²⁶ At the same time, it is necessary to work on behavioral, relational, psychological, psychoeducational, speech and language, and other aspects, depending on individual needs. Like never before, in 2018, the meaning of ASD, its treatment, and even what is or may be modifiable after diagnosis have gone through a Kuhnian paradigm shift, which therefore opens a new path to the expectations of preventing coexisting medical problems in ASD diagnosis and the impact this may have on the individual pathway of people with ASD. ■

Note

María Luján Ferreira, PhD in Chemistry, has a son diagnosed with ASD in 2003 and is a Principal Researcher (CONICET) and a scientific advisor for the HCJSM as per Res. 3070/2015, issued by the Board of CONICET.

REFERENCES

1. Kim YS, Leventhal BL, Koh YJ, Fombonne E, et al. Prevalence of autism spectrum disorders in a total population sample. *Am J Psychiatry*. 2011; 168(9):904-12.
2. Pantelis PC, Kennedy DP. Estimation of the prevalence of autism spectrum disorder in South Korea, revisited. *Autism*. 2016; 20(5):517-27.
3. Herbert M. Autism: A Brain Disorder, or a Disorder that affects the brain? *Clin Neuropsychiatry*. 2005; 2(6):354-79.
4. Hu VW (ed.). *Frontiers In Autism Research: New Horizons For Diagnosis And Treatment*. London: World Scientific Publishing Co; 2014.
5. Loyacono N, Artigas D, Gerbi MD, Gertiser MA. *Trastornos del Espectro Autista. Enfoque Integrador: El arte de lo posible*. Buenos Aires: Ediciones Globales; 2015.
6. Muskens JB, Velders FP, Staal WG. Medical comorbidities

- in children and adolescents with autism spectrum disorders and attention deficit hyperactivity disorders: a systematic review. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2017; 26(9):1093-103.
7. Saad K, Abdel-Rahman AA, Elserogy YM, Al-Atram AA, et al. Vitamin D status in autism spectrum disorders and the efficacy of vitamin D supplementation in autistic children. *Nutr Neurosci*. 2016; 19(8):346-51.
 8. Careaga M, Rogers S, Hansen RL, Amaral DG, et al. Immune Endophenotypes in Children With Autism Spectrum Disorder. *Biol Psychiatry*. 2017; 81(5):434-41.
 9. Frye RE, Sequeira JM, Quadros EV, James SJ, et al. Cerebral folate receptor autoantibodies in autism spectrum disorder. *Mol Psychiatry*. 2013; 18(3):369-81.
 10. Li Q, Han Y, Dy ABC, Hagerman RJ. The Gut Microbiota and Autism Spectrum Disorders. *Front Cell Neurosci*. 2017; 11:120.
 11. Whiteley P. Food and the gut: relevance to some of the autisms. *Proc Nutr Soc*. 2017; 76(4):478-83.
 12. Khemakhem AM, Frye RE, El-Ansary A, Al-Ayadhi L, et al. Novel biomarkers of metabolic dysfunction in autism spectrum disorder: potential for biological diagnostic markers. *Metab Brain Dis*. 2017; 32(6):1983-97.
 13. Rose S, Bennuri SC, Murray KF, Buie T, et al. Mitochondrial dysfunction in the gastrointestinal mucosa of children with autism: A blinded case-control study. *PLoS One*. 2017; 12(10):e0186377.
 14. El-Ansary A, Bjørklund G, Chirumbolo S, Alnakhli OM. Predictive value of selected biomarkers related to metabolism and oxidative stress in children with autism spectrum disorder. *Metab Brain Dis*. 2017; 32(4):1209-21.
 15. Prata J, Santos SG, Almeida MI, Coelho R, et al. Bridging Autism Spectrum Disorders and Schizophrenia through inflammation and biomarkers-pre-clinical and clinical investigations. *J Neuroinflammation*. 2017; 14(1):179.
 16. Suzuki K, Sugihara G, Ouchi Y, Nakamura K, et al. Microglial activation in young adults with autism spectrum disorder. *JAMA Psychiatry*. 2013; 70(1):49-58.
 17. Koplewicz H. Special Issue: PANS-PANDAS Treatment Guidelines. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2017; 27(7):561.
 18. Catassi C, Elli L, Bonaz B, Bouma G, et al. Diagnosis of Non-Celiac Gluten Sensitivity (NCGS): The Salerno Experts' Criteria. *Nutrients*. 2015; 7(6):4966-77.
 19. Chain JL, Cox CJ, Álvarez KM, Menéndez CM, et al. Anti-neuronal and anti-microbial immunity link CaMKII and autism spectrum disorder with pediatric acute-onset neuropsychiatric syndrome. *J Immunol*. 2018; 200(Suppl 1):166.63.
 20. Cusack J, Shaw S, Spinners J, Sterry R. Personal tragedies, public crisis. The urgent need for a national response to early death in autism. *Autistica*. 2016. [Accessed on: November 28th, 2018]. Available at: <https://www.autistica.org.uk/downloads/files/Personal-tragedies-public-crisis-ONLINE.pdf>.
 21. Hirvikoski T, Mittendorfer-Rutz E, Boman M, Larsson H, et al. Premature mortality in autism spectrum disorder. *Br J Psychiatry*. 2016; 208(3):232-8.
 22. Guan J, Li G. Injury Mortality in Individuals With Autism. *Am J Public Health*. 2017; 107(5):791-3.
 23. Drexler Autism Institute National Autism Indicators Report. Drexler University. 2015, 2016 y 2017. [Accessed on: November 28th, 2018]. Available at: <http://drexel.edu/autismoutcomes/publications-and-reports/nat-autism-indicators-report/>.
 24. Perrin JM, Coury DL, Klatka K, Winklosky B, et al. The Autism Intervention Research Network on Physical Health and the Autism Speaks Autism Treatment Network. *Pediatrics*. 2016; 137(Suppl 2):S67-71.
 25. Lajonchere C, Jones N, Coury DL, Perrin JM. Leadership in health care, research, and quality improvement for children and adolescents with autism spectrum disorders: Autism Treatment Network and Autism Intervention Research Network on Physical Health. *Pediatrics*. 2012; 30(Suppl 2):S62-8.
 26. Loyacono N, Ferreira ML, Iermoli RH. Trastornos del Espectro Autista. Enfoque Integrador: Del arte de lo posible a la Investigación puesta en Práctica. Buenos Aires: Ediciones Globales; 2018.

Origen perinatal de enfermedades del adulto

Perinatal origin of adult diseases

Dr. Horacio Lejarraga^a

RESUMEN

Se describen tres adelantos interrelacionados: el concepto de períodos críticos, la hipótesis de Barker y los mecanismos epigenéticos involucrados. Los primeros son intervalos temporales genéticamente programados, vinculados a procesos fisiológicos ligados al crecimiento y desarrollo físico del individuo (habilitación de vías nerviosas, replicación neuronal), a procesos relacionados con el apego madre-hijo, la lactancia, la socialización y el aprendizaje. La hipótesis de Barker sostiene que la desnutrición, en la etapa perinatal, se asocia a mayor mortalidad por enfermedad cardiovascular y a las alteraciones metabólicas que condicionan dicha enfermedad (síndrome metabólico, resistencia a la insulina, hipertensión). Esta asociación es secundaria a las alteraciones nutricionales que desencadenan mecanismos epigenéticos de metilación de bases del ADN o de histonas. Los cambios epigenéticos son permanentes y pueden tener efectos transgeneracionales, al afectar el ambiente perinatal en donde crece la descendencia, hecho relevante en países con poblaciones que viven en condiciones socioeconómicas desfavorables.

Palabras clave: enfermedades cardiovasculares, desnutrición fetal, recién nacido de bajo peso, síndrome metabólico, epigenética.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2019.e232>

Texto completo en inglés:

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2019.eng.e232>

Cómo citar: Lejarraga H. Origen perinatal de enfermedades del adulto. *Arch Argent Pediatr* 2019;117(3):e232-e242.

INTRODUCCIÓN

En las últimas décadas, ha habido importantes adelantos en el conocimiento de las consecuencias que tienen para el adulto algunas experiencias de salud tempranas, que ocurren, principalmente, en el período perinatal. Los adelantos descritos en este artículo son tres: 1) el descubrimiento de los períodos críticos, 2) los efectos alejados de lesiones nutricionales y psicosociales durante el período perinatal y 3) los mecanismos epigenéticos subyacentes. Los tres avances están íntimamente

relacionados, y es por ello por lo que se ha preparado este escrito con el objetivo de reforzar los puentes de conocimiento entre la pediatría y la medicina del adulto.

Períodos críticos

En 1973, Konrad Lorenz, etólogo austríaco, recibió el Premio Nobel de Medicina o Fisiología por sus estudios sobre la conducta de algunas aves, entre ellos, los gansos. Uno de sus experimentos más importantes consistió en explorar por qué los gansos caminaban e, incluso, nadaban en fila india. Descubrió, así, que tenían un programa genético por el cual, durante la primera hora después de romperse el huevo, el gansito establecía el apego con el primer ser vivo que veía. Lógicamente, el primero era la madre gansa y, si esto ocurría, caminaría en fila india detrás de ella el resto de su vida (*véanse las Figuras 1 y 2*).

El experimento consistió, básicamente, en reemplazar la presencia de la madre por la del investigador mismo en el momento de romperse el huevo, y se obtuvo el resultado esperado: los gansitos caminaron prolijamente en fila detrás de Konrad Lorenz, tal como se ilustra en la *Figura 3*, mientras la madre gansa quedaba fuera del campo de la foto, ajena al drama.¹

Con este concepto, Lorenz describió algo sobre lo cual ya habían trabajado los biólogos (y también Sigmund Freud): el concepto de *período crítico*, durante el cual ciertos estímulos del ambiente producían un *imprint*, o sea, una marca impresa, indeleble, que determinaba en forma irreversible la conducta futura del individuo en relación con un ser específico (madre, hijo, etc.).²

a. Profesor honorario de la Universidad de Buenos Aires

Correspondencia:
Dr. Horacio Lejarraga:
cursotesis07@gmail.com

Financiamiento:
Ninguno.

Conflicto de intereses:
Ninguno que declarar.

Recibido: 13-11-2018
Aceptado: 20-11-2018

Hay muchos ejemplos en el campo de la etología. Si se retira el ternero recién nacido de la vaca madre por una semana a partir del momento de su nacimiento y se lo alimenta con mamadera en una casa alejado de la madre, cuando se lo devuelve al campo, va a ser incapaz de seguir al rebaño porque no habrá hecho el apego con animales de su propia especie en el período crítico de los primeros días.^{3,4}

Si a una oveja que recién dio a luz se le acerca un corderito de otra madre, lo va a aceptar para que mame, siempre que eso ocurra en las primeras horas después del parto. En cambio, si se le acerca el corderito nacido de otra oveja dos días después del parto, la oveja madre no va a aceptar ni ese corderito ni ningún otro. Hay un período crítico para las ovejas después del parto, para generar apego al recién nacido y, así, posibilitar el amamantamiento.⁴

Los perros parecen tener dos períodos críticos. Uno ocurre en las primeras dos semanas y tiene que ver con el apego y el amamantamiento. El segundo, un poco variable, pero, aproximadamente, entre la cuarta y la octava semanas de vida, está al servicio de la socialización, es decir, el perro va a reconocer como familiar (amigable, no peligroso) todas las especies que vea en ese período, incluso el hombre.^{3,4}

¿Qué ocurre en los humanos? En nuestra especie, los estudios son más difíciles porque, además de un núcleo de programación biológica que se podría llamar *robótico*, nuestra conducta está modulada por un nivel de integración psicológico muy complejo y por otro nivel, más complejo aun, de integración social.

FIGURA 1. Madre ganso con sus polluelos



Fuente: <https://vigocanes.blogspot.com/2010/11/konrad-lorenz-y-la-impronta.html> (consulta: 20/9/2018). Los gansos caminan en fila india siguiendo los pasos de su madre.

La obra de Klaus y Kennel del año 71 describe los estudios realizados en madres a quienes se les puso el recién nacido sobre el cuerpo con contacto íntimo (*piel a piel*) en la primera hora después del parto y durante varios días subsiguientes. Algunos meses después, estas madres amamantaron durante más tiempo y, ante la pregunta “¿cómo es su bebé?”, utilizaron muchos más adjetivos positivos (“es tierno, es dulce, es cariñoso, etc.”) que las madres cuyo recién nacido había sido remitido a la *nursery* inmediatamente después del parto. Estos autores narran también el episodio ocurrido en una maternidad de Israel, en la que dos recién nacidos se dieron intercambiados por error a sus respectivas madres. Luego de quince días,

FIGURA 2. La madre gansa, presente, esperando que se rompa el huevo



Fuente: https://www.google.com.ar/search?q=ganso+huevo&tbm=isch&source=iu&ictx=1&fir=LC1CBUBZcYxe_M%252CILRund9O61PPNM%252 (consulta: 20/9/2018).

Al abrirse el huevo, lo primero que el gansito ve es la gansa madre.

FIGURA 3. Konrad Lorenz, liderando la fila de gansitos



Fuente: Konrad Z. Lorenz. Foto: De Thomas D. Mcavoy / The LIFE Picture Collection / Getty Images). doi:<https://gettyimages.com/licence/50347572>. (Consulta: 20/9/2018). La foto muestra a Konrad Lorenz caminando, seguido por la fila de gansitos.

al descubrirse el error, ambas madres pusieron mucha resistencia para entregar al bebé que habían amamantado durante dos semanas y recibir el propio.⁵

Pueden encontrarse valiosas revisiones sobre períodos críticos relacionados con la preservación de la vida, la conducta y la socialización.³ Se mostrarán ahora ejemplos vinculados con aspectos puramente biológicos.

Los biólogos conocen bien el período crítico de gastrulación de ciertos peces, durante el cual un cambio en la concentración salina del medio en el que se desarrollan los huevos produce peces cíclopes.⁶

En el humano, la mayoría de los órganos tienen su período crítico en la vida prenatal. Ante una carencia nutricional prenatal, el organismo prioriza el desarrollo del cerebro y del corazón, a expensas del de otros órganos. Por ejemplo, para la producción de glomérulos renales, el período crítico termina alrededor de las 34 semanas de edad posconcepcional.⁷ Ante una lesión nutricional que interfiere con la formación de glomérulos, el niño nace con disminución del número de glomérulos funcionantes. Esto lleva a un aumento relativo de la carga del filtrado, aumento del trabajo glomerular (carga proteica que debe filtrar) durante toda la vida posnatal,⁸ que produce lo que se llama un *riñón de hiperflujo*, con el consiguiente daño de los glomérulos funcionantes. En el largo plazo, esto conduce a la fibrosis, luego a la hialinosis glomerular, glomeruloesclerosis y, finalmente, a la hipertensión arterial en la vida adulta.⁹

Las neuronas del humano se multiplican en el período prenatal, con un pico de máxima velocidad de replicación alrededor de la semana 20 de edad gestacional.¹⁰ Antes de nacer, el bebé ya cuenta con el número total de neuronas que tendrá el resto de su vida. Las células de la glía, en cambio, se multiplican hasta bien entrado el segundo año de vida posnatal. Ciertas lesiones al embrión que actúan en el período crítico de replicación neuronal interfieren con esta replicación y producen una consecuente disminución irreversible del número definitivo de neuronas, con imposibilidad de recuperar la lesión que hubo sobre el crecimiento cerebral. Esto es lo que ocurre en el embrión, por ejemplo, en el caso del alcoholismo materno (síndrome de alcohol fetal) y de rubeola congénita.¹¹

En los casos descritos más arriba, el período crítico es el de replicación neuronal, pero hay otros períodos críticos en el sistema nervioso

central (SNC). Uno de ellos es el que ocurre con la sinaptogénesis y la poda sináptica subsiguiente, que tiene lugar en la vida posnatal. La información brindada por la tomografía de emisión de positrones (TEP) ha permitido aprender mucho sobre el desarrollo de las sinapsis y el funcionamiento neuronal durante el desarrollo. En los primeros años de vida posnatal, la generación de sinapsis (conexión entre el axón de una neurona y una dendrita de otra neurona) crece en progresión geométrica. Al nacer, el cerebro del bebé cuenta con unos 50 000 000 de sinapsis y, al año, hay ya 100 000 000 000, y esta progresión sigue creciendo a ritmo acelerado. Pero no todas estas sinapsis permanecerán activas; al llegar la pubertad, aquellas que no son usadas, que no reciben ni transmiten estímulos eléctricos, se deshacen, los axones se retraen y la sinapsis desaparece. Más aún, si la neurona misma no recibe estímulos ni aferencia alguna durante un tiempo, muere por apoptosis.¹²

Hay un período crítico para el mantenimiento de la funcionalidad de la vía óptica que va desde la retina hasta la cisura calcarina y que está vinculado a la sinaptogénesis. Este período está presente durante las primeras semanas de vida posnatal. Durante él, para mantenerse funcionalmente activa, la vía necesita el pasaje del impulso nervioso originado en la retina por el estímulo luminoso. Si, durante varias semanas, esta vía no recibe estímulos nerviosos, las sinapsis se deshacen en forma permanente e irreversible; el niño puede quedar ambliope. Esto es lo que ocurre en los recién nacidos con catarata congénita bilateral, afección en la que la vía óptica del niño no recibe luz alguna. Ante esta situación, la operación quirúrgica oportuna para extraer ambos cristalinos es imperiosa.¹³

La Figura 4 muestra la caída de la agudeza visual según el tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta la operación de catarata bilateral, que restaura la generación del impulso nervioso en la vía óptica a partir del estímulo luminoso en la retina.

Uno de los tantos estudios realizados refiere que, si los niños son operados antes de la 5ª semana de vida, la agudeza visual es prácticamente normal, pero, a medida que se demora la intervención, las probabilidades de quedar con menor agudeza aumentan, al punto que, si estos niños son operados al año de vida, será de 20/400. Cuanto antes el niño sea operado, mejor agudeza visual tendrá. De allí, la enorme importancia de conocer los períodos críticos en

ciertos procesos del desarrollo infantil.

Si bien la recta de regresión *B* muestra una tendencia decreciente continua, cuando se descompone la recta en dos secciones (recta *A*), muestra dos tendencias: una casi horizontal, que permite afirmar que, si la operación se hace dentro de las primeras 5 semanas, la agudeza visual se mantiene normal. Es después de ese límite que comienza a decrecer.^{13,14}

Todo cirujano de oído sabe que es ideal que el implante coclear en los niños se haga antes de los 18 meses porque, después de esa edad, cuanto más se retrasa, mayor dificultad tendrán para desarrollar un lenguaje normal. Si el implante se hace después de los siete años, aproximadamente, ya es imposible que se desarrolle un lenguaje simbólico.¹⁵

Hay períodos críticos para la constitución de un centro de lenguaje para un idioma específico. La fluidez en el habla de un idioma extranjero depende de la edad en que se ha comenzado a aprenderlo. Cuanto más temprano se aprenda, mayor fluidez se adquirirá. Y esto se debe al grado de plasticidad cerebral que existe a distintas edades. Tal vez, la dificultad para aprender a hablar un idioma extranjero *sin acento* más allá de los 20 años se deba a que, después de esa edad, ya ha ocurrido la poda de sinapsis que permiten pronunciar fonemas típicos de esa lengua.

Los períodos críticos existen en todos los seres vivos. Aquellos que modulan fenómenos de orden biológico están vinculados al crecimiento y al desarrollo físico. Algunos de los mecanismos

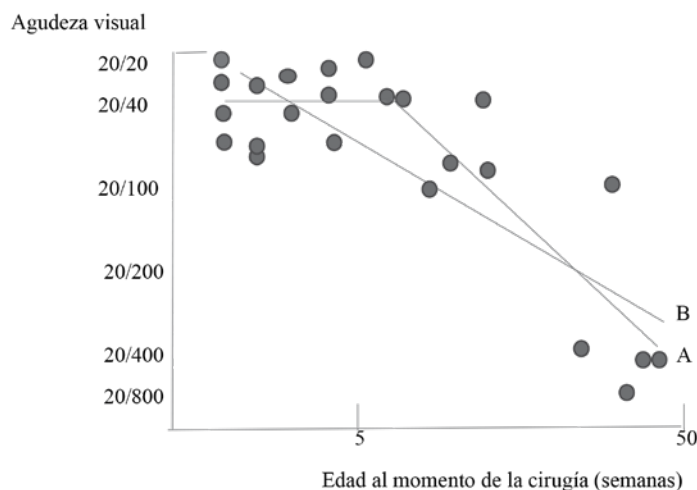
subyacentes son conocidos, como los períodos ya comentados de replicación neuronal o los períodos críticos vinculados a la sinaptogénesis y la poda sináptica ulterior. Otros, en cambio, tienen un sustrato no bien conocido, como ocurre con los períodos críticos relacionados con el apego, la socialización y la conducta. Algunos autores prefieren llamarlos *períodos sensibles* porque, en muchos casos, las consecuencias de las lesiones que ocurren en dichos períodos no son *del todo o nada*, sino que puede haber cierta elasticidad o plasticidad en las consecuencias alejadas.¹⁶

Pero se puede ver un importante mecanismo biológico encontrado hace relativamente poco tiempo, que actúa en la vida prenatal y tiene consecuencias para la salud del adulto.

Hipótesis de Barker

En 1989, Barker encontró, en el condado de Hertfordshire (Reino Unido), que los adultos cuyo peso al año de edad era de 12,3 kg o más tenían una mortalidad menor que aquellos que pesaban menos de 8,2 kg.^{17,18} Dedujo, entonces, que el pobre crecimiento y nutrición en el primer año de vida se asociaba a mala salud en la vida adulta. Esta información fue profundizada y reforzada cuando estudió el peso de nacimiento de adultos fallecidos por causa cardiovascular y lo comparó con el peso de nacimiento de adultos fallecidos por otras causas (tumores, accidentes, etc.), y encontró el cuadro que se muestra en la *Tabla 1*. Se observa una tendencia al aumento

FIGURA 4. Agudeza visual residual según la edad de operación de catarata congénita bilateral*



* Esquema redibujado de la referencia 13.

Después de la 5.ª semana de edad, hay riesgo de déficit permanente en la agudeza visual.

de la mortalidad a medida que baja el peso de nacimiento. Mientras disminuye el peso al nacer, aumenta la mortalidad por enfermedad cardiovascular (ECV), sin que se modifique la mortalidad por otras causas. La conclusión de Barker fue que la desnutrición en el período perinatal se asociaba a mayor riesgo de ECV en la edad adulta.¹⁹

Después de estos trabajos pioneros, hubo decenas de investigaciones (transversales, longitudinales, retrospectivas, prospectivas) que confirmaron y profundizaron esta hipótesis, y encontraron una asociación entre el bajo peso al nacer (y también el bajo peso en el primer año de vida) y aquellos problemas en el adulto que eran condicionantes de la ECV: obesidad central,²⁰ resistencia a la insulina y diabetes,^{21,22} hipercolesterolemia,²³ hipertensión arterial²⁴ y alto riesgo de ECV.^{25,26}

Los factores nutricionales de riesgo prenatal pueden interactuar con los posnatales, potenciándose o debilitándose mutuamente. Por ejemplo, la rápida ganancia de peso en los primeros meses de vida también se ha asociado al síndrome metabólico y a la obesidad tardía, y la combinación del bajo peso al nacer con la rápida ganancia de peso en los primeros meses de vida se refuerza y se asocia fuertemente a síndrome metabólico en el adulto.²⁷

No solo el bajo peso al nacer y la ganancia rápida de peso en el primer año se asocian a ECV. Aun con un peso de nacimiento normal, el estrés intenso sufrido por la madre embarazada (y aun antes del embarazo) puede asociarse a enfermedad metabólica del adulto. La placenta contiene sustancias capaces de neutralizar una cantidad determinada de esteroides, pero el estrés materno intenso y crónico puede implicar una secreción demasiado grande de esteroides, lo cual

se asocia, a su vez, a una mayor incidencia del síndrome metabólico del adulto.^{28,29}

Además del bajo peso al nacer, el bajo peso y la rápida ganancia de peso en el primer año posnatal, hay un cuarto factor de riesgo, a partir de un fenómeno auxológico fisiológico identificado por Rolland-Cachera: el *rebote de grasa corporal*. Tal como muestra la *Figura 5*, en condiciones fisiológicas, en los primeros meses de vida, el bebé experimenta un gran aumento del espesor del pliegue cutáneo (tanto tricipital como subescapular), que tiene su pico máximo alrededor de los 9 meses. Luego, el pliegue cutáneo disminuye paulatinamente hasta alrededor de los 4-5 años y, a partir de allí, los niños experimentan un nuevo empuje de crecimiento del tejido graso, llamado *rebote*. Un rebote muy temprano, como el que se ilustra en la *Figura 5* en dos niños, se asocia a obesidad adulta y síndrome metabólico.³⁰

La figura muestra la curva promedio (esquemática) del espesor (en mm) del pliegue cutáneo tricipital en los varones. Obsérvese el crecimiento notable de la grasa corporal durante los primeros meses de vida, para disminuir lentamente a partir de esa edad. Alrededor de los seis años (flecha *f*), hay un empuje de crecimiento de la grasa. Hay niños (como los de las curvas *a*, línea continua, y *b*, línea punteada) que hacen el *rebote* más tempranamente que la curva promedio. Estos niños también tienen mayor riesgo de ECV en la vida adulta.³⁰

El riesgo de ECV no solo se ha encontrado asociado a desnutrición temprana, rápida ganancia de peso en el primer año y rebote temprano de la grasa corporal, sino que, en estudios poblacionales, se encuentra asociado a adversas condiciones de vida en la infancia, tales como pobres condiciones socioeconómicas o de vivienda desfavorables,³¹ hallazgos que, en cuanto a grupos de población, son compatibles con los resultados arriba comentados.

Es por ello por lo que Barker insistió en que las causas subyacentes a la asociación entre ECV y condiciones de vida (pobreza, vivienda deficiente, etc.) debían buscarse en el vínculo directo de la ECV y el peso de nacimiento y las condiciones nutricionales y de crecimiento en la vida perinatal.¹⁸

Hay otro efecto importante del bajo peso al nacer sobre el desarrollo del niño: su impacto sobre la maduración física. Los nacidos con bajo peso, o que muestran alta ganancia de peso en el primer año de vida, además del riesgo

TABLA 1. Mortalidad (estandarizada por causas) según el peso de nacimiento*

Peso de nacimiento (£)	ECV**	Otras causas
< 5,5	119	118
6,5	95	99
7,5	105	101
8,5	82	110
> 8,5	74	127

* Tabla extraída de Barker (referencia 17).

£: libras.

Se muestra la tendencia al aumento de la mortalidad a medida que baja el peso de nacimiento.

**ECV = enfermedad cardiovascular.

aumentado de obesidad en la edad escolar³² y mayor adiposidad central,³³ tienen una maduración esquelética acelerada.^{34,35} El aumento rápido de peso (ganancia) en el primer año y la aceleración de la maduración esquelética pueden ser signos de que, además de encaminarse hacia la obesidad y el síndrome metabólico, el individuo se encamina más rápido hacia la vida adulta.

Hay un sustrato endócrino que le da sustento a la relación entre el bajo peso al nacer y el síndrome metabólico. En los niños con bajo peso al nacer, hay una mayor resistencia a la insulina y disfunción de células beta (tendencia que se asocia a adrenarca exagerada) y reducción de proteínas de transporte de hormonas sexuales.³⁶⁻³⁸ Este cuadro endócrino, junto con niveles elevados de factor de crecimiento insulínico tipo 1 (*insulin-like growth factor-1; IGF1*, por sus siglas en inglés) y de aromatasa, puede inducir la generación de pulsos de hormona liberadora de la gonadotropina (*gonadotropin releasing hormone; GNRH*, por sus siglas en inglés), lo cual explica los hallazgos de Adair y col., quienes describieron una menarca más temprana en niñas con bajo peso al nacer.³⁹

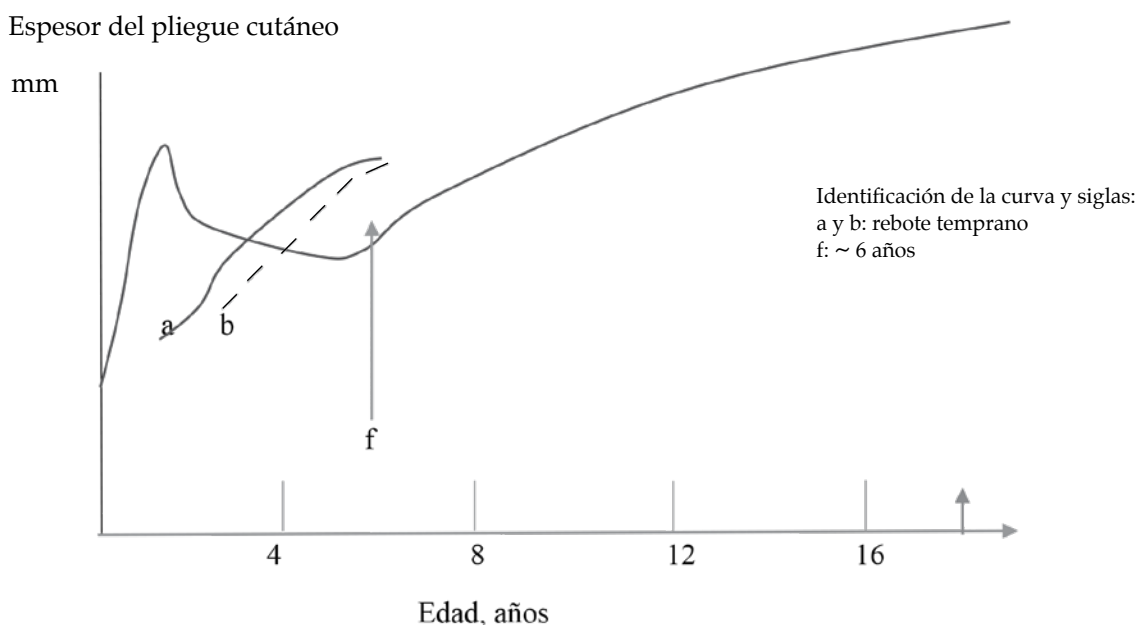
Después de revisar los estudios relevantes sobre el tema, se puede decir que la asociación entre el bajo peso al nacer y el riesgo de ECV en la vida adulta tiene las siguientes características:

- No es de causa genética. En gemelos monocigóticos (con exactamente la misma composición genética) de distinto peso al nacer, el de menor peso tiene mayor riesgo de ECV que el de mayor peso.⁴⁰
- La relación es independiente de la clase social (ocurre en todos los niveles sociales).
- Es independiente de que la madre sea o no fumadora en el embarazo.
- Ocurre en todos los países del mundo.
- Está en relación con la pobreza.
- Es independiente de los estilos de vida, pero pueden reforzar el riesgo (como sedentarismo, obesidad, tabaquismo).

Programación

Es necesario conocer mejor los mecanismos biológicos que expliquen este efecto alejado de experiencias nutricionales o de estrés psicosocial temprano sobre las enfermedades del adulto y no solamente de la ECV, sino también de otras enfermedades degenerativas.⁴¹ Con las características arriba mencionadas, se podría especular que ambos problemas (carencias prenatales y ECV del adulto) podrían estar conectados por un gen o grupo de genes que actuaran sobre un producto común que influenciara ambos factores (el peso al nacer y

FIGURA 5. Curva modelo del crecimiento del espesor del pliegue cutáneo tricipital, varones, con dos curvas individuales, ejemplos de rebote temprano*



* El dibujo es esquemático, elaborado por el autor, y no representa los valores exactos del pliegue cutáneo en el niño.

la prevalencia de ECV). Por ejemplo, la insulina actúa sobre el metabolismo de la glucosa, pero también interviene en la regulación del crecimiento fetal. Hay, sin embargo, una creciente evidencia de que este no es el mecanismo. Se ha identificado, al menos, un mecanismo importante: la llamada *programación*,⁴² que consiste en modificaciones de la respuesta a los estímulos de reguladores metabólicos y hormonales. Por ejemplo, la desnutrición fetal produce cambios en la respuesta a la insulina, de manera tal que se necesita más insulina para producir el mismo efecto, es decir, se produce una resistencia a esta.³⁷

Cambios epigenéticos

Esta *programación* o modificación de la respuesta de receptores hormonales o metabólicos es secundaria a cambios químicos que ocurren en la molécula del ácido desoxirribonucleico (ADN) del fruto de la concepción ante carencias nutricionales y otras lesiones. Si bien estos cambios químicos no modifican la secuencia de bases del ADN (y, por lo tanto, el código genético), sí alteran la *expresión* de dicho código, silenciando o activando genes y definiendo cómo y cuándo se expresan, por ejemplo, al modificar la afinidad de receptores hormonales.

Estos cambios químicos son llamados *epigenéticos* y consisten, básicamente, en la adhesión de una de cuatro sustancias a las bases del ADN o a las proteínas asociadas –histonas– (Figura 6):

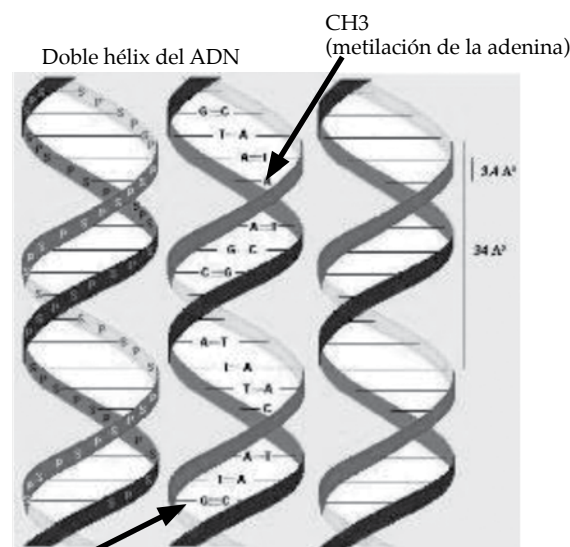
- 1• Metilación (combinación de las bases con radicales metilo). Por ejemplo, un radical metilo se adosa a una molécula de adenina, pero la posición de la adenina en la secuencia de las bases no cambia.
- Acetilación (combinación de las bases con radicales acetilo).
- Ubiquitinación (combinación de las bases o de las histonas con ubiquitina, una proteína asociada a la degradación proteica).
- Fosforilación (combinación de bases con radicales fosfato).

En condiciones fisiológicas, las bases púricas o pirimídicas del ADN cuentan, normalmente, con cierta cantidad de grupos metilo asociados, y las modificaciones epigenéticas pueden consistir tanto en el aumento de radicales metilo como en su reducción. Los cambios epigenéticos se dan sin modificar la secuencia de las bases, o sea, sin alterar el código genético, y juegan un rol central en la expresión de los genes al reforzar o activar algunos, silenciar otros y regular cuándo y dónde

se expresan. Estos cambios en la expresión del gen involucrado pueden tener una acción decisiva en una respuesta metabólica determinada. Por ejemplo, la restricción proteica de ratas preñadas reduce la metilación de bases del gen que codifica un receptor de los glucocorticoides (una hormona extremadamente importante en el estrés) en el hígado del fruto de la concepción.⁴³ Esta reducción de la metilación exagera la respuesta metabólica del hígado al estrés.⁴⁴ En un modelo similar, la restricción proteica materna reduce la metilación del gen del receptor de angiotensina en la glándula suprarrenal de la rata, lo que aumenta la capacidad de expresión de este gen, que, a su vez, contribuye a la hipertensión observada en estos animales.⁴⁵

Pero las modificaciones químicas de carácter epigenético son de tal naturaleza que sus consecuencias persisten sin que haya necesidad de una exposición continua a las lesiones originales, o sea, aun cuando las condiciones desfavorables originales han desaparecido. La hambruna sufrida por la población de Ámsterdam durante la II Guerra Mundial, en el invierno de 1944-1945, dio lugar a muchos estudios sobre el impacto nutricional de los recién nacidos cuya gestación transcurrió durante un período de extrema carencia alimentaria, que se fue profundizando a lo largo de los meses. Se calcula que murieron por

FIGURA 6. Esquema de cambios químicos en el ADN con consecuencias epigenéticas



CH 3: un radical metilo se adosa a la base guanina, pero sin modificar su posición en la secuencia de bases.

Figura obtenida de <http://atlasgeneticsoncology.org/Educ/DNASpID30001SS.html> (consulta: 20/9/2018).

desnutrición unas 10000 personas, y se estima una ingesta promedio de la población de 1000 calorías por persona al comienzo del invierno y de 500 hacia el final. Los holandeses que, durante su vida prenatal, estuvieron expuestos a grave carencia nutricional materna en los primeros meses de su propia gestación sufrieron más problemas de salud y obesidad en la edad adulta,⁴⁶ pero, adicionalmente, tuvieron un nivel de metilación del gen de la IGF-2 11 mucho menor que el de los controles, *sesenta años después del sitio de Ámsterdam*.⁴⁷ Muchos de ellos, entonces, sufrieron las consecuencias metabólicas de las condiciones prenatales desfavorables. Algunas de estas, por ejemplo, la hipertensión arterial, si ocurren durante la gestación en una mujer que fue de bajo peso, pueden reproducir dichas consecuencias metabólicas en la generación siguiente.

Es por ello por lo que se dice que las consecuencias de los efectos epigenéticos pueden ser transgeneracionales.⁴⁷ Para revertir el efecto de condiciones prenatales desfavorables, puede ser necesaria más de una generación. Por ejemplo, los inmigrantes de países pobres que han llegado a un país nuevo y viven en él en condiciones más favorables pueden tardar más de una generación en alcanzar la estatura promedio.^{48,49}

Hay dos períodos en la programación epigenética: la gametogénesis y el desarrollo temprano que precede a la implantación del blastocisto. La reprogramación más importante tiene lugar en la gametogénesis, durante la producción de células germinales (espermatogénesis u oogénesis). Luego de la fertilización, el genoma produce una onda de metilación que es altamente sensible a la exposición de agentes del ambiente: metales pesados, flavonoides, ftalatos, etc.⁵⁰ En este sentido, la laxitud en los controles de las empresas que fumigan con agrotóxicos en nuestro país, ahora cada vez más cerca de las poblaciones, resulta un peligro muy grande para la salud general no solamente de quienes sufren el efecto actual del agroquímico agrotóxico, sino para su descendencia.

Consecuencias para la población del siglo XXI

El concepto de períodos críticos muestra la importante interacción existente entre la etología y la ciencia del crecimiento y desarrollo humano. La idea de períodos altamente sensibles a influencias del ambiente, que determinan conductas y fenómenos auxológicos y psicosociales irreversibles y esenciales para la

constitución de un adulto normal, es fundacional para la comprensión de la evolución humana y de su conducta.

La hipótesis de Barker, y los conocimientos científicos derivados de ella en decenas de estudios, abren una puerta muy amplia de conocimiento y la comprensión del origen prenatal (o, mejor, perinatal) de las enfermedades del adulto. Las carencias nutricionales y otras lesiones responsables de estrés en la madre embarazada que actúan en el período crítico perinatal constituyen un ejemplo central para la investigación de los orígenes en la infancia de las enfermedades del adulto.⁵¹ Ahora se sabe que estas lesiones producen sus efectos a través de la *programación* de respuestas metabólicas y hormonales, y que esta programación se ejerce a través de cambios epigenéticos. Se presenta un esquema de la secuencia de las consecuencias alejadas de carencias perinatales (*Figura 7*).

La nutrición materna y los estresores psicosociales influyen el estado hormonal y metabólico del ambiente gestacional que actúa sobre el feto en desarrollo. Estas condiciones, a través de la *programación*, modifican múltiples funciones biológicas que elevan el riesgo adulto de ECV. La lactancia materna es un factor protector de obesidad y, por lo tanto, de ECV. El riesgo de ECV está elevado también por el rápido aumento de peso en el primer año, riesgo que puede ser reducido por la lactancia materna.⁵² Algunos de los efectos biológicos sobre el adulto de ambientes tempranos desfavorables pueden, a su vez, comprometer la salud ambiental de la descendencia en el período de la gestación (por ejemplo, la hipertensión materna en el embarazo asociada a bajo peso al nacer de la madre gestante), que perpetúa, de esta manera, perfiles de salud desfavorable a través de generaciones.

La naturaleza adaptativa de estos mecanismos es fácil de comprender. Desde el punto de vista de su biología, el recién nacido actual es un ser de la edad de piedra. No ha habido, prácticamente, ningún cambio importante en la constitución biológica del ser humano en los últimos 80 000 años. En ese ambiente paleolítico, con carencia de alimentos, energía y sal, los cambios que se han descrito y que ocurren sobre el embrión y el feto a través de la madre embarazada (*programación*) resultan ser una estrategia que permite al fruto de la concepción enfrentar las carencias mencionadas en la vida posnatal, maximizando la adaptación en el contexto del rango de factores ambientales que, eventualmente, puede tener que enfrentar

en la vida posnatal: ahorro de energía, resistencia a la insulina, retención de sodio y tendencia a mantener la presión arterial. Además, el niño nacido en estas condiciones tiene una maduración física más rápida y alcanza la edad reproductiva más temprano. La naturaleza prepara a los niños para reproducirse lo antes posible, dados los peligros del hambre y el estrés que los acechan. Tal plasticidad es mediatizada, por lo menos, en gran parte, por modificaciones epigenéticas. No obstante, este mecanismo, que podría haber sido útil hace 80 000 años, resulta muy perjudicial en la sociedad posindustrial de nuestros días.

Efectivamente, estos cambios *programáticos* en un bebé nacido en el siglo XXI con abundancia de supermercados, latas de conserva llenas de sodio, presión comercial para comer alimentos ricos en sal y en grasas saturadas, vida sedentaria y falta de espacios abiertos para la actividad física constituyen un verdadero *error metabólico y hormonal*. El humano que estaba preparado para vivir en un ambiente de escasez, comer cada 48 horas, caminar 15 km por día en busca de alimentos nace en un mundo de abundancia y de vida sedentaria, en el que dicha programación lo lleva fácilmente al síndrome metabólico, a la obesidad y a la ECV.

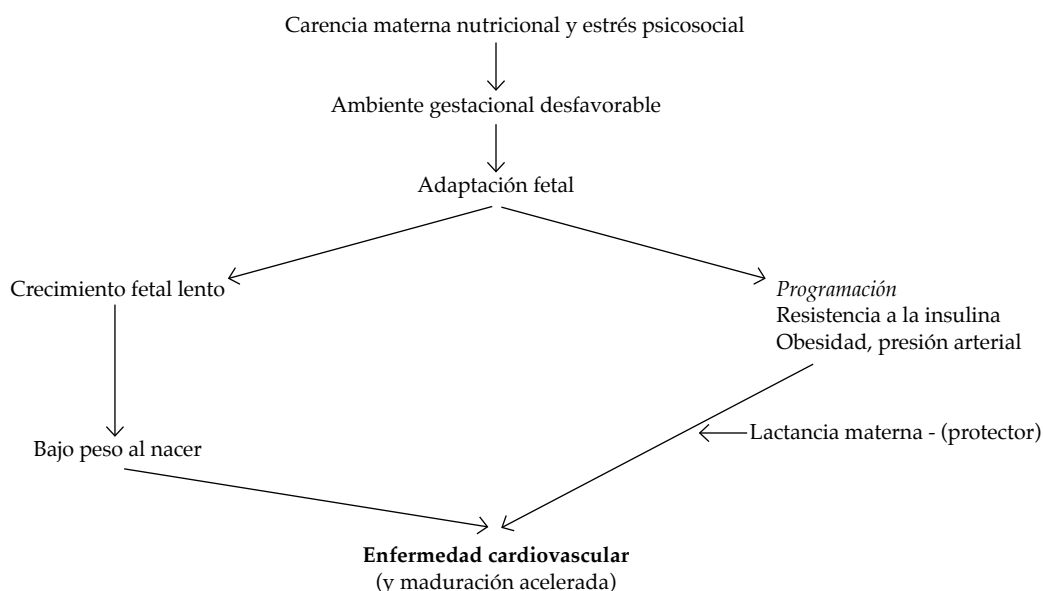
Sabiendo que la programación se ejerce a través de cambios epigenéticos, estos mecanismos tienen consecuencias transgeneracionales.⁵³

Hay muchos trabajos que han confirmado una relación estrecha entre la salud pobre en la vida adulta y las condiciones socioeconómicas desfavorables de grupos de población. Sin desvalorizar la enorme importancia que tiene la familia como *nido ecológico* altamente determinante del futuro del niño, el énfasis que (en el pasado) muchos pediatras han puesto en ella, tal vez, deba ser redirigido (o complementado) a la matriz materna.

También, quizás, se deba reconsiderar el modelo tradicional de nuestra concepción de la enfermedad degenerativa del adulto como *el resultado de la interacción entre el programa genético y un ambiente adverso*. Tal vez, haya que incluir, entre los factores causales, la *programación y el ambiente específico del período perinatal*.

Con la marcada inequidad en la distribución del ingreso que se observa en el mundo, la injusticia de la situación para generaciones venideras de muchos países no puede menos que agravarse, aún más sabiendo que puede tomar más de una generación el revertir las consecuencias alejadas de condiciones desfavorables de vida. En América Latina, incluido nuestro país, hay vastos sectores que sufren estas condiciones, y los conceptos descritos en estas líneas dan una razón más para resolver la inequidad como acción prioritaria del Estado y poder, así, tener esperanza en una sociedad más sana. ■

FIGURA 7. Secuencia de las consecuencias alejadas de carencias perinatales*



* Modificado de la referencia 41.

REFERENCIAS

- Lorenz K. Studies in Animal and Human Behaviour. Vol. 1. Cambridge: Harvard University Press, 1970.
- Scott JP. Critical periods in organizational processes. In Falkner F, Tanner JM (eds.). *Human Growth a Comprehensive Treatise*. Vol. 1. Boston: Springer, 1986. Págs.181-96.
- Lejarraga H. La interacción entre genética y medio ambiente. En: Lejarraga H (ed.). *Desarrollo del Niño en contexto*. Buenos Aires: Paidós, 2006. Págs.99-142.
- Scott JP. Critical periods in behavioral development. *Science*. 1962; 138(3544):949-58.
- Klaus MH, Kennell JH. La relación madre-hijo. Impacto de la separación o pérdida prematura en el desarrollo de la familia. Buenos Aires: Panamericana; 1978.
- Santos Leso A. Desarrollo y diferenciación de las vesículas ópticas en condiciones normales y en modelos de ciclopía. [Tesis]. Salamanca: Universidad de Salamanca; 2011.
- Barker DJ, Bagby SP, Hanson MA. Mechanisms of disease: in utero programming in the pathogenesis of hypertension. *Nat Clin Pract Nephrol*. 2007; 2(12):700-7.
- Brenner BM, Chertow GM. Congenital oligonephropathy: an inborn cause of adult hypertension and progressive renal injury. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 1993; 2(5):691-5.
- Caletti MG, Gallo G, Gianantonio CA. Development of focal segmental sclerosis and hyalinosis in Hemolytic Uremic Syndrome. *Pediatr Nephrol*. 1996; 10(6):687-92.
- Dobbing J, Sands J. Timing of Neuroblast Multiplication in Developing Human Brain. *Nature*. 1970; 226(5246):639-40.
- Lejarraga H, Peckham C. Birthweight and subsequent growth of children exposed to rubella infection in utero. *Arch Dis Child*. 1974; 49(1):50-4.
- Chugani H, Phelps M, Mazziotta J. Positron Emission Tomography Study of Human Brain Functional Development. In Johnson M, Munakata Y, Gilmore R (eds.). *Brain development and cognition: a reader*. 2nd ed. Oxford: Blackwell; 2002. Págs.101-16.
- Birch EE, Stager DR. The Critical Period for Surgical Treatment of Dense Congenital Unilateral Cataract. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1996; 37(8):1532-8.
- Kugelberg U. Visual acuity following treatment of bilateral congenital cataracts. *Doc Ophthalmol*. 1992; 82(3):211-5.
- Sharma A, Dorman M, Spahr A. A sensitive period for the development of the central auditory system in children with cochlear implants: implications for age of implantation. *Ear Hear*. 2002; 23(6):532-9.
- Bornstein M. Sensitive periods in development: structural characteristics and causal interpretation. *Psychol Bull*. 1989; 105(2):179-97.
- Barker DJP, Winter PD, Osmond C, Margetts B, et al. Weight in infancy and death from ischaemic heart disease. *Lancet*. 1989; 2(8663):577-80.
- Barker DJ. The fetal and infant origins of adult disease. *BMJ*. 1990; 301(6761):1111.
- Barker DJ. Fetal origins of coronary heart disease. *BMJ*. 1995; 311(6998):171-4.
- Oken E, Gillman MW. Fetal origins of obesity. *Obes Res*. 2003; 11(4):496-506.
- Eriksson JG, Forsén T, Tuomilehto J, Jaddoe VW, et al. Effects of size at birth and childhood growth on the insulin resistance syndrome in elderly individuals. *Diabetologia*. 2002; 45(3):342-8.
- Yajnik CS. Early life origins of insulin resistance and type 2 diabetes in India and other Asian countries. *J Nutr*. 2004; 134(1):205-10.
- Kuzawa CW, Adair LS. Lipid profiles in adolescent Filipinos: relation to birth weight and maternal energy status during pregnancy. *Am J Clin Nutr*. 2003; 77(4):960-6.
- Adair L, Dahly D. Developmental determinants of blood pressure in adults. *Annu Rev Nutr*. 2005; 25:407-34.
- Leon DA, Lithell HO, Vågerö D, Koupilová I, et al. Reduced fetal growth rate and increased risk of death from ischaemic heart disease: cohort study of 15 000 Swedish men and women born 1915-29. *BMJ*. 1998; 317(7153):241-5.
- Huxley R, Owen CG, Whincup PH, Cook DG, et al. Is birth weight a risk factor for ischemic heart disease in later life? *Am J Clin Nutr*. 2007; 85(5):1244-50.
- Adair LS, Cole TJ. Rapid child growth raises blood pressure in adolescent boys who were thin at birth. *Hypertension*. 2003; 41(3):451-6.
- Barker DJ, Bull AR, Osmond C, Simmonds SJ. Fetal and placental size and risk of hypertension in adult life. *BMJ*. 1990; 301(6746):259-62.
- Seckl JR, Meaney MJ. Glucocorticoid programming. *Ann N Y Acad Sci*. 2004; 1032:63-84.
- Rolland-Cachera MF, Péneau S. Growth trajectories associated with adult obesity. *World Rev Nutr Diet*. 2013; 106:127-34.
- Kaplan GA, Salonen JT. Socioeconomic conditions in childhood and ischaemic heart disease during middle age. *BMJ*. 1990; 301(6761):1121-3.
- Ong K. Size at birth, postnatal growth and risk of obesity. *Horm Res*. 200; 65(Suppl 3):65-9.
- Ong K, Ahmed L, Emmet, Preece M, et al. Association between postnatal catch-up growth and obesity in childhood: prospective cohort study. *BMJ*. 2000; 320(7240):967-71.
- Cameron N, Pettifor J, De Wet T, Norris S. The relationship of rapid weight gain in infancy to obesity and skeletal maturity in childhood. *Obes Res*. 2003; 11(3):457-60.
- Demerath EW, Jones LL, Hawley NL, Norris SA, et al. Rapid infant weight gain and advanced skeletal maturation in childhood. *J Pediatr*. 2009; 55(3):355-61.
- Hattersley AT, Tooke JE. The fetal insulin hypothesis: an alternative explanation of the association of the association of low birthweight with diabetes and vascular disease. *Lancet*. 1999; 353(9166):1789-92.
- Ong K, Dunger D. Birth weight, infant growth and insulin resistance. *Eur J Endocrinol*. 2004; 151(Suppl 3):U131-9.
- Dunger D, Ahmed ML, Ong KK. Early and late weight gain and the timing of puberty. *Mol Cell Endocrinol*. 2006; 245-255:140-5.
- Adair L. Size at birth predicts age at menarche. *Pediatrics*. 2001; 107(4):E59.
- Gordon L, Joo JH, Andronikos R, Ollikainen M, et al. Expression discordance of monozygotic twins at birth: effect of intrauterine environment and a possible mechanism for fetal programming. *Epigenetics*. 2011; 6(5):579-92.
- Kuzawa CW. Early environments developmental plasticity and chronic degenerative disease. In Cameron N, Bogin B (eds.). *Human Growth and Development*. 2nd ed. Boston: Academic Press, Elsevier; 2012. Págs.325-42.
- Gluckman PD, Hanson MA, Mitchell MD. Developmental origins of health and disease: reducing the burden of chronic disease in the next generation. *Genome Med*. 2010; 2(2):14.
- Lillicrop KA, Phillips ES, Jackson AA, Hanson MA, et al. Dietary protein restriction of pregnant rats induces and folic acid supplementation prevents epigenetic modification of hepatic gene expression in the offspring. *J Nutr*. 2005; 135(6):1382-6.
- Gluckman PD, Hanson MA, Low FM. The role of developmental plasticity and epigenetics in human health. *Birth Defects Res C Embryo Today*. 2011; 93(1):12-8.
- Bogdarina I, Welham S, King PJ, Burns SP, et al. Epigenetic modification of the renin-angiotensin system in the fetal programming of hypertension. *Circ Res*. 2007; 100(4):520-6.

46. Stein AD, Lumey LH. The relationship between maternal and offspring birth weights after maternal prenatal famine exposure: the Dutch Famine Birth Cohort Study. *Hum Biol.* 2000; 72(4):641-54.
47. Painter RC, Osmond C, Gluckman P, Hanson M, et al. Transgenerational effects of prenatal exposure to the Dutch famine on neonatal adiposity and health in later life. *BJOG.* 2008; 115(10):1243-9.
48. Hall JG. Review and hypothesis: syndromes with severe intrauterine growth restriction and very short stature, are they related to the epigenetic mechanism(s) of fetal survival involved in the developmental origins of adult health and disease? *Am J Med Genet A.* 2010; 152A(2):512-27.
49. Drake A, Walker B. The intergenerational effects of fetal programming: non-genomic mechanisms for the inheritance of low birth weight and cardiovascular risk. *J Endocrinol.* 2004; 180(1):1-16.
50. Robins JC, Marsit CJ, Padbury JF, Sharma SS. Endocrine disruptors, environmental oxygen, epigenetics and pregnancy. *Front Biosci (Elite Ed).* 2011; 3:690-700.
51. Jirtle RL, Skinner MK. Environmental epigenomics and disease susceptibility. *Nat Rev Genet.* 2007; 8(4):253-62.
52. Arenz S, Ruckerl R, Koletzko B, von Kries R. Breast-feeding and childhood obesity-a systematic review. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2004; 28(10):1247-56.
53. Mortier GR, Vanden Berghe W. Genomics, epigenetics and growth. In: Cameron N, Bogin B (eds.). *Human Growth and Development.* 2nd ed. Boston: Academic Press, Elsevier; 2012. Págs.153-72.

Perinatal origin of adult diseases

Horacio Lejarraga, M.D.^a

ABSTRACT

Three relevant, interrelated scientific advances are described: the concept of critical periods (CPs), the Barker Hypothesis (BH), and the underlying epigenetic mechanisms involved. Critical periods are genetically programmed, highly sensitive time intervals during which the interaction between environment and individuals generates the development of physiological processes related to physical growth and development, survival (breastfeeding), social behavior, and learning. Barker hypothesis is based on the finding that prenatal malnutrition (for example, low birthweight) is closely related to mortality due to cardiovascular disease (CVD) in the adult, and to the risk conditions leading to it: insulin resistance, metabolic syndrome, obesity, and high blood pressure. This association is not due to genetic causes, but secondary to nutritional deficits which in turn generate epigenetic mechanisms of methylation of DNA basis and chromatin proteins (histones), which do not modify the genetic code but modulate its expression, reinforcing some genes, inhibiting others, regulating when and where they are expressed. These genes participate in the process called programming, consisting of permanent changes in the response to stimulation of metabolic and hormone regulators, such as, for example, increasing insulin resistance. Epigenetic changes persist even when original conditions (fetal or perinatal malnutrition) are no longer present. This, in turn, affects health of the offspring later in adult life, creating thus the same environmental prenatal conditions to the next generation. This transgenerational effects of early nutritional experiences are more frequent in population groups of poor socioeconomic level, and consequently have serious implications in the future health of Latin American populations. **Keywords:** cardiovascular disease, fetal malnutrition, low birth weight, metabolic syndrome, epigenetics.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2019.eng.e232>

a. Honorary Professor
of Universidad de
Buenos Aires.

E-mail address:
Horacio Lejarraga, M.D.:
cursotesis07@gmail.com

Funding:
None.

Conflict of interest:
None.

Received: 11-13-2018
Accepted: 11-20-2018

To cite: Lejarraga H. Perinatal origin of adult diseases.
Arch Argent Pediatr 2019;117(3):e232-e242.

INTRODUCTION

In the last decades, major advances have been made in the knowledge of consequences that some early health experiences have in adult life, especially those occurring in the perinatal period. The advances

described in this article are: 1) the discovery of critical periods, 2) the late effects of nutritional and psychosocial injuries during the perinatal period, and 3) the underlying epigenetic mechanisms. These three advances are closely related; for this reason, I describe them in this article with the purpose of reinforcing the bridges of knowledge between pediatrics and adult medicine.

Critical periods

In 1973, Konrad Lorenz, an Austrian ethologist, won the Nobel Prize in Physiology or Medicine for studying the behavior of some birds, including geese. One of his most important experiments consisted in exploring why geese walked, and even swam, in a straight line. He discovered that geese were genetically programmed so that in the first hour after hatching out of the egg, the baby goose established an attachment with the first living being it saw. Logically, this was the mother goose and, when this occurred, the baby goose would walk behind her for the rest of its life (see *Figures 1 and 2*).

The experiment consisted basically in replacing the presence of the mother goose with the investigator at the time the egg hatched and Lorenz obtained the expected results: the baby geese walked in a straight line behind him, as shown in *Figure 3*, while the mother goose was left out of the picture, unaware of the drama.¹

Based on this concept, Lorenz described something that biologists (and also Sigmund Freud) had been working on: the concept of the *critical period*, during which certain environmental stimuli caused an indelible imprint that irreversibly determined the future behavior of an individual in relation to a specific being (mother, child, etc.).²

Many examples can be seen in the field of ethology. If a newborn calf is taken away from the mother cow for a week immediately after birth and is bottle-fed in a house away from its mother, once returned to the field, it will be incapable of following the herd because it will not have established an attachment with other animals of its own species in the critical period of the first days of life.^{3,4}

If a lamb is put next to an ewe that has just given birth, it will be accepted for breastfeeding as long as it occurs in the first hours after birth. However, if a newborn lamb is taken to an ewe two days after the birth, it will accept neither that lamb nor any other. The critical period for sheep to create an attachment to their babies is present immediately after birth, thus making breastfeeding possible.⁴

Dogs appear to have two critical periods. The first one occurs in the first two weeks and is related to attachment and breastfeeding. The second period is somewhat variable but it usually occurs between the fourth and eighth week of life and is related to socialization, i.e., the dog will recognize as familiar (friendly, not harmful) any species seen by it during this period, including humans.^{3,4}

What happens with humans?. Studies in our species are harder because, in addition to a biological programming core that may be considered *robotic*, our behavior is modulated by a very complex level of psychological integration and an even more complex level of social integration.

The work of Klaus and Kennel in 1971 describes studies conducted in mothers who

started skin-to-skin contact in the first hour after birth and during several days after this period. A few months later, it was observed that these mothers breastfed for a longer period and, when asked how their babies were doing, they answered using more positive adjectives (cute, sweet, loving) than those whose newborn infants had been taken to the nursery immediately after birth. The authors also told the story of an event that occurred at a maternity ward in Israel where two newborn infants were accidentally switched and given to the mother of the other baby. After 15 days, when the error was discovered, both mothers showed resistance to receiving her own baby and giving back the one they had breastfed for two weeks.⁵

Valuable reviews were made on critical periods related to life preservation, behavior,

FIGURE 1. Mother goose and its babies



Source: <https://vigocanes.blogspot.com/2010/11/konrad-lorenz-y-la-impronta.html> (accessed on: September 20th, 2018).
Geese walking in a straight line following their mother.

FIGURE 2. Mother goose waiting for eggs to hatch



Source: https://www.google.com.ar/search?q=ganso+huevo&tbm=isch&source=iu&ictx=1&fir=LC1CBUBZcYxe_M%252CILRund9O61PPNM%252 (accessed on: September 20th, 2018).

When the egg hatches, the first thing the baby goose sees is its mother.

FIGURE 3. Konrad Lorenz, leading the row of baby geese



Source: Konrad Z. Lorenz. Picture by Thomas D. Mcavoy/ The LIFE Picture Collection/Getty Images). doi:<https://gettyimages.com/licence/50347572>. (Accessed on: September 20th, 2018).

The picture shows Konrad Lorenz walking and followed by a row of baby geese.

and socialization.³ Here I will describe examples of purely biological aspects.

Biologists are well-versed in the critical period of gastrulation of certain fish, during which a change in the salinity of the environment where eggs develop results in one-eyed fish.⁶

In humans, most organs have a critical period during the prenatal stage. In the case of prenatal nutritional deficit, the organism gives priority to the development of the brain and the heart, at the expense of other organs. For example, for the production of renal glomeruli, the critical period ends approximately at 34 weeks of postconceptional age.⁷ In case of a severe nutritional deficit that interferes with glomerular development, the baby will be born with a decreased number of functioning glomeruli. This leads to a relative increase in the filtered load, an increase in the glomerular filtration rate and a consequent increase work (protein load to be filtered) during the entire postnatal life,⁸ which causes a *hyperflow kidney*, with the resulting damage to functioning glomeruli. In the long term, this leads to fibrosis, then to glomerular hyalinosis, glomerulosclerosis, and, finally, arterial hypertension in adulthood.⁹

Human neurons multiply in the prenatal period, with neural replication peak at around the 20th week of gestational age.¹⁰ Before birth, babies already have the total number of neurons they will have for the rest of their lives. However, glial cells multiply up to the end of the second year of life. Certain embryonic lesions that take place in the critical period of neural replication interfere with such replication and result in an irreversible decrease in the definite number of neurons, making it impossible to recover from the lesion that affected brain development. This is what happens in the embryos who, for example, suffer maternal alcohol abuse (fetal alcohol syndrome) or congenital rubella syndrome.¹¹

In the cases described above, the critical period corresponds to the neural replication period, but other critical periods also take place in the central nervous system (CNS). One occurs during synaptogenesis and the subsequent synaptic pruning, which takes place in postnatal life. The information provided by a positron emission tomography (PET) scan has helped to learn a lot about synapses development and neural functioning during development. In the first years of postnatal life, the generation of new synapses (connections between the axon of one neuron and the dendrite of another) progresses

geometrically. At birth, the baby's brain has approximately 50 000 000 synapses; by 1 year old, there are already 100 000 000 000 synapses, and the number keeps increasing at a fast pace. But not all these synapses will remain active; towards puberty, any synapse that remains unused or that does not receive or transmit electrical stimuli will break down, axons will retract, and the synapse will disappear. Moreover, if there is no neuronal stimulus or afference for some time, neurons will die due of apoptosis.¹²

There is a critical period for the maintenance of the optical path, which goes from the retina to the calcarine sulcus, and is related to synaptogenesis. This period occurs in the first weeks of postnatal life. To remain functionally active, the optical path needs to receive, during this period, a nerve impulse from the retina induced by a light stimulus. If the optical path fails to receive nerve impulses during several weeks, synapses break down permanently and irreversibly, and babies develop amblyopia. This is what happens in newborn infants with bilateral congenital cataracts, which prevents the optical path from receiving any light. In this situation, a timely surgery to remove both lenses is critical.¹³

Figure 4 shows the reduction in visual acuity based on the time elapsed since birth up to bilateral cataract surgery, which permits the generation of a nerve impulse in the optical path based on retinal light stimulus.

One of many studies indicates that if the newborn infant is operated on before 5 weeks old, visual acuity will be practically normal, but any delay in surgery will increase the probability of a lower visual acuity, to the point that if a child undergoes surgery at 1 year old, his/her visual acuity will be 20/400. The sooner the surgery is done, the better the visual acuity will be. Therefore, it is very important to know the critical periods of certain processes during infant development.

Although regression line *B* shows a continuous decreasing trend, if the line is broken into two sections (line *A*), two trends may be observed: one is almost horizontal, which indicates that if the surgery is done in the first five weeks, visual acuity will remain normal. After this cut-off point, visual acuity starts decreasing.^{13,14}

Any ear surgeon knows that a Cochlear implant should be placed ideally before 18 months old because any delay after this age will cause greater difficulties in normal language development. If the implant is placed after 7 years

old, it will be practically impossible for the child to develop symbolic language.¹⁵

There are also critical periods for the development of a language center for a specific language. Fluency in a foreign language depends on the age at which a person starts learning that language. The earlier they start, the better their fluency will be. And this is because the level of brain plasticity varies with age. The difficulty to learn to speak a foreign language *without an accent* after 20 years old is probably due to the fact that synaptic pruning has already occurred and got rid of synapses that allow to pronounce the typical phonemes of such language.

Critical periods exist in all live beings. Those that modulate biological phenomena are related to physical growth and development. Some of the underlying mechanisms are well known, such as the periods for neural replication or the critical periods related to synaptogenesis and the subsequent synaptic pruning mentioned above. However, other mechanisms are little known, as is the case of the critical periods related to attachment, socialization, and behavior. Some authors prefer to call these *sensitive periods* because, in many cases, the consequences of any lesion occurred during these periods are not *all or nothing*, but show some level of elasticity or plasticity in terms of long-term consequences.¹⁶

However, an important biological mechanism has been discovered relatively recently. It occurs in the prenatal period and has consequences in adult health.

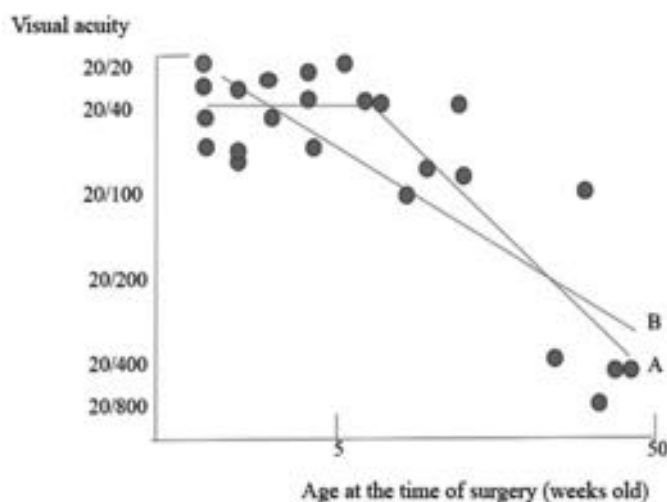
The Barker hypothesis

In 1989, in the county of Hertfordshire (United Kingdom), Barker observed that adults who had a weight of 12.3 kg or more at 1 year of age had a lower mortality rate than those who had a weight of less than 8.2 kg.^{17,18} He concluded that poor growth and nutrition in the first year of life were associated with poor adult health. This information was deepened and reinforced when he studied the birth weight of adults who died due to a cardiovascular condition and compared it to the birth weight of adults who died due to a different cause (tumors, accidents, etc.), and found what is shown in Table 1. Mortality tends to increase as birth weight lowers. A lower birth weight increases mortality from cardiovascular disease (CVD), although mortality from other causes is not modified. Barker concluded that malnutrition during the perinatal period was associated with a higher risk for CVD in adulthood.¹⁹

After these ground-breaking studies, dozens of investigations were carried out (cross-sectional, longitudinal, retrospective, prospective studies) that confirmed and deepened this hypothesis and found an association between a low birth weight (and also a low weight in the first year of life) and adult conditions that resulted in CVD: central obesity,²⁰ insulin resistance and diabetes,^{21,22} hypercholesterolemia,²³ arterial hypertension,²⁴ and a high risk for CVD.^{25,26}

Prenatal nutritional risk factors may interact with postnatal ones, resulting in a mutual

FIGURE 4. Residual visual acuity based on age at bilateral congenital cataract surgery*



* Diagram based on the one from reference 13.

After 5 weeks old, there is a risk for permanent deficit in visual acuity.

strengthening or weakening. For example, a rapid weight gain in the first months of life is also associated with metabolic syndrome and late obesity, and the combination of a low birth weight with a rapid weight gain in the first months of life is reinforced and strongly associated with metabolic syndrome in adulthood.²⁷

Not only a low birth weight and a rapid weight gain in the first year of life are associated with CVD. Even with a normal birth weight, the severe stress suffered by pregnant woman (even before pregnancy) may be associated with metabolic disorder in adulthood. The placenta contains substances capable of neutralizing a certain amount of steroids, but severe, chronic maternal stress may cause the release of a large amount of steroids, which is in turn associated with a higher incidence of adult metabolic syndrome.^{28,29}

In addition to low birth weight, low weight, and a rapid weight gain in the first year of life, there is a fourth risk factor based on an auxological-physiological phenomenon identified by Rolland-Cachera: *adiposity rebound*. As shown in Figure 5, in physiological conditions, during the first months of life, the baby experiences a large increase in skinfold thickness (both tricipital and subscapular skinfolds), which peaks around 9 months old. After this time, the skinfold thickness reduces progressively until approximately 4-5 years old, and from this point, children experience a new rise in adipose tissue called *rebound*. A very early rebound, as shown for two children in Figure 5, is associated with adult obesity and metabolic syndrome.³⁰

The figure shows the average (schematic) curve of the tricipital skinfold thickness (in mm) in males. It is worth noting the remarkable adiposity increase in the first months of life, which decreases after the first year. Approximately

at six years old (*f* arrow), adiposity rises. Some children (like those shown in curve *a*, solid line, and *b*, dotted line) *rebound* earlier than the average curve. These children also have a higher risk for CVD in adulthood.³⁰

The risk for CVD is not only associated with early malnutrition, a rapid weight gain in the first year of life, and an early adiposity rebound; in population studies, it has been associated with adverse life conditions during childhood, such as poor socioeconomic or unfavorable housing conditions.³¹ In terms of population, these findings are compatible with the results commented above.

For this reason, Barker insisted that the underlying causes of the association between CVD and living conditions (poverty, substandard housing, etc.) should be looked for in the direct relation between CVD and birth weight and nutritional and perinatal growth conditions.¹⁸

A low birth weight has another important effect on a child's development: its impact on physical maturation. Children with a low weight or with a rapid weight gain in the first year of life have a greater risk for obesity during school age,³² higher levels of central adiposity,³³ and also an accelerated skeletal maturation.^{34,35} A rapid weight gain in the first year of life and an accelerated skeletal maturation may be signs of a trend towards obesity and metabolic syndrome, besides indicating that the individual is moving faster towards adulthood.

There is an underlying endocrine condition that supports the relation between low birth weight and metabolic syndrome. Children with a low birth weight have a greater insulin resistance, beta cell dysfunction (a trend associated with exaggerated adrenarche), and reduced sex hormone transport proteins.³⁶⁻³⁸ Such endocrine picture, together with high insulin-like growth factor-1 (IGF1) and aromatase levels, may induce gonadotropin-releasing hormone (GNRH) pulse generation, which would explain the findings of Adair et al., who described an early menarche in girls with a low birth weight.³⁹

After reviewing the relevant studies in this subject matter, the association between a low birth weight and the risk for adult CVD may be characterized as follows:

- It is not genetic. In monozygotic twins (with exactly the same genetic composition) with a different birth weight, the one with the lower weight has a higher risk for CVD than the one with a higher weight at birth.⁴⁰

TABLE 1. Mortality (based on cause categories) by birth weight*

Birth weight (£)	CVD**	Other causes
< 5.5	119	118
6.5	95	99
7.5	105	101
8.5	82	110
> 8.5	74	127

* Table taken from Barker (reference 17).

£: pounds.

It shows that mortality tends to increase as birth weight lowers.

**CVD = cardiovascular disease.

- The relation is independent from socioeconomic status (it is observed in all socioeconomic strata).
- It is independent from maternal smoking during pregnancy.
- It occurs in all countries of the world.
- It is related to poverty.
- It is independent from lifestyles, but some may reinforce the risk (such as sedentary habits, obesity, smoking).

Programming

It is necessary to better understand that the biological mechanisms accounting for this late effect of nutritional experiences or early psychosocial stress on adult diseases, not only are they related to CVD, but also to other degenerative diseases.⁴¹ Based on the characteristics mentioned above, it may be assumed that both problems (prenatal deficiencies and adult CVD) are connected by a gene or group of genes that act on a common product that may influence both factors (birth weight and prevalence of CVD). For example, insulin acts on glucose metabolism, but also intervenes in fetal growth regulation. However, there is increasing evidence that this is not the mechanism. At least one relevant mechanism has been identified:

programming,⁴² which consists in modifications in the response to stimulation by metabolic and hormonal regulators. For example, fetal malnutrition causes changes in insulin response, so more insulin is required to produce the same effect, i.e., insulin resistance is developed.³⁷

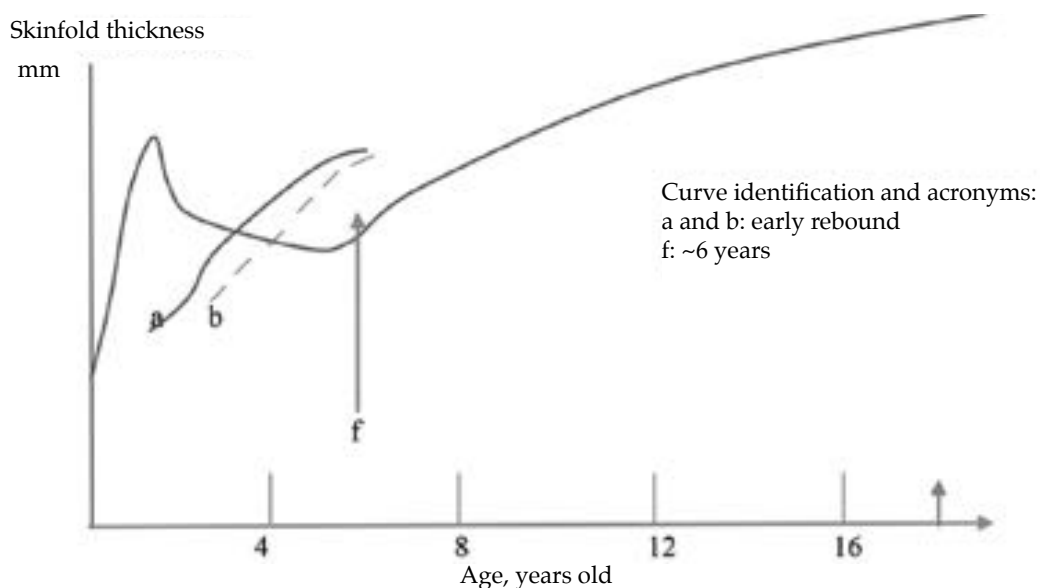
Epigenetic changes

Such *programming* or change in the response of hormonal or metabolic receptors is secondary to chemical changes occurring in the deoxyribonucleic acid (DNA) of the offspring resulting from nutritional deficiencies and other lesions. Although such chemical changes do not alter DNA base sequence (and, therefore, the genetic code), they do alter the *expression* of such code, either silencing or activating genes and defining how and when they are expressed, for example, by modifying the affinity of hormonal receptors.

Such chemical changes are called *epigenetic changes* and basically consist in the adhesion of four substances to DNA base sequences or associated proteins (histones) (Figure 6):

- Methylation (combination of bases with methyl radicals). For example, a methyl radical is attached to an adenine molecule but the position of adenine in the base sequence is not altered.

FIGURE 5. Model curve of tricipital skinfold thickness increase in males, with two individual curves that are examples of early rebound*



* This is a schematic drawing developed by the author and does not represent exact values of a child's skinfold.

- Acetylation (combination of bases with acetyl radicals).
- Ubiquitination (combination of bases or histones with ubiquitin, a protein associated with protein degradation).
- Phosphorylation (combination of bases with phosphate radicals).

In physiological conditions, DNA purine or pyrimidine bases normally have certain amount of associated methyl groups, and epigenetic changes may result in either methyl radical increase or reduction. Epigenetic changes occur without altering base sequence, i.e., without affecting the genetic code, and play a key role in gene expression by reinforcing or activating some, silencing others, and regulating when and how they are expressed. Such changes in gene expression may have a decisive effect on a specific metabolic response. For example, protein restriction of pregnant rats reduces the base methylation of the gene that encodes a glucocorticoid receptor (an extremely important hormone for stress) in the liver of the offspring.⁴³ Such reduced methylation results in an exaggerated metabolic response of the liver to stress.⁴⁴ In a similar model, maternal protein restriction reduces the methylation of the angiotensin receptor gene in rats' adrenal glands, which increases the gene's expression capacity; in turn, this contributes to the hypertension observed in these animals.⁴⁵

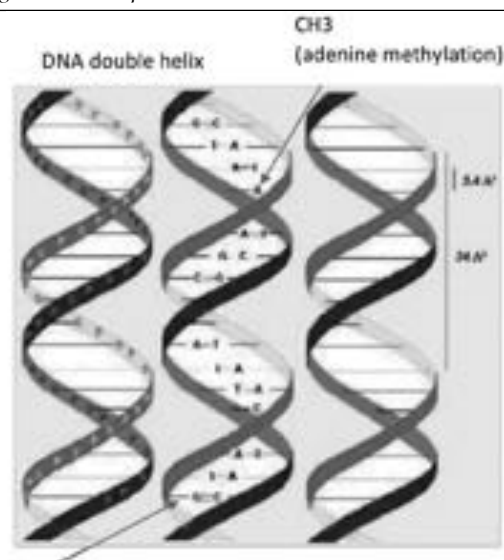
However, chemical changes of epigenetic nature have persistent consequences without the need for continuous exposure to original lesions, i.e., even when the original unfavorable conditions have disappeared. The famine suffered by the population of Amsterdam during World War II, in the 1944-1945 winter, led to the conduct of many studies on the nutritional impact of newborn infants that were gestated during a period of extreme food scarcity that deepened over time. It has been estimated that approximately 10 000 people died due to malnutrition, with an estimated average intake of 1000 calories per person at the beginning of the winter and of 500 calories towards the end. The Dutch who were exposed to severe maternal nutritional deficiencies during early gestational age suffered more health problems and obesity in their adult life;⁴⁶ however, in addition, they had a much lower methylation level in IGF-2 gene, located on chromosome 11, than in controls, *sixty years after the Amsterdam siege*.⁴⁷ Many of them then suffered the metabolic consequences of unfavorable prenatal conditions.

If any of these, such as arterial hypertension, occurs during gestation in a woman who had a low weight, such metabolic consequences may replicate in the next generation.

For this reason, it is said that epigenetic effects may have transgenerational consequences.⁴⁷ More than one generation may be required to reverse the effect of unfavorable prenatal conditions. For example, immigrants from poor countries who arrive in a new country and live in it in more favorable conditions may take more than one generation to reach an average height.^{48,49}

There are two periods in epigenetic programming: gametogenesis and early development before blastocyst implantation. The most important reprogramming takes place in gametogenesis, during germ cell production (spermatogenesis or oogenesis). After fertilization, the genome produces a methylation wave that is highly sensitive to environmental exposure: heavy metals, flavonoids, phthalates, etc.⁵⁰ In this regard, the degree of laxity in the controls of companies that spray agrochemicals in our country, increasingly closer to populations, is very dangerous to health in general, not only for those who suffer the actual agrochemical effect but also for their descendants.

FIGURE 6. Diagram of chemical changes in DNA with epigenetic consequences



CH₃: a methyl radical is attached to a guanine base without modifying its position in the base sequence.

Figure obtained from <http://atlasgeneticsoncology.org/Educ/DNASpID30001SS.html> (accessed on: September 20th, 2018).

Consequences for the 21st century population

The critical period concept describes the important interaction between ethology and human growth and development science. The idea of periods highly sensitive to environmental influences, which determine behaviors and irreversible auxological-physiological phenomena that are critical for the establishment of a normal adult, sets the bases to understand human behavior and evolution.

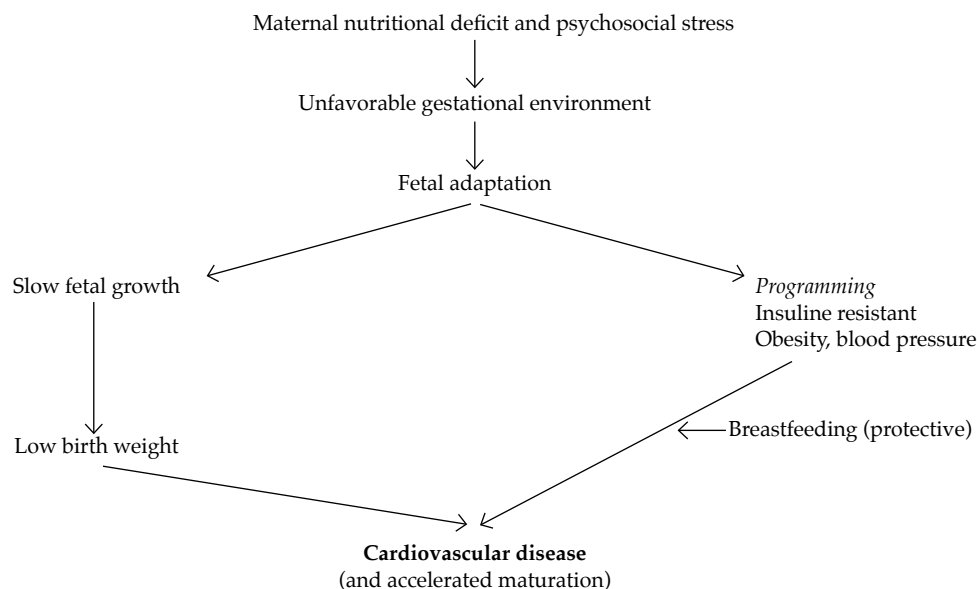
Barker hypothesis, and the scientific knowledge obtained from it in dozens of studies, opens the doors to a wide range of knowledge and understanding of the prenatal (or, even better, perinatal) origin of adult diseases. Nutritional deficiencies and other lesions responsible for stress in pregnant women that occur during the perinatal critical period are the main examples for the investigation of the childhood origin of adult diseases.⁵¹ Now it is known that lesions have an effect through the *programming* of metabolic and hormonal responses and that *programming* takes place through epigenetic changes. Here I include a diagram of the sequence of late consequences from perinatal deficits (Figure 7).

Maternal nutrition and psychosocial stressors influence the metabolic and hormonal status of the gestational environment that surrounds the developing fetus. Through *programming*, these conditions modify multiple biological

functions that increase an adult's risk for CVD. Breastfeeding is a protective factor against obesity and, therefore, CVD. The risk for CVD is also increased due to the rapid weight gain in the first year of life, and it may be reduced with breastfeeding.⁵² In turn, some biological effects of an early unfavorable environment on adults may affect the environmental health of descendants during gestation (e.g., maternal hypertension during pregnancy in association with a low birth weight in the pregnant woman), thus making unfavorable health profiles perpetual over several generations.

The adaptive nature of these mechanisms is easily understood. From a biological perspective, newborn infants from today come from the Stone Age. There have been practically no major changes in the biological composition of human beings in the past 80 000 years. In the Paleolithic setting, where food, energy, and salt were scarce, the changes described here that occur in embryos and fetuses through their pregnant mothers (*programming*) result in a strategy that allows the offspring to face such lack in postnatal life, thus maximizing adaptation in the context of environmental factors that they may eventually face during postnatal life: energy saving, insulin resistance, sodium retention, and a trend towards maintaining blood pressure. Besides, a child born in these conditions reaches physical maturation

FIGURE 7. Sequence of late consequences of perinatal deficits*



* Modified from reference 41.

faster and reproductive age earlier. Nature prepares children to reproduce as soon as possible, given the dangers of famine and stress they face. Such plasticity is mostly mediated, at least, by epigenetic changes. However, this mechanism, which may have been useful 80 000 years ago, becomes harmful in today's post-industrial society.

Effectively, these *programmable* changes in a baby born in the 21st century, with plenty of supermarkets and sodium-filled canned foods, marketing pressure that encourages the consumption of salt- and saturated-fat-rich foods, a sedentary lifestyle, and a lack of open spaces for physical activity, are a true *metabolic and hormonal error*. Human beings were prepared to live in an environment of scarce resources, eating every 48 hours, walking 15 km a day looking for food, but now they are born in a world of abundance with a sedentary lifestyle, where such *programming* easily leads them to metabolic syndrome, obesity, and CVD.

Knowing that *programming* takes place through epigenetic changes, these mechanisms have transgenerational consequences.⁵³

Many studies have confirmed the existence of a close relation between poor adult health and unfavorable socioeconomic conditions in population groups. Without underestimating the great importance of the family as an *ecological nest* that is highly determinant of a child's future, the emphasis that many pediatricians used to place on it should probably be redirected to (or complemented with) the maternal womb.

We should also probably reconsider the traditional model we have conceived of adult degenerative disease as the *result of interaction between genetic programming and an adverse environment*. Causative factors should probably include *programming* and the *specific setting of the perinatal period*.

With the marked inequality in income distribution observed worldwide at present, the unfair situation for future generations of many countries may only worsen, even more, knowing that it may take more than one generation to reverse the late consequences of unfavorable living conditions. In Latin America, including Argentina, extensive sectors are suffering these conditions, and the concepts described here are one more reason to solve inequality as a priority action of the State and thus hope for a healthier society. ■

REFERENCES

1. Lorenz K. Studies in Animal and Human Behaviour. Vol. 1. Cambridge: Harvard University Press, 1970.
2. Scott JP. Critical periods in organizational processes. In Falkner F, Tanner JM (eds.). *Human Growth a Comprehensive Treatise*. Vol. 1. Boston: Springer, 1986. Págs.181-96.
3. Lejarraga H. La interacción entre genética y medioambiente. In: Lejarraga H (ed.). *Desarrollo del Niño en contexto*. Buenos Aires: Paidós, 2006. Págs.99-142.
4. Scott JP. Critical periods in behavioral development. *Science*. 1962; 138(3544):949-58.
5. Klaus MH, Kennell JH. La relación madre-hijo. Impacto de la separación o pérdida prematura en el desarrollo de la familia. Buenos Aires: Panamericana; 1978.
6. Santos Leso A. Desarrollo y diferenciación de las vesículas ópticas en condiciones normales y en modelos de ciclopía. [Dissertation]. Salamanca: Universidad de Salamanca; 2011.
7. Barker DJ, Bagby SP, Hanson MA. Mechanisms of disease: in utero programming in the pathogenesis of hypertension. *Nat Clin Pract Nephrol*. 2007; 2(12):700-7.
8. Brenner BM, Chertow GM. Congenital oligonephropathy: an inborn cause of adult hypertension and progressive renal injury. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 1993; 2(5):691-5.
9. Caletti MG, Gallo G, Gianantonio CA. Development of focal segmental sclerosis and hyaline in Hemolytic Uremic Syndrome. *Pediatr Nephrol*. 1996; 10(6):687-92.
10. Dobbing J, Sands J. Timing of Neuroblast Multiplication in Developing Human Brain. *Nature*. 1970; 226(5246):639-40.
11. Lejarraga H, Peckham C. Birthweight and subsequent growth of children exposed to rubella infection in utero. *Arch Dis Child*. 1974; 49(1):50-4.
12. Chugani H, Phelps M, Mazziotta J. Positron Emission Tomography Study of Human Brain Functional Development. In Johnson M, Munakata Y, Gilmore R (eds.). *Brain development and cognition: a reader*. 2nd ed. Oxford: Blackwell; 2002. Págs.101-16.
13. Birch EE, Stager DR. The Critical Period for Surgical Treatment of Dense Congenital Unilateral Cataract. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1996; 37(8):1532-8.
14. Kugelberg, U. Visual acuity following treatment of bilateral congenital cataracts. *Doc Ophthalmol*. 1992; 82(3):211-5.
15. Sharma A, Dorman, M, Spahr A. A sensitive period for the development of the central auditory system in children with cochlear implants: implications for age of implantation. *Ear Hear*. 2002; 23(6):532-9.
16. Bornstein M. Sensitive periods in development: structural characteristics and causal interpretation. *Psychol Bull*. 1989; 105(2):179-97.
17. Barker DJP, Winter PD, Osmond C, Margetts B, et al. Weight in infancy and death from ischaemic heart disease. *Lancet*. 1989; 2(8663):577-80.
18. Barker DJ. The fetal and infant origins of adult disease. *BMJ*. 1990; 301(6761):1111.
19. Barker DJ. Fetal origins of coronary heart disease. *BMJ*. 1995; 311(6998):171-4.
20. Oken E, Gillman MW. Fetal origins of obesity. *Obes Res*. 2003; 11(4):496-506.
21. Eriksson JG, Forsén T, Tuomilehto J, Jaddoe VW, et al. Effects of size at birth and childhood growth on the insulin resistance syndrome in elderly individuals. *Diabetologia*. 2002; 45(3):342-8.
22. Yajnik CS. Early life origins of insulin resistance and type 2 diabetes in India and other Asian countries. *J Nutr*. 2004; 134(1):205-10.
23. Kuzawa CW, Adair LS. Lipid profiles in adolescent Filipinos: relation to birth weight and maternal energy status during pregnancy. *Am J Clin Nutr*. 2003; 77(4):960-6.

24. Adair L, Dahly D. Developmental determinants of blood pressure in adults. *Annu Rev Nutr.* 2005; 25:407-34.
25. Leon DA, Lithell HO, Vågerö D, Koupilová I, et al. Reduced fetal growth rate and increased risk of death from ischaemic heart disease: cohort study of 15 000 Swedish men and women born 1915-29. *BMJ.* 1998; 317(7153):241-5.
26. Huxley R, Owen CG, Whincup PH, Cook DG, et al. Is birth weight a risk factor for ischemic heart disease in later life? *Am J Clin Nutr.* 2007; 85(5):1244-50.
27. Adair LS, Cole TJ. Rapid child growth raises blood pressure in adolescent boys who were thin at birth. *Hypertension.* 2003; 41(3):451-6.
28. Barker DJ, Bull AR, Osmond C, Simmonds SJ. Fetal and placental size and risk of hypertension in adult life. *BMJ.* 1990; 301(6746):259-62.
29. Seckl JR, Meaney MJ. Glucocorticoid programming. *Ann N Y Acad Sci.* 2004; 1032:63-84.
30. Rolland-Cachera MF, Péneau S. Growth trajectories associated with adult obesity. *World Rev Nutr Diet.* 2013; 106:127-34.
31. Kaplan GA, Salonen JT. Socioeconomic conditions in childhood and ischaemic heart disease during middle age. *BMJ.* 1990; 301(6761):1121-3.
32. Ong K. Size at birth, postnatal growth and risk of obesity. *Horm Res.* 200; 65(Suppl 3):65-9.
33. Ong K, Ahmed L, Emmet, Preece M, et al. Association between postnatal catch-up growth and obesity in childhood: prospective cohort study. *BMJ.* 2000; 320(7240):967-71.
34. Cameron N, Pettifor J, De Wet T, Norris S. The relationship of rapid weight gain in infancy to obesity and skeletal maturity in childhood. *Obes Res.* 2003; 11(3):457-60.
35. Demerath EW, Jones LL, Hawley NL, Norris SA, et al. Rapid infant weight gain and advanced skeletal maturation in childhood. *J Pediatr.* 2009; 55(3):355-61.
36. Hattersley AT, Tooke JE. The fetal insulin hypothesis: an alternative explanation of the association of low birthweight with diabetes and vascular disease. *Lancet.* 1999; 353(9166):1789-92.
37. Ong K, Dunger D. Birth weight, infant growth and insulin resistance. *Eur J Endocrinol.* 2004;151(Suppl 3):U131-9.
38. Dunger D, Ahmed ML, Ong KK. Early and late weight gain and the timing of puberty. *Mol Cell Endocrinol.* 2006; 245-255:140-5.
39. Adair L. Size at birth predicts age at menarche. *Pediatrics.* 2001;107(4):E59.
40. Gordon L, Joo JH, Andronikos R, Ollikainen M, et al. Expression discordance of monozygotic twins at birth: effect of intrauterine environment and a possible mechanism for fetal programming. *Epigenetics.* 2011; 6(5):579-92.
41. Kuzawa CW. Early environments developmental plasticity and chronic degenerative disease. In Cameron N, Bogin B (eds.). *Human Growth and Development.* 2nd ed. Boston: Academic Press, Elsevier; 2012. Págs.325-42.
42. Gluckman PD, Hanson MA, Mitchell MD. Developmental origins of health and disease: reducing the burden of chronic disease in the next generation. *Genome Med.* 2010; 2(2):14.
43. Lillycrop KA, Phillips ES, Jackson AA, Hanson MA, et al. Dietary protein restriction of pregnant rats induces and folic acid supplementation prevents epigenetic modification of hepatic gene expression in the offspring. *J Nutr.* 2005; 135(6):1382-6.
44. Gluckman PD, Hanson MA, Low FM. The role of developmental plasticity and epigenetics in human health. *Birth Defects Res C Embryo Today.* 2011; 93(1):12-8.
45. Bogdarina I, Welham S, King PJ, Burns SP, et al. Epigenetic modification of the renin-angiotensin system in the fetal programming of hypertension. *Circ Res.* 2007; 100(4):520-6.
46. Stein AD, Lumey LH. The relationship between maternal and offspring birth weights after maternal prenatal famine exposure: the Dutch Famine Birth Cohort Study. *Hum Biol.* 2000; 72(4):641-54.
47. Painter RC, Osmond C, Gluckman P, Hanson M, et al. Transgenerational effects of prenatal exposure to the Dutch famine on neonatal adiposity and health in later life. *BJOG.* 2008; 115(10):1243-9.
48. Hall JG. Review and hypothesis: syndromes with severe intrauterine growth restriction and very short stature, are they related to the epigenetic mechanism(s) of fetal survival involved in the developmental origins of adult health and disease? *Am J Med Genet A.* 2010; 152A(2):512-27.
49. Drake A, Walker B. The intergenerational effects of fetal programming: non-genomic mechanisms for the inheritance of low birth weight and cardiovascular risk. *J Endocrinol.* 2004; 180(1):1-16.
50. Robins JC, Marsit CJ, Padbury JF, Sharma SS. Endocrine disruptors, environmental oxygen, epigenetics and pregnancy. *Front Biosci (Elite Ed).* 2011; 3:690-700.
51. Jirtle RL, Skinner MK. Environmental epigenomics and disease susceptibility. *Nat Rev Genet.* 2007; 8(4):253-62.
52. Arenz S, Ruckerl R, Koletzko B, von Kries R. Breast-feeding and childhood obesity-a systematic review. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2004; 28(10):1247-56.
53. Mortier GR, Vanden Berghe W. Genomics, epigenetics and growth. In: Cameron N, Bogin B (eds.). *Human Growth and Development.* 2nd ed. Boston: Academic Press, Elsevier; 2012. Pages 153-72.

Carga, acceso y disparidades en enfermedad renal

Burden, access, and disparities in kidney disease

Dra. Deidra C. Crews^{a,b,c}, Dr. Aminu K. Bello^d y Dr. Gamal Saadi^e; en representación del World Kidney Day Steering Committee^f

RESUMEN

La enfermedad renal es un problema global de salud pública; afecta a más de 750 millones de personas en el mundo. La carga de la enfermedad renal, su detección y tratamiento, varían sustancialmente en el planeta. Los países en desarrollo tienen una carga de enfermedad similar o incluso mayor que los desarrollados. En muchos escenarios, las tasas de enfermedad renal y la provisión de su cuidado están definidas por factores socioeconómicos, culturales y políticos, ocasionando disparidades significativas aún en países desarrollados, en la prevención, pesquisa, acceso al cuidado y tratamiento de la enfermedad. El Día Mundial del Riñón 2019 ofrece una oportunidad para tomar conciencia de esta enfermedad. Esta editorial, resalta estas disparidades y enfatiza el rol de las políticas públicas y las estructuras organizacionales. Se destacan las oportunidades de entender las disparidades, para que puedan reducirse y canalizar esfuerzos para alcanzar una salud renal equitativa a nivel mundial.

Palabras clave: lesión renal aguda; enfermedad renal crónica terminal; salud global; equidad en salud; determinantes sociales de la salud.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2019.e243>

Texto completo en inglés:

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2019.eng.e243>

Cómo citar: Crews DC, Bello AK, Saadi G. Carga, acceso y disparidades en enfermedad renal. *Arch Argent Pediatr* 2019;117(3):e243-e251.

a. Division of Nephrology, Department of Medicine, Johns Hopkins University School of Medicine, Baltimore, Maryland, USA.

b. Welch Center for Prevention, Epidemiology and Clinical Research, Johns Hopkins Medical Institutions, Baltimore, Maryland, USA.

c. Johns Hopkins Center for Health Equity, Johns Hopkins Medical Institutions, Baltimore, Maryland, USA.

d. Division of Nephrology & Transplant Immunology, Department of Medicine, University of Alberta, Edmonton, Canada.

e. Nephrology Unit, Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Cairo University, Giza, Egypt.

f. Ver el Apéndice para la lista de los miembros del Comité Directivo del Día Mundial del Riñón.

Correspondencia:

Deidra C. Crews:
dcrews1@jhmi.edu

Financiamiento:

Ninguno.

Conflicto de intereses:

Ninguno que declarar.

Recibido: 11-2-2019

Aceptado: 19-2-2019

INTRODUCCIÓN

La enfermedad renal es un problema global de salud pública que afecta a más de 750 millones de personas alrededor de todo el mundo.¹ La carga de la enfermedad renal varía sustancialmente a lo largo del planeta, al igual que su detección y tratamiento. A pesar de que la magnitud y el impacto de la enfermedad renal está mejor definida en los países desarrollados, evidencia reciente sugiere que los países en desarrollo tienen una carga de la enfermedad similar o incluso mayor que los primeros.²

En muchos escenarios, las tasas de enfermedad renal y la provisión de su cuidado están definidas por factores socioeconómicos, culturales y políticos, ocasionando disparidades significativas en la carga de la enfermedad, aun en países desarrollados.³ Estas disparidades existen a lo largo de todo el espectro de la enfermedad renal –desde los esfuerzos preventivos para limitar el desarrollo de la lesión renal aguda (LRA) o de la enfermedad renal crónica (ERC), al tamizaje para enfermedad renal entre las personas con alto riesgo de desarrollarla, al acceso a cuidado y tratamiento subespecializado de la falla renal con terapia de reemplazo renal (TRR).

Este artículo fue publicado en *Kidney International* volume 95, pages 242-248, Copyright World Kidney Day 2019 Steering Committee (2019) y reimpresso concurrentemente en diversas revistas. Los artículos cubren conceptos y redacción idénticos, pero pueden tener variaciones mínimas en el estilo, ortografía, detalles y longitud del manuscrito para mantener el estilo de cada revista. Cualquiera de estas versiones puede ser usada para citar este artículo.

© World Kidney Day 2019 Steering Committee

El Día Mundial del Riñón 2019 ofrece una oportunidad para tomar conciencia de la enfermedad renal y resaltar las disparidades en su carga y el estado actual de la capacidad global para su prevención y manejo. En esta editorial, resaltamos estas disparidades y hacemos énfasis en el rol de las políticas públicas y las estructuras organizacionales en su atención. También destacamos las oportunidades de mejorar nuestro entendimiento de las disparidades en la enfermedad renal, la mejor forma de que éstas puedan ser reducidas, y como canalizar esfuerzos enfocados a alcanzar una salud renal con equidad a lo largo del planeta.

Carga de la enfermedad renal

La disponibilidad de datos que reflejen la carga completa de la enfermedad renal varían sustancialmente debido a prácticas limitadas o inconsistentes en recolección de datos y vigilancia en todo el mundo (*Tabla 1*).⁴ Mientras que diversos países tienen sistemas nacionales de recolección de datos, particularmente para enfermedad renal crónica terminal (ERCT) (p.e. el *United States Renal Data System*, el Registro Latinoamericano de Diálisis y Trasplante Renal y el *Australia and New Zealand Dialysis and Transplant Registry*), los datos de alta calidad relacionados con ERC no en diálisis son limitados, y usualmente la calidad de los datos de ERCT varía mucho en diversos escenarios. Esta situación es de particular preocupación en países con bajos ingresos. Por ejemplo, un meta-análisis de 90 estudios en carga de ERC llevado a cabo en África mostró muy pocos estudios (únicamente el 3 %) con

datos robustos.⁵ La provisión de recursos y fuerza de trabajo adecuados para establecer y mantener sistemas de vigilancia (p.e. programas de tamizaje y registros) es esencial y requiere una inversión sustancial.⁶ El incorporar parámetros de vigilancia de la enfermedad renal en programas de prevención de enfermedades crónicas existentes podría incrementar los esfuerzos globales orientados a obtener información de alta calidad en la carga de la enfermedad renal y atender sus consecuencias.

Adicional a la necesidad de sistemas de vigilancia funcionales, la importancia global de la enfermedad renal (incluyendo LRA y ERC) aún tiene que ser reconocida ampliamente, siendo ésta una enfermedad descuidada en la agenda global de políticas de salud. Por ejemplo, el Plan de Acción Global para la Prevención y Control de Enfermedades No-Comunicables (ENCs) de la Organización Mundial de la Salud (OMS) (2013) se enfoca en enfermedad cardiovascular, cáncer, enfermedades respiratorias crónicas y diabetes, pero no en la enfermedad renal, a pesar de los esfuerzos hechos por diversos organismos importantes como la Sociedad Internacional de Nefrología y la Federación Internacional de Fundaciones Renales a través de actividades como el Día Mundial del Riñón. Esta situación es preocupante debido a que según estimaciones del Estudio Global de la Carga de la Enfermedad, en 2015 1,2 millones de personas murieron a causa de la ERC,⁷ y más de 2 millones de personas murieron en 2010 debido a que no tuvieron acceso a diálisis. Se estima que otros 1,7 millones de personas mueren anualmente por LRA.^{8,9}

TABLA 1. Brechas de la enfermedad renal crónica por grupos de países del Banco Mundial

Atención ERC	Países de ingresos bajos (%)	Países de ingresos medio-bajos (%)	Países de ingresos medio-altos (%)	Países de ingresos altos (%)
Reconocimiento gubernamental a la ERC como una prioridad de salud	59	50	17	29
El gobierno provee financiamiento a todos los aspectos del cuidado de la ERC	13	21	40	53
Disponibilidad de guías de manejo y referencia de la ERC (internacional, nacional o regional)	46	73	83	97
Existencia actual de programas de detección de la ERC	6	24	24	32
Disponibilidad de registros de diálisis	24	48	72	89
Disponibilidad de centros académicos para el manejo de ensayos clínicos renales	12	34	62	63

ERC, enfermedad renal crónica.

Datos de Bello *et al.*⁴

Es posible, por lo tanto, que la enfermedad renal pueda contribuir a más muertes que las 4 principales ENC objetivo del actual Plan de Acción para ENC.

Factores de riesgo para enfermedad renal

Los datos obtenidos en décadas recientes han ligado factores genéticos, ambientales, sociodemográficos y clínicos a la enfermedad renal. Se sabe que la carga poblacional de enfermedad renal correlaciona con factores definidos socialmente en la mayoría de sociedades alrededor del mundo. Este fenómeno está mejor documentado en países de alto ingreso, donde los grupos con minoría racial o étnica y las personas de bajo nivel socioeconómico llevan una alta carga de la enfermedad. Datos extensos han demostrado que las minorías raciales y étnicas (p.e. afroamericanos en los Estados Unidos, los grupos aborígenes en Canadá y Australia, los indo-asiáticos en el Reino Unido, y otros) son afectados desproporcionadamente por enfermedad renal avanzada y progresiva.¹⁰⁻¹² La asociación del estado socioeconómico y el riesgo de ERC progresiva y eventualmente falla renal también ha sido extensamente descrita, siendo las personas de bajo estatus socioeconómico quienes llevan la mayor carga.^{13,14}

Trabajos recientes han asociado a variantes de riesgo de apolipoproteína L1^{15,16} con incremento de la carga de enfermedad renal entre personas con ancestros africanos. En América Central y el Sureste de México, la nefropatía mesoamericana (también referida como ERC de etiología desconocida) ha emergido como una causa importante de enfermedad renal. Si bien se han estudiado exposiciones múltiples por su papel potencial en la ERC de etiología desconocida, la deshidratación recurrente y el estrés por calor son denominadores comunes en la mayoría de los casos.¹⁷ También se han identificado otros factores de riesgo para la enfermedad renal y la progresión de la ERC que pueden afectar de manera desproporcionada a los grupos socialmente desfavorecidos, que incluyen tasas dispares y un control deficiente de los factores de riesgo clínico como la diabetes y la hipertensión, así como los comportamientos de estilo de vida.

La diabetes es la principal causa de enfermedad renal avanzada en todo el mundo.¹⁸ En 2016, 1 de cada 11 adultos en todo el mundo padecía diabetes y más del 80 % vivía en países de ingresos bajos y medios¹⁹ donde los recursos para una atención óptima son limitados.

También se estima que la hipertensión afecta a 1000 millones de personas en todo el mundo²⁰ y es la segunda causa atribuible de ERC.¹⁸ El control de la hipertensión es importante para disminuir la progresión de la ERC y disminuir el riesgo de mortalidad entre las personas con o sin ERC. La hipertensión está presente en más del 90 % de las personas con enfermedad renal avanzada,¹⁸ sin embargo, las minorías raciales/étnicas y las personas de bajos ingresos con ERC que viven en países de ingresos altos tienen un control de la presión arterial más deficiente que quienes tienen mayores ventajas sociales.²¹

Los hábitos de estilo de vida, incluidos los patrones dietéticos, están fuertemente influenciados por el estatus socioeconómico. En los últimos años, varios patrones dietéticos saludables se han asociado con resultados de ERC favorables.²² Las personas de bajos ingresos a menudo enfrentan barreras para una alimentación saludable que puede aumentar su riesgo de enfermedad renal.²³⁻²⁵ Las personas de bajo nivel socioeconómico a menudo experimentan "inseguridad alimentaria" (p.e. acceso limitado a alimentos nutritivos accesibles), que es un factor de riesgo para la ERC²⁶ y la progresión a insuficiencia renal.²⁷ En los países de bajos ingresos, la inseguridad alimentaria puede llevar a la desnutrición e inanición, lo que tiene implicaciones para el individuo y, en el caso de las mujeres en edad fértil, pueden llevar a sus hijos a tener bajo peso al nacer y secuelas relacionadas, incluida la ERC.²⁸ Las tasas de desnutrición alcanzan el 35 % o más en países como Haití, Namibia y Zambia.²⁹ Sin embargo, en los países de ingresos altos, la inseguridad alimentaria se ha asociado con la sobrealimentación y las personas con inseguridad en alimentos tienen un mayor riesgo de sobrepeso y obesidad.^{30,31} Además, la inseguridad alimentaria se ha asociado con varias enfermedades relacionadas con la dieta, incluyendo diabetes e hipertensión.

Lesión renal aguda

La LRA es una condición pobremente detectada que se estima ocurre entre el 8 % y el 16 % de los ingresos hospitalarios³² y ahora está bien establecida como un factor de riesgo para la ERC.³³ Las disparidades en el riesgo de padecer LRA también son comunes, siguiendo un patrón similar al observado en personas con ERC.³⁴ La LRA relacionada con nefrotoxinas, medicamentos alternativos (tradicionales), agentes infecciosos y hospitalizaciones y procedimientos relacionados

son más pronunciados en los países de bajos y medianos ingresos y contribuyen a un mayor riesgo de mortalidad y ERC en esos entornos.³⁵ Es importante destacar que la mayoría de los casos anuales de LRA en todo el mundo (85 % de más de 13 millones de casos) se presentan en países de ingresos bajos y medios-bajos, lo que lleva a 1,4 millones de muertes.³⁶

Políticas de salud y financiamiento del cuidado de la enfermedad renal

Debido a la naturaleza compleja y costosa de la atención de la enfermedad renal, su provisión está estrechamente relacionada con las políticas públicas y la situación financiera de cada país. Por ejemplo, el producto interno bruto se correlaciona con una menor proporción entre diálisis y trasplante, lo que sugiere mayores tasas de trasplante de riñón en las naciones financieramente más solventes. En varios países de altos ingresos, la atención médica universal es proporcionada por el gobierno e incluye la ERC y la ERCT. En otros países, como los Estados Unidos, la atención de ERCT se financia con fondos públicos para los ciudadanos; sin embargo, el tratamiento óptimo de la ERC y sus factores de riesgo pueden no ser accesibles para las personas que carecen de seguro de salud, y la atención regular a los inmigrantes indocumentados con enfermedad renal no está cubierta.³⁷ En los países de ingresos bajos y medios-bajos, ni la atención de la ERC o de la ERCT pueden ser financiadas con fondos públicos, y los esfuerzos de prevención de la ERC a menudo son limitados. En varios de estos países, han surgido colaboraciones entre los sectores público y privado para proporcionar fondos para la TRR. Por ejemplo, en Karachi, Pakistán, existe un programa de diálisis y trasplante de riñón a través de fondos conjuntos de la comunidad y el gobierno desde hace más de 25 años.³⁸

En muchos entornos, las personas con ERC avanzada que no cuentan con fondos del sector público o privado, o que cuentan con una financiación limitada para estos servicios, asumen una carga financiera sustancial. Una revisión sistemática de 260 estudios que incluyeron pacientes de 30 países identificó desafíos significativos, incluida la atención fragmentada de duración indeterminada, dependencia de la atención de emergencia y el temor a eventos catastróficos de la vida debido a la capacidad financiera reducida para resistirlos.³⁹ Autores de otro estudio realizado en México encontraron que

los pacientes y las familias estaban agobiados por tener que navegar por múltiples estructuras de atención social y de salud, negociar tratamientos y costos, financiar su atención médica y manejar la información de salud.⁴⁰ Los desafíos pueden ser aún mayores para las familias de niños con ERCT, porque muchas regiones carecen de centros de atención pediátrica calificados.

Organización y estructuras para la atención de la enfermedad renal

La falta de reconocimiento y, por lo tanto, la ausencia de un plan de acción global para la enfermedad renal explica en parte la variación sustancial en las estructuras y la capacidad de atención renal en todo el mundo. Esta situación ha dado lugar a variaciones en las prioridades gubernamentales, los presupuestos de atención médica, las estructuras de atención y la disponibilidad de recursos humanos.⁴¹ Se necesitan esfuerzos de promoción efectivos y sostenibles a nivel mundial, regional y nacional para que la enfermedad renal sea reconocida y se incluya en la agenda política global.

En 2017, la Sociedad Internacional de Nefrología recopiló datos sobre la capacidad a nivel de país para la prestación de atención renal mediante una encuesta, el *Global Kidney Health Atlas*,⁴ que se alineó con los componentes básicos de la OMS de un sistema de salud. El *Global Kidney Health Atlas* destaca el conocimiento limitado de la enfermedad renal y sus consecuencias y las inequidades persistentes en los recursos necesarios para enfrentar la carga de la enfermedad renal en todo el mundo. Por ejemplo, la ERC fue reconocida como una prioridad de atención médica por el gobierno en solo el 36 % de los países que participaron en esta encuesta. La prioridad estaba inversamente relacionada con el nivel de ingresos: la ERC era una prioridad de atención médica en más de la mitad de los países de ingresos bajos y medios-bajos, pero en menos del 30 % de los países de ingresos medios-altos y altos.

Con respecto a la capacidad y los recursos para el cuidado renal, muchos países aún carecen de acceso a métodos de diagnóstico básico, una fuerza de trabajo de nefrología capacitada, acceso universal a la atención primaria de salud y tecnologías de TRR. Los países de ingreso bajo y de ingreso medio-bajo, especialmente en África, tenían servicios limitados para el diagnóstico, manejo y monitoreo de la ERC en el nivel de atención primaria, con solo el 12 % que tenía la

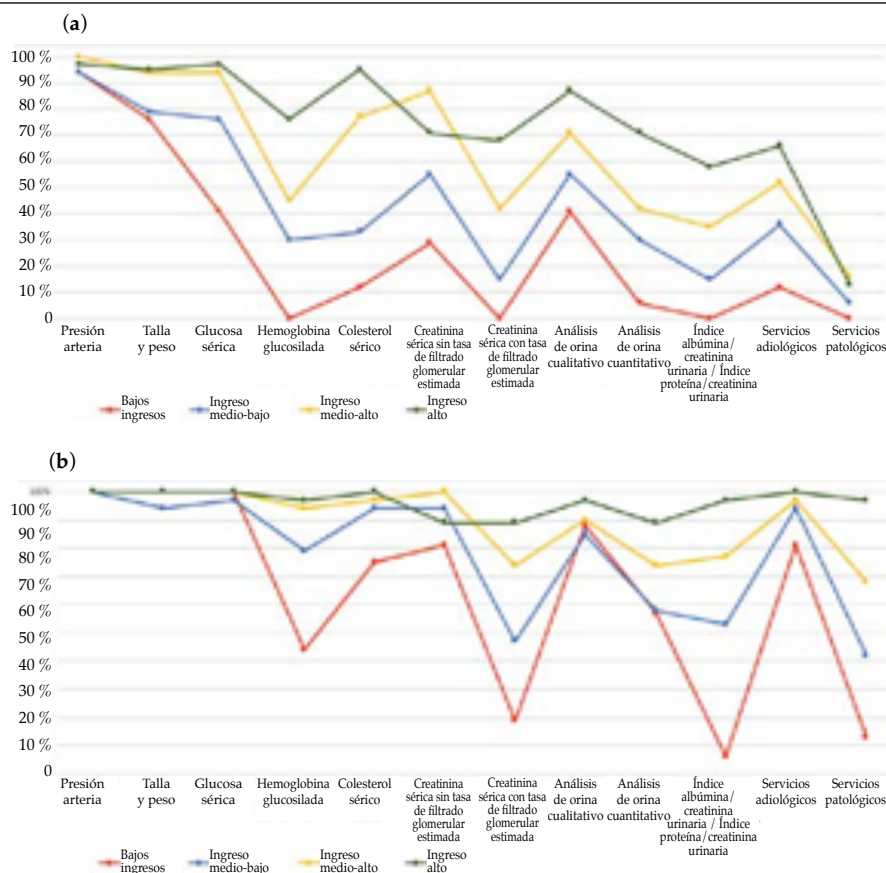
determinación de creatinina sérica, incluida la tasa estimada de filtración glomerular. El 29 % de los países de bajos ingresos tuvo acceso a un análisis de orina cualitativo mediante el uso de tiras reactivas de orina; sin embargo, ningún país de bajos ingresos tuvo acceso a la medición de la relación de albúmina/creatinina en orina o de la tasa de proteína/creatinina en orina en el nivel de atención primaria. En todos los países del mundo, la disponibilidad de servicios en el nivel de atención secundaria/terciaria fue considerablemente mayor que en el nivel de atención primaria (Figura 1a y b).^{4,42}

Terapias de reemplazo renal

La distribución de las tecnologías TRR varió ampliamente. En la superficie, todos los países informaron tener servicios de hemodiálisis de largo plazo, y más del 90 % de los países

informaron que tenían servicios de hemodiálisis de corto plazo. Sin embargo, el acceso y la distribución de TRR entre países y regiones fue altamente inequitativo, lo que a menudo requería gastos de bolsillo prohibitivos, particularmente en regiones de bajos ingresos. Por ejemplo, más del 90 % de los países de ingresos medios-altos y altos reportaron tener servicios de diálisis peritoneal crónica, mientras que estos servicios estaban disponibles en el 64 % y el 35 % de los países de ingresos bajos y medio-bajos, respectivamente. En comparación, la diálisis peritoneal aguda tuvo la menor disponibilidad en todos los países. Más del 90 % de los países de ingresos medio-altos y altos reportaron tener servicios de trasplante de riñón, y más del 85 % de estos países informaron que tanto los donantes vivos como los donantes fallecidos son la fuente de los órganos. Como se esperaba, los países de bajos ingresos tenían la

FIGURA 1. Servicios de salud para identificación y manejo de la enfermedad renal crónica por nivel de ingreso de cada país



(a) Primer nivel (p.e., instalaciones básicas de salud a nivel comunitario [p.e., clínicas, dispensarios y hospitales locales pequeños]).
(b) Segundo nivel y especialidad (p.e., instalaciones de salud a un mayor nivel que el primario [p.e., clínicas, hospitales y centros académicos]).

eGFR, tasa de filtrado glomerular estimada; HbA1C, hemoglobina glucosilada; UACR, relación albúmina/creatinina urinarias; UPCR, relación proteína/creatinina urinarias.

Datos de Bello et al.⁴ y Htay et al.⁴²

disponibilidad más baja de servicios de trasplante de riñón, con solo el 12 % de los cuales informaron disponibilidad, y los donantes vivos como la única fuente.

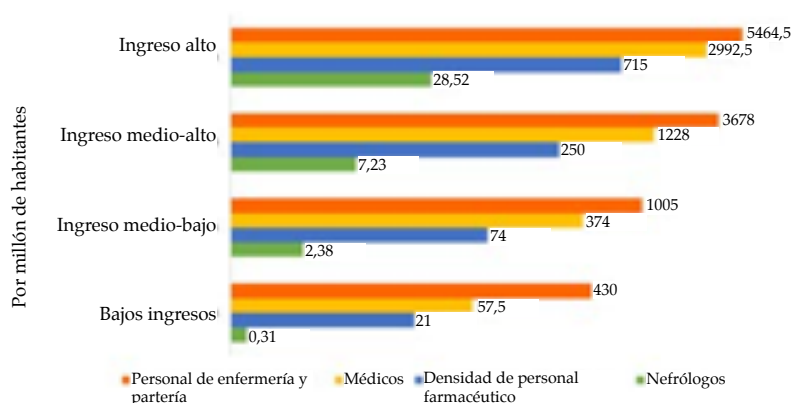
Fuerza de trabajo para el cuidado renal

También se observó una considerable variación internacional en la distribución de la fuerza de trabajo para la atención renal, en particular en los nefrólogos. La densidad más baja (< 5 nefrólogos por millón de habitantes) fue muy común en los países de bajos ingresos, mientras que la densidad más alta (> 15 nefrólogos por millón de habitantes) se informó principalmente en los países de ingresos altos (Figura 2).^{4,43,44} La mayoría de los países informaron que los nefrólogos son los principales responsables de la atención de la ERC y la LRA. Los médicos de atención primaria tenían más responsabilidad por la atención de la ERC que por la atención de LRA, ya que el 64 % de los países informaron que los médicos de atención primaria son los principales responsables de la atención de la ERC y el 35 % informó que son responsables de la atención de la LRA. Los especialistas en cuidados intensivos fueron los principales responsables de LRA en el 75 % de los países, probablemente porque la LRA generalmente se trata en hospitales. Sin embargo, solo el 45 % de los países de bajos ingresos

informaron que los especialistas en cuidados intensivos eran los principales responsables de la LRA, en comparación con el 90 % de los países de ingresos altos; esta discrepancia puede deberse a una escasez general de especialistas en cuidados intensivos en países de bajos ingresos.

El número adecuado de nefrólogos en un país depende de muchos factores, entre los que se incluyen la necesidad, la prioridad y los recursos, y como tal no existe un estándar global con respecto a la densidad de los nefrólogos. En cualquier caso, la baja densidad demostrada en los países de bajos ingresos llama a la preocupación, ya que los nefrólogos son esenciales para proporcionar liderazgo en la atención de la enfermedad renal, y la falta de nefrólogos puede tener consecuencias adversas para las políticas y la práctica. Sin embargo, es bastante alentador que el número de nefrólogos y nefropatólogos esté aumentando en los países de ingresos bajos y medio-bajos, en parte gracias a los programas de becas apoyados por organizaciones internacionales de nefrología.⁴⁵ Es importante señalar que el papel del nefrólogo puede diferir según la estructura del sistema de atención médica. La estadística de densidad simplemente representa el número de nefrólogos por millón de habitantes y no proporciona ninguna indicación de la adecuación para satisfacer las necesidades

FIGURA 2. Disponibilidad de nefrólogos (densidad por millón de habitantes) comparada con médicos, enfermeras y personal de farmacia disponible por nivel de ingreso de cada país



El personal de farmacia incluye farmacéuticos, asistentes farmacéuticos, y técnicos farmacéuticos. Personal de enfermería y parteras incluye enfermeras y parteras profesionales, enfermeras y parteras auxiliares, enfermeras y parteras en entrenamiento y ocupaciones relacionadas como enfermeras dentales. Se utilizó una escala logarítmica para el eje de las x [$\log(x+1)$] debido al rango tan grande de la densidad de proveedores.

Datos de Bello *et al.*,⁴ Osman *et al.*,⁴³ y la Organización Mundial de la Salud (para personal farmacéutico: <http://apps.who.int/gho/data/view.main.PHARMS> and <http://apps.who.int/gho/data/node.main-amro.HWF?lang=en>, para personal de enfermería y parteras: <http://apps.who.int/gho/data/view.main.NURSES>, para médicos: <http://apps.who.int/gho/data/view.main.92000>).⁴⁴

de la población o la calidad de la atención, lo que depende del volumen de pacientes con enfermedad renal y otro apoyo de la fuerza de trabajo (por ejemplo, disponibilidad de equipos multidisciplinarios).

Para otros proveedores de atención esenciales para el cuidado renal, existen variaciones internacionales en la distribución (disponibilidad y adecuación). En general, la escasez de proveedores fue más alta para los patólogos renales, los coordinadores de acceso vascular y los nutriólogos (el 86 %, el 81 % y el 78 % de los países reportaron escasez, respectivamente), y la escasez fue más común en los países de bajos ingresos. Pocos países (35 %) informaron una escasez de técnicos de laboratorio. Esta información destaca una importante variabilidad interregional e intrarregional en la capacidad actual de atención renal en todo el mundo. En muchos países y regiones se identificaron importantes brechas en el conocimiento, los servicios, la fuerza laboral y la capacidad para brindar una atención óptima.⁴ Los hallazgos tienen implicaciones para el desarrollo de políticas con respecto al establecimiento de programas sólidos de atención renal, en particular para los países de ingresos bajos y medio-bajos.⁴⁶ El *Global Kidney Health Atlas*, por lo tanto, ha proporcionado un entendimiento básico de la situación de los países y las regiones con respecto a varios dominios del sistema de salud, lo que permite el monitoreo del progreso a través de la implementación de diversas estrategias dirigidas a lograr la igualdad y la calidad del cuidado del gran número de pacientes con enfermedad renal en todo el mundo.

¿Cómo podría usarse esta información para mitigar las barreras existentes para el cuidado renal? Primero, la infraestructura básica para los servicios debe fortalecerse en el nivel de atención primaria para la detección y el manejo tempranos de la LRA y la ERC en todos los países.⁴⁶ En segundo lugar, aunque la atención renal óptima obviamente debe enfatizar la prevención para reducir las consecuencias adversas de la enfermedad renal a nivel de la población, los países (en particular los países de ingresos bajos y de ingresos medio-bajos) deben recibir apoyo al mismo tiempo para adoptar enfoques más pragmáticos en el suministro de TRR. Por ejemplo, la diálisis peritoneal aguda podría ser una modalidad atractiva para la LRA, porque este tipo de diálisis es tan eficaz como la hemodiálisis, requiere mucha menos infraestructura y puede realizarse con soluciones y catéteres adaptados

a los recursos locales.⁴⁷ Tercero, el trasplante de riñón debe ser fomentado a través de una mayor conciencia entre el público y los líderes políticos en todos los países, ya que esta es la modalidad clínicamente óptima de la TRR y también es costo-efectiva, siempre que los costos de la cirugía y los medicamentos a largo plazo, así como el seguimiento sean sostenibles a través de financiamiento público (y/o privado). Actualmente, la mayoría de los trasplantes de riñón se realizan en países de ingresos altos, en parte debido a la falta de recursos y conocimientos en los países de ingresos bajos y medio-bajos, así como a las prácticas culturales y la ausencia de marcos legales que rigen la donación de órganos.⁴⁸

CONCLUSIÓN

Las personas socialmente desfavorecidas experimentan una carga desproporcionada de enfermedad renal en todo el mundo. La provisión y el suministro de atención renal varían ampliamente en todo el mundo. Lograr la cobertura universal de salud en todo el mundo para 2030 es uno de los Objetivos de Desarrollo Sostenible de la OMS. Aunque la cobertura de salud universal puede no incluir todos los elementos del cuidado renal en todos los países (debido a que esto generalmente es una función de factores políticos, económicos y culturales), comprender lo que es factible e importante para un país o región con un enfoque en reducir la carga y las consecuencias de la enfermedad renal serían un paso importante para lograr la equidad en la salud renal. ■

Agradecimientos

Los autores agradecen al equipo de *Global Kidney Health Atlas*, M. Lunney, y M.A. Osman.

APÉNDICE

Los Miembros del Comité de Dirección del Día Mundial del Riñón son Philip Kam Tao Li, Guillermo Garcia-Garcia, Sharon Andreoli, Deidra Crews, Kamyar Kalantar-Zadeh, Charles Kernahan, Latha Kumaraswami, Gamal Saadi y Luisa Strani.

REFERENCIAS

1. GBD 2015 DALYs and HALE Collaborators. Global, regional, and national disability-adjusted life-years (DALYs) for 315 diseases and injuries and healthy life expectancy (HALE), 1990-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet*. 2016; 388(10053):1603-58.
2. Hill NR, Fatoba ST, Oke JL, Hirst JA, et al. Global prevalence of chronic kidney disease – a systematic review and

- metaanalysis. *PLoS One*. 2016; 11(7):e0158765.
3. Crews DC, Liu Y, Boulware LE. Disparities in the burden, outcomes, and care of chronic kidney disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2014; 23(3):298-305.
 4. Bello AK, Levin A, Tonelli M, Okpechi IG, et al. Global Kidney Health Atlas: a report by the International Society of Nephrology on the current state of organization and structures for kidney care across the globe. 2017. [Accessed on: August 22, 2018]. Available at: https://www.theisn.org/images/ISN_advocacy/GKHAAtlas_Linked_Compressed1.pdf
 5. Stanifer JW, Jing B, Tolan S, Helmke N, et al. The epidemiology of chronic kidney disease in sub-Saharan Africa: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Glob Health*. 2014; 2(3):e174-81.
 6. Davids MR, Eastwood JB, Selwood NH, Arogundade FA, et al. A renal registry for Africa: first steps. *Clin Kidney J*. 2016; 9(1):162-7.
 7. GBD 2015 Mortality and Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national life expectancy, all-cause mortality, and cause-specific mortality for 249 causes of death, 1980-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet*. 2016; 388(10053):1459-544.
 8. Liyanage T, Ninomiya T, Jha V, Neal B, et al. Worldwide access to treatment for end-stage kidney disease: a systematic review. *Lancet*. 2015; 385(9981):1975-82.
 9. Mehta RL, Cerdá J, Burdmann EA, Tonelli M, et al. International Society of Nephrology's 0by25 initiative for acute kidney injury (zero preventable deaths by 2025): a human rights case for nephrology. *Lancet*. 2015; 385(9987):2616-43.
 10. Samuel SM, Palacios-Derflingher L, Tonelli M, Manns B, et al. Association between First Nations ethnicity and progression to kidney failure by presence and severity of albuminuria. *CMAJ*. 2014; 186(2):E86-94.
 11. Nicholas SB, Kalantar-Zadeh K, Norris KC. Racial disparities in kidney disease outcomes. *Semin Nephrol*. 2013; 33(5):409-10.
 12. van den Beukel TO, de Goeij MC, Dekker FW, Siebert CE, et al. Differences in progression to ESRD between black and white patients receiving predialysis care in a universal health care system. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2013; 8(9):1540-7.
 13. Crews DC, Gutierrez OM, Fedewa SA, Luthi JC, et al. Low income, community poverty and risk of end stage renal disease. *BMC Nephrol*. 2014; 15:192.
 14. Garrity BH, Kramer H, Vellanki K, Leehey D, et al. Time trends in the association of ESRD incidence with area-level poverty in the US population. *Hemodial Int*. 2016; 20(1):78-83.
 15. Parsa A, Kao WH, Xie D, Astor BC, et al. APOL1 risk variants, race, and progression of chronic kidney disease. *N Engl J Med*. 2013; 369(23):2183-96.
 16. Peralta CA, Bibbins-Domingo K, Vittinghoff E, Lin F, et al. APOL1 genotype and race differences in incident albuminuria and renal function decline. *J Am Soc Nephrol*. 2016; 27(3):887-93.
 17. Correa-Rotter R. Mesoamerican nephropathy or chronic kidney disease of unknown origin. In: García-García G, Agodoa LY, Norris KC (eds). *Chronic Kidney Disease in Disadvantaged Populations*. Cambridge, MA: Academic Press; 2017. Págs.221-8.
 18. Levin A, Stevens PE, Bilous RW, Lamb E, et al. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl*. 2013; 3:1-150.
 19. Chan JC, Gregg EW, Sargent J, Horton R. Reducing global diabetes burden by implementing solutions and identifying gaps: a Lancet Commission. *Lancet*. 2016; 387(10027):1494-5.
 20. Kearney PM, Whelton M, Reynolds K, Muntner P, et al. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. *Lancet*. 2005; 365(9455):217-23.
 21. Plantinga LC, Miller ER 3rd, Stevens LA, Sara R, et al. Blood pressure control among persons without and with chronic kidney disease: US trends and risk factors 1999-2006. *Hypertension*. 2009; 54(1):47-56.
 22. Banerjee T, Liu Y, Crews DC. Dietary patterns and CKD progression. *Blood Purif*. 2016; 41(1-3):117-22.
 23. Johnson AE, Boulware LE, Anderson CA, Chit-ua-aree T, et al. Perceived barriers and facilitators of using dietary modification for CKD prevention among African Americans of low socioeconomic status: a qualitative study. *BMC Nephrol*. 2014; 15:194.
 24. Crews DC, Kuczmarski MF, Miller ER 3rd, Zonderman AB, et al. Dietary habits, poverty, and chronic kidney disease in an urban population. *J Ren Nutr*. 2015; 25(2):103-10.
 25. Suarez JJ, Isakova T, Anderson CA, Boulware LE, et al. Food access, chronic kidney disease, and hypertension in the U.S. *Am J Prev Med*. 2015; 49(6):912-20.
 26. Crews DC, Kuczmarski MF, Grubbs V, Hedgeman E, et al. Effect of food insecurity on chronic kidney disease in lower-income Americans. *Am J Nephrol*. 2014; 39(1):27-35.
 27. Banerjee T, Crews DC, Wesson DE, Dharmarajan S, et al. Food insecurity, CKD, and subsequent ESRD in US adults. *Am J Kidney Dis*. 2017; 70(1):38-47.
 28. Piccoli GB, Alrukhaimi M, Liu ZH, Zakharova E, et al. Women and kidney disease: reflections on World Kidney Day 2018. *Kidney Int*. 2018; 93(2):278-83.
 29. Food and Agriculture Organization of the United Nations. The FAO hunger map 2015. [Accessed on: August 22, 2018]. Available at: www.fao.org/3/a-i4674e.pdf
 30. Shariff ZM, Khor GL. Obesity and household food insecurity: evidence from a sample of rural households in Malaysia. *Eur J Clin Nutr*. 2005; 59(9):1049-58.
 31. Popkin BM. Contemporary nutritional transition: determinants of diet and its impact on body composition. *Proc Nutr Soc*. 2011; 70(1):82-91.
 32. Sawhney S, Marks A, Fluck N, Levin A, et al. Intermediate and long-term outcomes of survivors of acute kidney injury episodes: a large population-based cohort study. *Am J Kidney Dis*. 2017; 69(1):18-28.
 33. Heung M, Steffick DE, Zivin K, Gillespie BW, et al. Acute kidney injury recovery pattern and subsequent risk of CKD: an analysis of Veterans Health Administration data. *Am J Kidney Dis*. 2016; 67(5):742-52.
 34. Grams ME, Matsushita K, Sang Y, Estrella MM, et al. Explaining the racial difference in AKI incidence. *J Am Soc Nephrol*. 2014; 25(8):1834-41.
 35. Luyckx VA, Tuttle KR, Garcia-Garcia G, Gharbi MB, et al. Reducing major risk factors for chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl* (2011). 2017; 7(2):71-87.
 36. Lewington AJ, Cerda J, Mehta RL. Raising awareness of acute kidney injury: a global perspective of a silent killer. *Kidney Int*. 2013; 84(3):457-67.
 37. Cervantes L, Tuot D, Raghavan R, Linas S, et al. Association of emergency-only vs standard hemodialysis with mortality and health care use among undocumented immigrants with end-stage renal disease. *JAMA Intern Med*. 2018; 178(2):188-95.
 38. Rizvi SA, Naqvi SA, Zafar MN, Akhtar SF. A kidney transplantation model in a low-resource country: an experience from Pakistan. *Kidney Int Suppl* (2011). 2013; 3(2):236-40.
 39. Roberti J, Cummings A, Myall M, Harvey J, et al. Work of being an adult patient with chronic kidney disease: a systematic review of qualitative studies. *BMJ Open*. 2018;

- 8(9):e023507.
40. Kierans C, Padilla-Altamira C, Garcia-Garcia G, Ibarra-Hernández M, Mercado FJ. When health systems are barriers to health care: challenges faced by uninsured Mexican kidney patients. *PLoS One*. 2013; 8(1):e54380.
 41. Murray CJ, Frenk J. A framework for assessing the performance of health systems. *Bull World Health Organ*. 2000; 78(6):717-31.
 42. Htay H, Alrukhaimi M, Ashuntantang GE, Bello AK, et al. Global access of patients with kidney disease to health technologies and medications: findings from the Global Kidney Health Atlas project. *Kidney Int Suppl (2011)*. 2018; 8(2):6-73.
 43. Osman MA, Alrukhaimi M, Ashuntantang GE, Bellorin-Font E, et al. Global nephrology workforce: gaps and opportunities toward a sustainable kidney care system. *Kidney Int Suppl (2011)*. 2018; 8(2):52-63.
 44. World Health Organization. Global Health Observatory indicator views. [Accessed August 22, 2018]. Available at: <http://apps.who.int/gho/data/node.imr>
 45. Harris DC, Dupuis S, Couser WG, Feehally J. Training nephrologists from developing countries: does it have a positive impact? *Kidney Int Suppl (2011)*. 2012; 2(3):275-8.
 46. Couser WG, Remuzzi G, Mendis S, Tonelli M. The contribution of chronic kidney disease to the global burden of major noncommunicable diseases. *Kidney Int*. 2011; 80(12):1258-70.
 47. Chionh CY, Soni SS, Finkelstein FO, Ronco C, Cruz DN. Use of peritoneal dialysis in AKI: a systematic review. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2013; 8(10):1649-60.
 48. Muralidharan A, White S. The need for kidney transplantation in low- and middle-income countries in 2012: an epidemiological perspective. *Transplantation*. 2015; 99(3):476-8.

Burden, access, and disparities in kidney disease

Deidra C. Crews M.D.^{a,b,c}, Aminu K. Bello PhD and M.D.^d and Gamal Saadi M.D.^e, for the World Kidney Day Steering Committee.^f

ABSTRACT

Kidney disease is a global public health problem; affects more than 750 million persons worldwide. The burden of kidney disease varies substantially across the world, as does its detection and treatment. Emerging evidence suggests that developing countries have a similar or even greater kidney disease burden than developed countries.

In many settings, rates of kidney disease and the provision of care are defined by socioeconomic, cultural, and political factors, leading to significant disparities, even in developed countries. These disparities exist across the spectrum of kidney disease –prevention, screening, care and treatment. World Kidney Day 2019 offers an opportunity to raise awareness of kidney disease. This editorial highlights these disparities and emphasizes the role of public policies and organizational structures in addressing them. We outline opportunities to improve our understanding of disparities, the best ways to address them, and how to streamline efforts toward achieving kidney health equity across the globe.

Key words: acute kidney injury; end stage renal disease; global health; health equity; social determinants of health.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2019.eng.e243>

To cite: Crews DC, Bello AK, Saadi G. Burden, access, and disparities in kidney disease. *Arch Argent Pediatr* 2019;117(3):e243-e251.

INTRODUCTION

Kidney disease is a global public health problem that affects more than 750 million persons worldwide.¹ The burden of kidney disease varies substantially across the world, as does its detection and treatment. Although the magnitude and impact of kidney disease is better defined in developed countries, emerging evidence suggests that developing countries have a similar or even greater kidney disease burden.²

In many settings, rates of kidney disease and the provision of its care are defined by socioeconomic, cultural, and political factors, leading to significant disparities in disease burden, even in developed countries.³ These disparities exist across the spectrum of kidney disease –from preventive efforts to curb development of acute kidney injury (AKI) or chronic kidney disease (CKD), to screening for kidney disease among persons at high risk, to access to subspecialty care and treatment of kidney failure with renal replacement therapy (RRT). World Kidney Day 2019 offers an opportunity to raise awareness of kidney disease and highlight disparities in its burden and current state of global capacity for prevention and management.

a. Division of Nephrology, Department of Medicine, Johns Hopkins University School of Medicine, Baltimore, Maryland, USA.

b. Welch Center for Prevention, Epidemiology and Clinical Research, Johns Hopkins Medical Institutions, Baltimore, Maryland, USA.

c. Johns Hopkins Center for Health Equity, Johns Hopkins Medical Institutions, Baltimore, Maryland, USA.

d. Division of Nephrology & Transplant Immunology, Department of Medicine, University of Alberta, Edmonton, Canada.

e. Nephrology Unit, Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Cairo University, Giza, Egypt.

f. See Appendix for list of members of the World Kidney Day Steering Committee.

E-mail address:

Deidra C. Crews:
dcrews1@jhmi.edu

Funding:

None.

Conflict of interest:

None.

Received: 2-11-2019

Accepted: 2-19-2019

This article was published in *Kidney International* volume 95, pages 242-248, Copyright World Kidney Day 2019 Steering Committee (2019). The article reprinted concurrently in several journals. The articles cover identical concepts and wording, but vary in minor stylistic and spelling changes, detail, and length of manuscript in keeping with each journal's style. Any of these versions may be used in citing this article.

© World Kidney Day 2019 Steering Committee

In this editorial, we highlight these disparities and emphasize the role of public policies and organizational structures in addressing them. We outline opportunities to improve our understanding of disparities in kidney disease, the best ways for them to be addressed, and how to streamline efforts toward achieving kidney health equity across the globe.

Burden of kidney disease

Availability of data reflecting the full burden of kidney disease varies substantially because of limited or inconsistent data collection and surveillance practices worldwide (*Table 1*).⁴ Whereas several countries have national data collection systems, particularly for end-stage renal disease (ESRD) (e.g., United States Renal Data System, Latin American Dialysis and Renal Transplant Registry, and Australia and New Zealand Dialysis and Transplant Registry), high-quality data regarding nondialysis CKD is limited, and often the quality of ESRD data is quite variable across settings. This situation is of particular concern in low-income countries. For example, a meta-analysis of 90 studies on CKD burden conducted across Africa showed very few studies (only 3 %) with robust data.⁵ The provision of adequate resources and a workforce to establish and maintain surveillance systems (e.g., screening programs and registries) is essential and requires substantial investment.⁶ Incorporating kidney disease surveillance parameters in existing chronic disease prevention programs might enhance global efforts toward obtaining high-quality information on kidney

disease burden and attendant consequences.

In addition to a need for functional surveillance systems, the global importance of kidney disease (including AKI and CKD) is yet to be widely acknowledged, making it a neglected disease on the global policy agenda. For instance, the World Health Organization (WHO) Global Action Plan for the Prevention and Control of Non-Communicable Diseases (NCDs) (2013) focuses on cardiovascular diseases, cancer, chronic respiratory diseases, and diabetes but not kidney disease, despite advocacy efforts by relevant stakeholders such as the International Society of Nephrology and the International Federation of Kidney Foundations through activities such as World Kidney Day. This situation is quite concerning because estimates from the Global Burden of Disease study in 2015 showed that around 1.2 million people were known to have died of CKD,⁷ and more than 2 million people died in 2010 because they had no access to dialysis. It is estimated that another 1.7 million die from AKI on an annual basis.^{8,9} It is possible, therefore, that kidney disease may contribute to more deaths than the 4 main NCDs targeted by the current NCD Action Plan.

Risk factors for kidney disease

Data in recent decades have linked a host of genetic, environmental, sociodemographic, and clinical factors to risk of kidney disease. The population burden of kidney disease is known to correlate with socially defined factors in most societies across the world. This phenomenon is better documented in high-income countries,

TABLE 1. World Bank country group chronic kidney disease gaps

CKD care	Low-income countries (%)	Lower-middle-income countries (%)	Upper middle-income countries (%)	High-income countries (%)
Governmental recognition of CKD as a health priority	59	50	17	29
Government funds all aspects of CKD care	13	21	40	53
Availability of CKD management and referral guidelines (international, national, or regional)	46	73	83	97
Existence of current CKD detection programs	6	24	24	32
Availability of dialysis registries	24	48	72	89
Availability of academic centers for renal clinical trial management	12	34	62	63

CKD, chronic kidney disease.

Data from Bello et al.⁴

where racial/ethnic minority groups and people of low socioeconomic status carry a high burden of disease. Extensive data have demonstrated that racial and ethnic minorities (e.g., African Americans in the United States, Aboriginal groups in Canada and Australia, Indo-Asians in the United Kingdom, and others) are affected disproportionately by advanced and progressive kidney disease.^{10–12} The associations of socioeconomic status and risk of progressive CKD and eventual kidney failure also have been well described, with persons of lower socioeconomic status bearing the greatest burden.^{13,14}

Recent works have associated apolipoprotein L1 risk variants^{15,16} with increased kidney disease burden among persons with African ancestry. In Central America and Southeastern Mexico, Mesoamerican nephropathy (also referred to as CKD of unknown causes) has emerged as an important cause of kidney disease. While multiple exposures have been studied for their potential role in CKD of unknown causes, recurrent dehydration and heat stress are common denominators in most cases.¹⁷ Other perhaps more readily modifiable risk factors for kidney disease and CKD progression that disproportionately affect socially disadvantaged groups also have been identified, including disparate rates and poor control of clinical risk factors such as diabetes and hypertension, as well as lifestyle behaviors.

Diabetes is the leading cause of advanced kidney disease worldwide.¹⁸ In 2016, 1 in 11 adults worldwide had diabetes and more than 80 % were living in low- and middle-income countries¹⁹ where resources for optimal care are limited. Hypertension is also estimated to affect 1 billion persons worldwide²⁰ and is the second leading attributed cause of CKD.¹⁸ Hypertension control is important for slowing CKD progression and decreasing mortality risk among persons with or without CKD. Hypertension is present in more than 90 % of persons with advanced kidney disease,¹⁸ yet racial/ethnic minorities and low-income persons with CKD who live in high-income countries have poorer blood pressure control than their more socially advantaged counterparts.²¹

Lifestyle behaviors, including dietary patterns, are strongly influenced by socioeconomic status. In recent years, several healthful dietary patterns have been associated with favorable CKD outcomes.²² Low-income persons often face barriers to healthful eating that may increase their risk of kidney disease.^{23–25} People of low

socioeconomic status often experience food insecurity (i.e., limited access to affordable nutritious foods), which is a risk factor for CKD²⁶ and progression to kidney failure.²⁷ In low-income countries, food insecurity may lead to *undernutrition* and starvation, which has implications for the individual and, in the case of women of child-bearing age, could lead to their children having low birth weight and related sequelae, including CKD.²⁸ Rates of undernourishment are as high as 35 % or more in countries such as Haiti, Namibia, and Zambia.²⁹ However, in high-income countries, food insecurity is associated with *overnutrition*, and persons with food insecurity have increased risk of overweight and obesity.^{30,31} Further, food insecurity has been associated with several diet-related conditions, including diabetes and hypertension.

Acute kidney injury

AKI is an underdetected condition that is estimated to occur in 8 % to 16 % of hospital admissions³² and is now well established as a risk factor for CKD.³³ Disparities in AKI risk are also common, following a pattern similar to that observed in persons with CKD.³⁴ AKI related to nephrotoxins, alternative (traditional) medicines, infectious agents, and hospitalizations and related procedures are more pronounced in low-income and lower-middle-income countries and contribute to increased risk of mortality and CKD in those settings.³⁵ Importantly, the majority of annual AKI cases worldwide (85 % of more than 13 million cases) are experienced in low-income and lower-middle-income countries, leading to 1.4 million deaths.³⁶

Health policies and financing of kidney disease care

Because of the complex and costly nature of kidney disease care, its provision is tightly linked with the public policies and financial status of individual countries. For example, gross domestic product is correlated with lower dialysis-to-transplantation ratios, suggesting greater rates of kidney transplantation in more financially solvent nations. In several high-income countries, universal health care is provided by the government and includes CKD and ESRD care. In other countries, such as the United States, ESRD care is publicly financed for citizens; however, optimal treatment of CKD and its risk factors may not be accessible for persons

lacking health insurance, and regular care of undocumented immigrants with kidney disease is not covered.³⁷ In low-income and lower-middle-income countries, neither CKD nor ESRD care may be publicly financed, and CKD prevention efforts are often limited. In several such countries, collaborations between public and private sectors have emerged to provide funding for RRT. For example, in Karachi, Pakistan, a program of dialysis and kidney transplantation through joint community and government funding has existed for more than 25 years.³⁸

In many settings, persons with advanced CKD who have no or limited public or private sector funding for care shoulder a substantial financial burden. A systematic review of 260 studies including patients from 30 countries identified significant challenges, including fragmented care of indeterminate duration, reliance on emergency care, and fear of catastrophic life events because of diminished financial capacity to withstand them.³⁹ Authors of another study conducted in Mexico found that patients and families were burdened with having to navigate multiple health and social care structures, negotiate treatments and costs, finance their health care, and manage health information.⁴⁰ Challenges may be even greater for families of children with ESRD, because many regions lack qualified pediatric care centers.

Organization and structures for kidney disease care

The lack of recognition and therefore the absence of a global action plan for kidney disease partly explains the substantial variation in structures and capacity for kidney care around the globe. This situation has resulted in variations in government priorities, health care budgets, care structures, and human resource availability.⁴¹ Effective and sustainable advocacy efforts are needed at global, regional, and national levels to get kidney disease recognized and placed on the global policy agenda.

In 2017, the International Society of Nephrology collected data on country-level capacity for kidney care delivery using a survey, the Global Kidney Health Atlas,⁴ which aligned with the WHO's building blocks of a health system. The Global Kidney Health Atlas highlights limited awareness of kidney disease and its consequences and persistent inequities in resources required to tackle the burden of kidney disease across the globe. For example,

CKD was recognized as a health care priority by government in only 36 % of countries that participated in this survey. The priority was inversely related to income level: CKD was a health care priority in more than half of low-income and lower-middle-income countries but in less than 30 % of upper-middle-income and high-income countries.

Regarding capacity and resources for kidney care, many countries still lack access to basic diagnostics, a trained nephrology workforce, universal access to primary health care, and RRT technologies. Low-income and lower-middle-income countries, especially in Africa, had limited services for the diagnosis, management, and monitoring of CKD at the primary care level, with only 12 % having serum creatinine measurement, including estimated glomerular filtration rate. Twenty-nine percent of low-income countries had access to qualitative urinalysis using urine test strips; however, no low-income country had access to urine albumin-to-creatinine ratio or urine protein-to-creatinine ratio measurements at the primary care level. Across all world countries, availability of services at the secondary / tertiary care level was considerably higher than at the primary care level (*Figure 1a and b*).^{4,42}

Renal replacement therapies

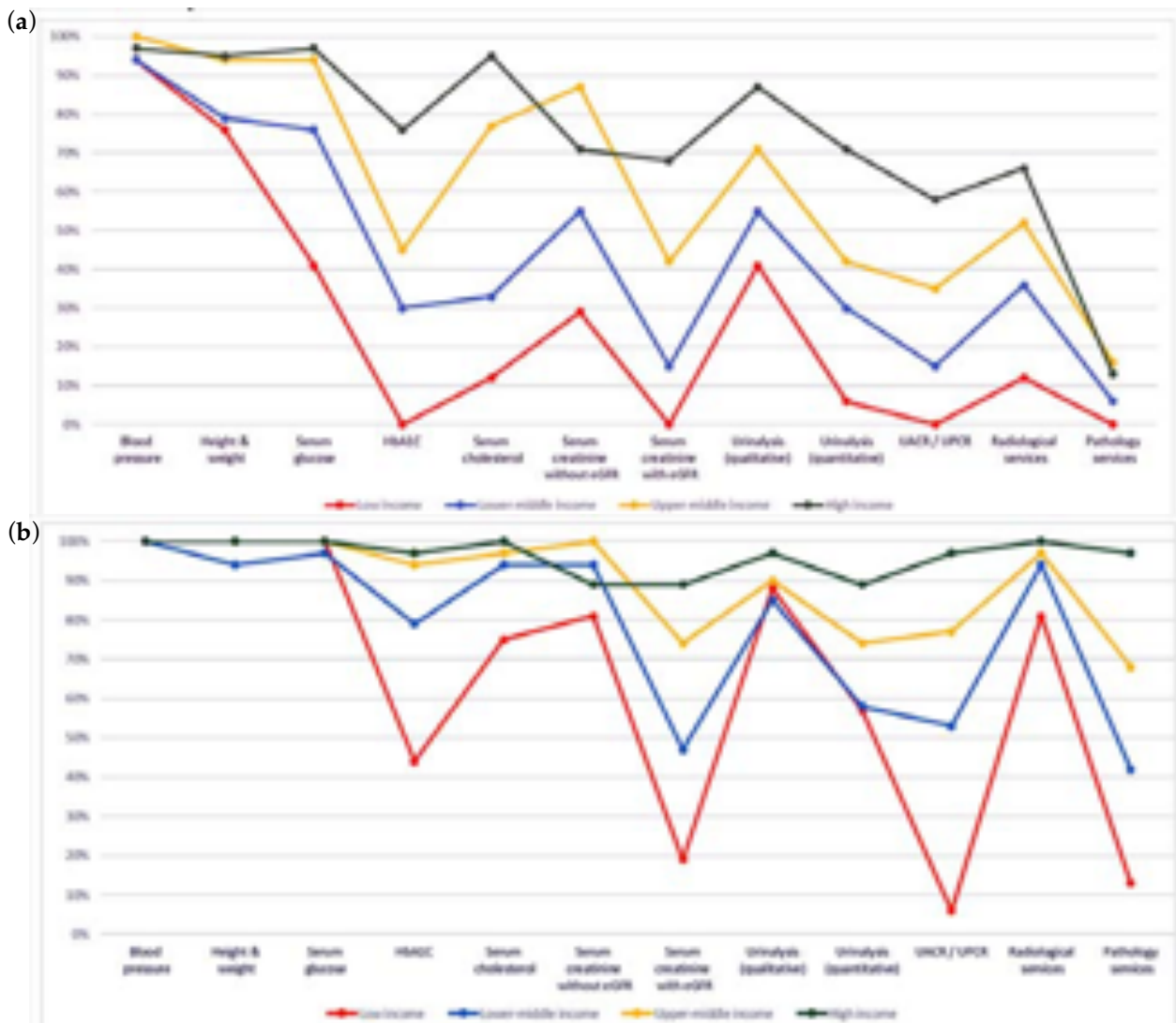
The distribution of RRT technologies varied widely. On the surface, all countries reported having long-term hemodialysis services, and more than 90 % of countries reported having short-term hemodialysis services. However, access to and distribution of RRT across countries and regions was highly inequitable, often requiring prohibitive out-of-pocket expenditure, particularly in low-income regions. For instance, more than 90 % of upper-middle-income and high-income countries reported having chronic peritoneal dialysis services, whereas these services were available in 64 % and 35 % of low-income and lower-middle-income countries, respectively. In comparison, acute peritoneal dialysis had the lowest availability across all countries. More than 90 % of upper-middle-income and high-income countries reported having kidney transplant services, with more than 85 % of these countries reporting both living and deceased donors as the organ source. As expected, low-income countries had the lowest availability of kidney transplant services, with only 12 % reporting availability, and live donors as the only source.

Workforce for kidney care

Considerable international variation was also noted in the distribution of the kidney care workforce, particularly nephrologists. The lowest density (<5 nephrologists per million population) was very common in low-income countries, whereas the highest density (>15 nephrologists per million population) was reported mainly in high-income countries (Figure 2).^{4,43,44} Most countries reported nephrologists as primarily responsible for both CKD and AKI care. Primary care physicians had more responsibility for

CKD care than for AKI care, as 64 % of countries reported that primary care physicians are primarily responsible for CKD care and 35 % reported that they are responsible for AKI care. Intensive care specialists were primarily responsible for AKI in 75 % of countries, likely because AKI is typically treated in hospitals. However, only 45 % of low-income countries reported that intensive care specialists were primarily responsible for AKI, compared with 90 % of high-income countries; this discrepancy may be due to a general shortage of intensive care

FIGURE 1. Health care services for identification and management of chronic kidney disease by country income level



(a) Primary care (i.e., basic health facilities at community levels [e.g., clinics, dispensaries, and small local hospitals]).

(b) Secondary / specialty care (i.e., health facilities at a level higher than primary care [e.g., clinics, hospitals, and academic centers]).
eGFR, estimated glomerular filtration rate; HbA1C, glycated hemoglobin; UACR, urine albumin-to-creatinine ratio;
UPCR, urine protein-to-creatinine ratio.

Data from Bello et al.⁴ and Htay et al.⁴²

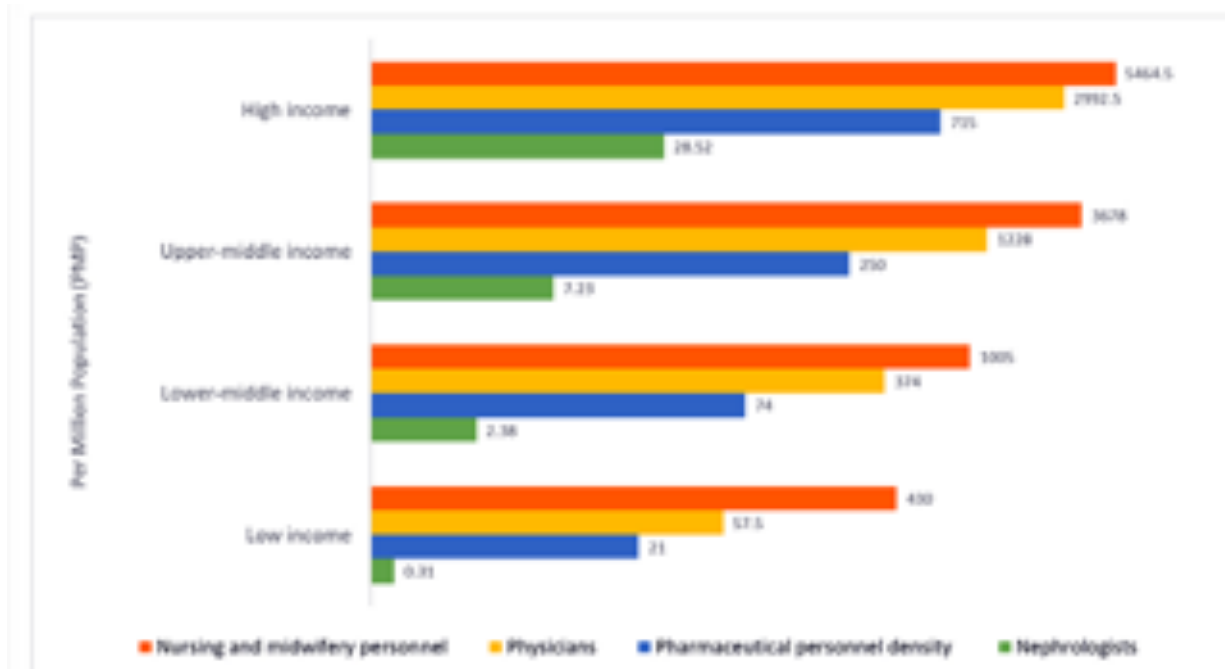
specialists in low-income countries.

The appropriate number of nephrologists in a country depends on many factors, including need, priority, and resources, and as such there is no global standard with respect to nephrologist density. Regardless, the demonstrated low density in low-income countries calls for concern as nephrologists are essential to provide leadership in kidney disease care, and a lack of nephrologists may result in adverse consequences for policy and practice. However, it is quite encouraging that the number of nephrologists and nephropathologists is rising in low-income and lower-middle-income countries, in part thanks to fellowship programs supported by international nephrology organizations.⁴⁵ It is important to note that the role of a nephrologist may differ depending on how the health care system is structured. The density statistic merely represents the number of nephrologists per million population and provides no indication of

the adequacy to meet the needs of the population or quality of care, which depends on volume of patients with kidney disease and other workforce support (e.g., availability of multidisciplinary teams).

For other care providers essential for kidney care, international variations exist in distribution (availability and adequacy). Overall, provider shortages were highest for renal pathologists, vascular access coordinators, and dietitians (with 86 %, 81 %, and 78 % of countries reporting a shortage, respectively), and the shortages were more common in low-income countries. Few countries (35 %) reported a shortage in laboratory technicians. This information highlights significant inter- and intra-regional variability in the current capacity for kidney care across the world. Important gaps in awareness, services, workforce, and capacity for optimal care delivery were identified in many countries and regions.⁴ The findings have implications for

FIGURE 2. Nephrologist availability (density per million population) compared with physician, nursing, and pharmaceutical personnel availability by country income level



Pharmaceutical personnel include pharmacists, pharmaceutical assistants, and pharmaceutical technicians. Nursing and midwifery personnel include professional nurses, professional midwives, auxiliary nurses, auxiliary midwives, enrolled nurses, enrolled midwives, and related occupations such as dental nurses. A logarithmic scale was used for the x-axis [$\log(x+1)$] because of the large range in provider density.

Data from Bello et al.,⁴ Osman et al.,⁴³ and the World Health Organization (for pharmaceutical personnel: <http://apps.who.int/gho/data/view.main.PHARMS> and <http://apps.who.int/gho/data/node.main-amro.HWF?lang=en>, for nursing and midwifery personnel: <http://apps.who.int/gho/data/view.main.NURSES>, for physicians: <http://apps.who.int/gho/data/view.main.92000>).⁴⁴

policy development with regard to establishment of robust kidney care programs, particularly for low-income and lower-middle-income countries.⁴⁶ The Global Kidney Health Atlas has therefore provided a baseline understanding of where countries and regions stand with respect to several domains of the health system, thus allowing the monitoring of progress through the implementation of various strategies aimed at achieving equitable and quality care for the many patients with kidney disease across the globe.

How could this information be used to mitigate existing barriers to kidney care? First, basic infrastructure for services must be strengthened at the primary care level for early detection and management of AKI and CKD across all countries.⁴⁶ Second, although optimal kidney care obviously should emphasize prevention to reduce adverse consequences of kidney disease at the population level, countries (particularly low-income and lower-middle-income countries) should be supported at the same time to adopt more pragmatic approaches in providing RRT. For example, acute peritoneal dialysis could be an attractive modality for AKI, because this type of dialysis is as effective as hemodialysis, requires far less infrastructure, and can be performed with solutions and catheters adapted to local resources.⁴⁷ Third, kidney transplantation should be encouraged through increased awareness among the public and political leaders across countries, because this is the clinically optimal modality of RRT and it is also cost-effective, provided that costs of the surgery and long-term medication and follow-up are made sustainable through public (and/or private) funding.⁴⁸ Currently, most kidney transplants are conducted in high-income countries in part because of lack of resources and knowledge in low-income and lower-middle-income countries, as well as cultural practices and absence of legal frameworks governing organ donation.⁴⁸

CONCLUSION

Socially disadvantaged persons experience a disproportionate burden of kidney disease worldwide. The provision and delivery of kidney care varies widely across the world. Achieving universal health coverage worldwide by 2030 is one of the WHO Sustainable Development Goals. Although universal health coverage may not include all elements of kidney care in all countries (because this is usually a function of political,

economic, and cultural factors), understanding what is feasible and important for a country or region with a focus on reducing the burden and consequences of kidney disease would be an important step toward achieving kidney health equity. ■

Acknowledgments

The authors thank the Global Kidney Health Atlas Team, M. Lunney, and M.A. Osman.

APPENDIX

Members of the World Kidney Day Steering Committee are Philip Kam Tao Li, Guillermo Garcia-Garcia, Sharon Andreoli, Deidra Crews, Kamyar Kalantar-Zadeh, Charles Kernahan, Latha Kumaraswami, Gamal Saadi, and Luisa Strani.

REFERENCES

1. GBD 2015 DALYs and HALE Collaborators. Global, regional, and national disability-adjusted life-years (DALYs) for 315 diseases and injuries and healthy life expectancy (HALE), 1990-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet*. 2016; 388(10053):1603-58.
2. Hill NR, Fatoba ST, Oke JL, Hirst JA, et al. Global prevalence of chronic kidney disease – a systematic review and metaanalysis. *PLoS One*. 2016; 11(7):e0158765.
3. Crews DC, Liu Y, Boulware LE. Disparities in the burden, outcomes, and care of chronic kidney disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2014; 23(3):298-305.
4. Bello AK, Levin A, Tonelli M, Okpechi IG, et al. Global Kidney Health Atlas: a report by the International Society of Nephrology on the current state of organization and structures for kidney care across the globe. 2017. [Accessed on: August 22, 2018]. Available at: https://www.theisn.org/images/ISN_advocacy/GKHAtlas_Linked_Compressed1.pdf
5. Stanifer JW, Jing B, Tolan S, Helmke N, et al. The epidemiology of chronic kidney disease in sub-Saharan Africa: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Glob Health*. 2014; 2(3):e174-81.
6. Davids MR, Eastwood JB, Selwood NH, Arogundade FA, et al. A renal registry for Africa: first steps. *Clin Kidney J*. 2016; 9(1):162-7.
7. GBD 2015 Mortality and Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national life expectancy, all-cause mortality, and cause-specific mortality for 249 causes of death, 1980-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet*. 2016; 388(10053):1459-544.
8. Liyanage T, Ninomiya T, Jha V, Neal B, et al. Worldwide access to treatment for end-stage kidney disease: a systematic review. *Lancet*. 2015; 385(9981):1975-82.
9. Mehta RL, Cerdá J, Burdmann EA, Tonelli M, et al. International Society of Nephrology's 0by25 initiative for acute kidney injury (zero preventable deaths by 2025): a human rights case for nephrology. *Lancet*. 2015; 385(9987):2616-43.
10. Samuel SM, Palacios-Derflinger L, Tonelli M, Manns B, et al. Association between First Nations ethnicity and progression to kidney failure by presence and severity of albuminuria. *CMAJ*. 2014; 186(2):E86-94.

11. Nicholas SB, Kalantar-Zadeh K, Norris KC. Racial disparities in kidney disease outcomes. *Semin Nephrol.* 2013; 33(5):409-15.
12. van den Beukel TO, de Goeij MC, Dekker FW, Siebert CE, et al. Differences in progression to ESRD between black and white patients receiving predialysis care in a universal health care system. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2013; 8(9):1540-7.
13. Crews DC, Gutierrez OM, Fedewa SA, Luthi JC, et al. Low income, community poverty and risk of end stage renal disease. *BMC Nephrol.* 2014; 15:192.
14. Garrity BH, Kramer H, Vellanki K, Leehey D, et al. Time trends in the association of ESRD incidence with area-level poverty in the US population. *Hemodial Int.* 2016; 20(1):78-83.
15. Parsa A, Kao WH, Xie D, Astor BC, et al. APOL1 risk variants, race, and progression of chronic kidney disease. *N Engl J Med.* 2013; 369(23):2183-96.
16. Peralta CA, Bibbins-Domingo K, Vittinghoff E, Lin F, et al. APOL1 genotype and race differences in incident albuminuria and renal function decline. *J Am Soc Nephrol.* 2016; 27(3):887-93.
17. Correa-Rotter R. Mesoamerican nephropathy or chronic kidney disease of unknown origin. In: García-García G, Agodoa LY, Norris KC (eds). *Chronic Kidney Disease in Disadvantaged Populations.* Cambridge, MA: Academic Press; 2017. Pag.221-8.
18. Levin A, Stevens PE, Bilous RW, Lamb E, et al. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl.* 2013; 3:1-150.
19. Chan JC, Gregg EW, Sargent J, Horton R. Reducing global diabetes burden by implementing solutions and identifying gaps: a Lancet Commission. *Lancet.* 2016; 387(10027):1494-5.
20. Kearney PM, Whelton M, Reynolds K, Muntner P, et al. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. *Lancet.* 2005; 365(9455):217-23.
21. Plantinga LC, Miller ER 3rd, Stevens LA, Sara R, et al. Blood pressure control among persons without and with chronic kidney disease: US trends and risk factors 1999-2006. *Hypertension.* 2009; 54(1):47-56.
22. Banerjee T, Liu Y, Crews DC. Dietary patterns and CKD progression. *Blood Purif.* 2016; 41(1-3):117-22.
23. Johnson AE, Boulware LE, Anderson CA, Chit-ua-aree T, et al. Perceived barriers and facilitators of using dietary modification for CKD prevention among African Americans of low socioeconomic status: a qualitative study. *BMC Nephrol.* 2014; 15:194.
24. Crews DC, Kuczmarski MF, Miller ER 3rd, Zonderman AB, et al. Dietary habits, poverty, and chronic kidney disease in an urban population. *J Ren Nutr.* 2015; 25(2):103-10.
25. Suarez JJ, Isakova T, Anderson CA, Boulware LE, et al. Food access, chronic kidney disease, and hypertension in the U.S. *Am J Prev Med.* 2015; 49(6):912-20.
26. Crews DC, Kuczmarski MF, Grubbs V, Hedgeman E, et al. Effect of food insecurity on chronic kidney disease in lower-income Americans. *Am J Nephrol.* 2014; 39(1):27-35.
27. Banerjee T, Crews DC, Wesson DE, Dharmarajan S, et al. Food insecurity, CKD, and subsequent ESRD in US adults. *Am J Kidney Dis.* 2017; 70(1):38-47.
28. Piccoli GB, Alrukhaimi M, Liu ZH, Zakharova E, et al. Women and kidney disease: reflections on World Kidney Day 2018. *Kidney Int.* 2018; 93(2):278-83.
29. Food and Agriculture Organization of the United Nations. The FAO hunger map 2015. [Accessed on: August 22, 2018]. Available at: www.fao.org/3/a-i4674e.pdf
30. Shariff ZM, Khor GL. Obesity and household food insecurity: evidence from a sample of rural households in Malaysia. *Eur J Clin Nutr.* 2005; 59(9):1049-58.
31. Popkin BM. Contemporary nutritional transition: determinants of diet and its impact on body composition. *Proc Nutr Soc.* 2011; 70(1):82-91.
32. Sawhney S, Marks A, Fluck N, Levin A, et al. Intermediate and long-term outcomes of survivors of acute kidney injury episodes: a large population-based cohort study. *Am J Kidney Dis.* 2017; 69(1):18-28.
33. Heung M, Steffick DE, Zivin K, Gillespie BW, et al. Acute kidney injury recovery pattern and subsequent risk of CKD: an analysis of Veterans Health Administration data. *Am J Kidney Dis.* 2016; 67(5):742-52.
34. Grams ME, Matsushita K, Sang Y, Estrella MM, et al. Explaining the racial difference in AKI incidence. *J Am Soc Nephrol.* 2014; 25(8):1834-41.
35. Luyckx VA, Tuttle KR, Garcia-Garcia G, Gharbi MB, et al. Reducing major risk factors for chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl.* (2011). 2017; 7(2):71-87.
36. Lewington AJ, Cerda J, Mehta RL. Raising awareness of acute kidney injury: a global perspective of a silent killer. *Kidney Int.* 2013; 84(3):457-67.
37. Cervantes L, Tuot D, Raghavan R, Linas S, et al. Association of emergency-only vs standard hemodialysis with mortality and health care use among undocumented immigrants with end-stage renal disease. *JAMA Intern Med.* 2018; 178(2):188-95.
38. Rizvi SA, Naqvi SA, Zafar MN, Akhtar SF. A kidney transplantation model in a low-resource country: an experience from Pakistan. *Kidney Int Suppl.* (2011). 2013; 3(2):236-40.
39. Roberti J, Cummings A, Myall M, Harvey J, et al. Work of being an adult patient with chronic kidney disease: a systematic review of qualitative studies. *BMJ Open.* 2018; 8(9):e023507.
40. Kierans C, Padilla-Altamira C, Garcia-Garcia G, Ibarra-Hernández M, Mercado FJ. When health systems are barriers to health care: challenges faced by uninsured Mexican kidney patients. *PLoS One.* 2013; 8(1):e54380.
41. Murray CJ, Frenk J. A framework for assessing the performance of health systems. *Bull World Health Organ.* 2000; 78(6):717-31.
42. Htay H, Alrukhaimi M, Ashuntantang GE, Bello AK, et al. Global access of patients with kidney disease to health technologies and medications: findings from the Global Kidney Health Atlas project. *Kidney Int Suppl.* (2011). 2018; 8(2):6-73.
43. Osman MA, Alrukhaimi M, Ashuntantang GE, Bellorin-Font E, et al. Global nephrology workforce: gaps and opportunities toward a sustainable kidney care system. *Kidney Int Suppl.* (2011). 2018; 8(2):52-63.
44. World Health Organization. Global Health Observatory indicator views. [Accessed August 22, 2018]. Available at: <http://apps.who.int/gho/data/node.imr>
45. Harris DC, Dupuis S, Couser WG, Feehally J. Training nephrologists from developing countries: does it have a positive impact? *Kidney Int Suppl.* (2011). 2012; 2(3):275-8.
46. Couser WG, Remuzzi G, Mendis S, Tonelli M. The contribution of chronic kidney disease to the global burden of major noncommunicable diseases. *Kidney Int.* 2011; 80(12):1258-70.
47. Chionh CY, Soni SS, Finkelstein FO, Ronco C, Cruz DN. Use of peritoneal dialysis in AKI: a systematic review. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2013; 8(10):1649-60.
48. Muralidharan A, White S. The need for kidney transplantation in low- and middle-income countries in 2012: an epidemiological perspective. *Transplantation.* 2015; 99(3):476-8.

Desafío diagnóstico e importancia del abordaje clínico del trastorno del desarrollo de la coordinación

Diagnostic challenge and importance of the clinical approach of the Developmental Coordination Disorder

Mg. Lisseth Barra Cabello^a

RESUMEN

El trastorno del desarrollo de la coordinación es un trastorno del neurodesarrollo frecuente, pero poco conocido por profesionales de la salud. En consecuencia, los niños no suelen ser diagnosticados y es infrecuente que reciban algún abordaje terapéutico. Se presenta una síntesis actualizada del tema, que aporta recomendaciones para el diagnóstico y el abordaje, desde la perspectiva del profesional clínico, y considera una mirada de salud pública. Se incluyen brevemente las teorías que explican las dificultades motrices presentes; a continuación, se describen las características clínicas y las razones que dificultan el diagnóstico. Se enfatizan algunas de las recomendaciones existentes y se señalan las herramientas que podrían utilizarse para la evaluación. Finalmente, se determinan los abordajes terapéuticos para estos niños considerando que el trastorno afecta no solo el desempeño motor del menor, sino también su rendimiento académico, social, emocional e incluso su salud física.

Palabras clave: *trastorno del desarrollo de la coordinación, dispraxia, niño, diagnóstico, tratamiento.*

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2019.199>

Texto completo en inglés:

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2019.eng.199>

- a. Departamento de Kinesiología, Facultad de Medicina, Universidad de Chile, ciudad de Santiago, Chile.

Correspondencia:
Mg. Lisseth Andrea Barra Cabello:
lisseth@uchile.cl

Financiamiento:
Ninguno.

Conflicto de intereses:
Ninguno que declarar.

Recibido: 22-5-2018
Aceptado: 8-11-2018

Cómo citar: Barra Cabello L. Desafío diagnóstico e importancia del abordaje clínico del trastorno del desarrollo de la coordinación. *Arch Argent Pediatr* 2019;117(3):199-204.

INTRODUCCIÓN

El trastorno del desarrollo de la coordinación (TDC) es el término consensuado para referirse a niños considerados “torpes” o dispráxicos, entre otras denominaciones, que incluyen también términos derivados de su perfil neuropsicológico, como el “trastorno de aprendizaje no verbal” y el “síndrome de déficit de atención, control motor y percepción (DAMP)”.¹⁻⁶ El TDC

es descrito en la *Clasificación Internacional de las Enfermedades*⁷ y en el *Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales (DSM-5)*,⁸ ambos documentos utilizados por los médicos para realizar diagnósticos de enfermedades o condiciones clínicas.

Los niños con TDC tienen bajo desempeño motor y pueden presentar problemas en el ámbito psicosocial y en su salud física. Experimentan significativamente mayores síntomas de depresión y ansiedad,⁹ y tienen una baja percepción de autoeficacia, que se relaciona con una baja motivación para participar en actividades sociales y físicas.¹⁰ También, presentarían mayor masa corporal y circunferencia de cintura, factores de riesgo asociados a la enfermedad cardiovascular y a la diabetes tipo II.¹⁰ Además, los niños con TDC y sus padres informan una calidad de vida relacionada con la salud significativamente menor en comparación con datos normativos.¹¹

En cuanto a la frecuencia del TDC, se describe una prevalencia de un 5-6 %.⁸ Esto significa que, en un curso de 25 estudiantes, al menos uno lo padecería. En comparación, la parálisis cerebral se presenta en 2 de cada 1000 niños, y los trastornos del espectro autista, en 1 de cada 100.^{8,13} Por consiguiente, se puede afirmar que el TDC es más frecuente que otros, pese a lo cual es desconocido por muchos profesionales de la salud.^{14,15} En un estudio, solo el 41 % de los pediatras conocían la enfermedad.¹⁶ En otra investigación realizada para determinar el impacto de un programa educativo en la mejora de la gestión clínica en los niños con

TDC, resultó que, al inicio del estudio, el 91,1 % de los médicos no lo conocían, y solo el 1,6 % consideró que podría diagnosticar a un niño con esta enfermedad.¹⁷ Este desconocimiento lleva a que muchos niños no sean diagnosticados o que ocurra tardíamente. A este respecto, otra investigación reportó que el tiempo promedio que demoró en concretarse el diagnóstico fue dos años y medio después de que los padres hubieran consultado por las dificultades motoras que observaban en sus hijos.¹⁸

Se ha generado una creciente investigación respecto de este trastorno¹⁹ y existen recomendaciones para su abordaje.²⁰⁻²² La mayoría de estos artículos están en inglés, por lo que se ha recomendado traducir la información existente para aumentar el conocimiento entre los profesionales de la salud.²¹ El objetivo de esta revisión es presentar una síntesis actualizada respecto del trastorno y aportar recomendaciones generales para su abordaje desde la perspectiva del profesional clínico y desde un enfoque de salud pública considerando distintos niveles de prevención.

¿Cómo se explican las dificultades motrices que se observan en el trastorno del desarrollo de la coordinación?

Aún no hay un consenso sobre qué teoría explica mejor cómo se produce el control y el aprendizaje motor.²³ Un modelo apropiado sería la teoría de los sistemas dinámicos, que considera el movimiento como resultado de la interacción de múltiples subsistemas que el individuo autoorganiza y en el que hay una interacción constante entre los recursos del niño, el contexto ambiental y la tarea por realizar.²⁴

Para explicar las dificultades motrices presentes en los niños con TDC, existen distintas hipótesis. Una de ellas es la teoría de la integración sensorial, según la cual el niño no puede procesar adecuadamente los estímulos sensoriales, por lo que su respuesta motora resulta inadecuada al contexto.²⁵ Por ejemplo, el mal procesamiento visual-espacial descrito en estos niños sería una de las causas subyacentes al trastorno.²⁶ Otra hipótesis es la del déficit del modelado interno, que señala que el niño con TDC tiene deficiencias para generar y/o controlar la representación mental de las acciones motoras, por lo que presenta limitaciones significativas en la planificación y el control del movimiento.^{27,28}

La complejidad del TDC presenta desafíos para comprender los mecanismos que sustentan

las habilidades motoras y cómo se relacionan con la organización del comportamiento y la emoción. Recientemente, se presentó un nuevo marco para considerar contextos participativos que reflejaran la naturaleza fluida y transaccional de las interacciones dinámicas entre la persona, la actividad y las interfaces ambientales.¹⁰

El desafío y la importancia del diagnóstico

El DSM-5 establece los criterios que deben considerarse para diagnosticar el TDC.⁸ El primero es que la adquisición y ejecución de habilidades motoras coordinadas es sustancialmente inferior a la esperada para la edad cronológica del individuo y la oportunidad para el aprendizaje y uso de habilidades. El segundo es que este déficit motor interfiere de manera significativa y persistente con las actividades de la vida diaria e impacta en la productividad académica. El tercero es que los signos descritos se inician en el desarrollo temprano. Finalmente, se debe descartar la discapacidad intelectual, visual y otras enfermedades neurológicas que afecten el movimiento. Por consiguiente, todo niño que cumpla con los primeros tres criterios señalados debe ser evaluado por un neuropediatra, quien deberá descartar que los problemas observados se deban a una alteración en el sistema nervioso que comprometa el movimiento, tales como la parálisis cerebral, la distrofia muscular, entre otros.

Habitualmente, este trastorno no es reconocido ni diagnosticado por los médicos,^{14,21,29,30} debido a que no se encuentran signos neurológicos claros al momento del examen físico.³¹ El niño con TDC presenta dificultades en las habilidades manipulativas, al atrapar y/o guiar un objeto en movimiento, al realizar actividades que impliquen equilibrio, entre otras. Muestra un rendimiento motor bajo, que, además, es variable, dependiendo del grado de afectación y del momento en que ejecuta la tarea motriz.^{31,32}

Los padres son quienes suelen notar que el niño presenta dificultades motrices al compararlo con otros de la misma edad. Pero, cuando consultan con profesionales de la salud desinformados, estos les señalan que no presenta dificultades. Por consiguiente, se tiende a pensar que es simplemente “flojo”, razón por la que las exigencias de los padres y de los profesores se mantienen. El niño comienza a sentirse permanentemente frustrado y su autoestima va disminuyendo, debido a que no logra ejecutar tareas motrices de la manera

deseada. Missiuna et al., describen una trayectoria de desarrollo en el TDC: déficits motores y de juego en la primera infancia; luego, dificultades para desarrollar el autocuidado y problemas con sus pares en la mediana infancia, y, posteriormente, problemas con el autoconcepto y la salud emocional en la infancia tardía y la adolescencia.³⁰ En los casos más favorables, luego de que los padres han experimentado la frustración de consultar a diversos especialistas, se llega al diagnóstico de manera tardía,²⁹ puesto que, a pesar de que las dificultades motrices se presentan desde el desarrollo temprano, la mayoría de los niños no son diagnosticados antes de los 5 años, cuando los requerimientos del contexto escolar hacen evidente el trastorno.¹⁸

Para facilitar el diagnóstico del TDC, se ha descrito una serie de preguntas clave para utilizar en el proceso de anamnesis y hay sugerencias respecto de cómo orientar el examen físico.¹⁵ Existe también un algoritmo de cómo orientar el proceso diagnóstico considerando los criterios descritos en *DSM-5*.²² Además, se recomienda que sea diagnosticado por un equipo multidisciplinario de profesionales calificados compuesto, entre otros, por un médico y un kinesiólogo o terapeuta ocupacional entrenado en las herramientas motoras estandarizadas.²⁰

De lo expuesto, en cuanto al abordaje diagnóstico del TDC, se desprenden las siguientes recomendaciones. La primera es “educar a los clínicos y a la comunidad en general para que sean capaces de identificar a los niños que probablemente presentan el trastorno”.^{18,21} La segunda es “establecer estrategias de nivel primario de prevención en salud que favorezcan el desarrollo psicomotor” ofreciendo oportunidades a los niños de tener experiencias motrices variadas que les permitan desarrollar su óptimo potencial. Esto podría materializarse a través de políticas públicas asociadas a la infancia,³³ lo que facilitaría el diagnóstico al disminuir la frecuencia de niños con rendimiento motor bajo debido a la falta de experiencias sensoriomotrices. Además, sería una estrategia adecuada para abordar los “casos sospechosos”, de modo que, mientras se lleve a cabo el proceso diagnóstico, se ofrezca un mejor abordaje y se descarten casos que, en realidad, no correspondan a niños con TDC. Debido a la gran cantidad de tiempo que los niños pasan allí, las escuelas son los mejores lugares para desarrollar programas de actividad física.³⁴

Una tercera recomendación es “verificar

si existe el déficit motor que ha motivado la consulta de los padres”. Esta evaluación puede ser realizada por fisioterapeutas y/o terapeutas ocupacionales especializados que tengan experiencia en la utilización de instrumentos de evaluación estandarizada del desarrollo motor. De estos, el más utilizado para detectar el TDC es el *Movement Assessment Battery for Children* (MABC-2),²² del cual existe una validación al español.³⁵ Para observar el impacto del problema motor en las actividades de la vida diaria, podría utilizarse la *Clasificación Internacional del Funcionamiento, de la Discapacidad y de la Salud: Versión para la infancia y adolescencia* (CIF-IA),³⁶ instrumento que muestra cómo las dificultades motrices limitan las actividades y restringen la participación de los afectados en los contextos sociales.³⁷

Otro instrumento que existe es el “Cuestionario para la identificación del trastorno del desarrollo de la coordinación”, que también ha sido traducido y validado al español,³⁸ y que permite identificar a niños con riesgo de presentar este trastorno. Sin embargo, cabe destacar que su utilidad en los niños de alto riesgo neurológico (como los prematuros) ha sido cuestionada, ya que subestimaría el trastorno.³⁹ Esto podría deberse a que se advierte a los padres de estos niños de que sus hijos podrían presentar secuelas neurológicas graves, como la parálisis cerebral, por lo que, al ver que su pequeño logra adquirir habilidades motoras importantes, como la marcha, no pueden identificar las dificultades motrices del TDC. Quienes fueron prematuros extremos, pequeños para la edad gestacional y aquellos que lograron la marcha independiente a los 15 meses o después, entre otras, también se consideran en riesgo de presentar TDC.¹⁵

Considerando lo anterior, una cuarta recomendación sería “realizar estrategias de prevención secundaria en población de riesgo de presentar TDC”.⁴⁰ Estas actividades de detección sistemática deberían centrarse en aquellos niños con mayor probabilidad de presentar este trastorno y en aquellos que padecen trastornos asociados con comorbilidades frecuentes. En el caso de los niños con trastorno por déficit atencional e hiperactividad (TDAH), se han descrito prevalencias del TDC de hasta el 55 %.⁴¹ En aquellos con antecedentes de prematuridad extrema, se han descrito prevalencias de hasta el 42 %.⁴² En el caso de estos últimos, se ha recomendado la existencia de programas de seguimiento del neurodesarrollo,⁴³⁻⁴⁵ en los que

podría considerarse la evaluación del TDC en los niños que no presentaran secuelas neurológicas relevantes.

Abordaje terapéutico del niño con trastorno del desarrollo de la coordinación

El siguiente desafío es el abordaje terapéutico, ya que, incluso cuando los niños son diagnosticados, a menudo, se enfrentan a largos tiempos de espera antes de recibir la atención requerida.⁴⁶ En el pasado, se pensaba que la torpeza motora correspondía a un retraso madurativo y que el niño espontáneamente superaría el problema. En la actualidad, se comprende que no lo supera,¹⁵ por lo que debe considerarse un trastorno crónico. Pese a esto, los resultados funcionales se pueden mejorar con intervenciones apropiadas, de modo que se recomienda que todos los niños con TDC reciban intervención.²⁰

El objetivo terapéutico será lograr el máximo desempeño motor posible para favorecer la mayor autonomía del niño en lo relacionado con las actividades de la vida diaria y su participación social. Por consiguiente, la prevención terciaria en este trastorno no debe centrarse en atender a las dificultades de movimiento, sino también en mejorar la calidad de vida e impedir complicaciones secundarias, como el sobrepeso derivado de la falta de actividad física.

En general, los tratamientos existentes para el TDC han sido menos estudiados que las dificultades que presentan estos niños.²² Respecto de los tipos de intervención enfocados al problema motor, tradicionalmente, se han descrito dos enfoques.^{24,37} El primero corresponde a las intervenciones que se centran en los aspectos subyacentes del procesamiento sensorial y del desarrollo neuromadurativo con el objetivo de normalizar y/o mejorar el movimiento. Como ejemplo de este enfoque, se encuentra la terapia de integración sensorial. En el segundo enfoque, están los tratamientos que utilizan la resolución de problemas o tareas enfatizando los factores contextuales que intervienen en ella con el objetivo de mejorar la funcionalidad y la participación del niño. Dentro de este, se encuentra la intervención ecológica y el Programa de Orientación Cognitiva al Desempeño Ocupacional Diario (CO-OP). Más recientemente, hay autores que han agregado un enfoque considerado multinivel (que combina los dos señalados)⁴⁷ o que han clasificado las intervenciones utilizando el enfoque de la CIF-IA.⁴⁸ Respecto de la utilidad de los tratamientos, se ha

comprobado que las intervenciones con habilidades motrices son efectivas para mejorar la competencia motriz y el rendimiento en los aspectos cognitivos, emocionales y psicológicos en los niños.⁴⁷ Además, los resultados de otra revisión mostraron que las intervenciones orientadas a la actividad y a la función del cuerpo podían tener un efecto positivo en la función motora y en las habilidades.⁴⁸

Junto con las intervenciones anteriores, se debe preparar a los padres y a los maestros para que respondan adecuadamente a las necesidades de los niños en los contextos familiar y escolar.⁴⁹ A medida que crecen, las personas con TDC pueden aprender a usar estrategias compensatorias y adaptar sus ocupaciones a las que tienen menos demanda de coordinación motora, estrategias que conducen a resultados positivos en la edad adulta.

Además, se debe tener en cuenta que muchos niños con TDC presentan comorbilidades, tales como el TDAH y problemas de aprendizaje y/o lenguaje.⁵⁰ Por consiguiente, aparte de diagnosticar y tratar el TDC, es importante abordar las comorbilidades que pueden ser concurrentes pero también consecuentes a la evolución del trastorno, como los problemas psicoemocionales, el sobrepeso, entre otros. Las comorbilidades pueden afectar la calidad de vida de los niños con TDC en mayor medida que el trastorno motor.

CONCLUSIONES

Existe poca información de este trastorno en el idioma español disponible para los clínicos que requieren iniciarse en su comprensión. Este artículo aporta una descripción actualizada, a la vez que analiza la temática y brinda orientaciones generales de cómo podría abordarse el trastorno desde una perspectiva de salud pública. Armoniza con lo señalado por Camden et al. respecto de que sería apropiada la implementación de protocolos claramente definidos para que los niños con TDC accedieran al diagnóstico e intervención por su enfermedad.²¹

El abordaje del TDC debería incluir estrategias de salud pública correspondientes a medidas de prevención primaria, secundaria y terciaria. Como estrategia de prevención primaria, se debe enfatizar la educación respecto del trastorno en la comunidad en general, pero con mayor énfasis en profesiones de la salud que se desenvuelven en el ámbito neurológico o de rehabilitación infantil. Además, las buenas políticas públicas destinadas a la infancia ofrecen a los niños la oportunidad de lograr su óptimo potencial de

desarrollo y disminuyen la cantidad de niños con rezago motor debido a faltas de experiencias sensoriomotrices. Estas medidas favorecerían el diagnóstico y la intervención oportuna del niño con TDC.

La detección sistemática de los niños con TDC, como medida de prevención secundaria, debería aplicarse a los niños con mayores probabilidades de tener esta condición y a aquellos con antecedentes de prematuridad y/o trastornos comórbidos.

En el nivel terciario, cabe destacar que la rehabilitación integral del niño con TDC debería considerar intervenciones que actuaran sobre su deficiente desempeño funcional y otras que disminuyeran el impacto del TDC en otros ámbitos de la vida del niño, que incluyen los aspectos psicosociales y la condición física general. Un enfoque de rehabilitación basada en la comunidad podría ser adecuado para favorecer la inclusión del niño con TDC y disminuir costos sanitarios, recordando que la comunidad escolar es en donde, principalmente, se desenvuelven los niños. ■

Agradecimientos

Se agradece a la Klga. Elizabeth Fernández, docente de la Escuela de Kinesiología de la Universidad de Chile, quien revisó el manuscrito en su versión prefinal y aportó correcciones que favorecieron su redacción.

REFERENCIAS

- Artigas-Pallarés J. Problemas asociados a la dislexia. *Rev Neurol*. 2002; 34(Supl 1):S7-13.
- Magalhães LC, Missiuna C, Wong S. Terminology used in research reports of developmental coordination disorder. *Dev Med Child Neurol*. 2006; 48(11):937-41.
- Gibbs J, Appleton J, Appleton R. Dyspraxia or developmental coordination disorder? Unravelling the enigma. *Arch Dis Child*. 2007; 92(6):534-9.
- García-Nonell C, Rigau-Ratera E, Artigas-Pallarés J. Perfil Neurocognitivo del trastorno de aprendizaje no verbal. *Rev Neurol*. 2006; 43(5):268-74.
- Málaga Diéguez I, Arias Álvarez J. Los trastornos del aprendizaje. Definición de los distintos tipos y sus bases neurobiológicas. *Bol Pediatr*. 2010; 50(211):43-7.
- Díaz-Lucero AH, Melano CA, Etchepareborda MC. Síndrome de Déficit de atención, del control motor y de la percepción (DAMP): perfil neuropsicológico. *Rev Neurol*. 2011; 52(Supl 1):S71-5.
- Organización Mundial de la Salud. CIE-10. Trastornos mentales y del comportamiento. Descripciones; clínicas y pautas para el diagnóstico. Ginebra: OMS; 1992.
- American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 5.ª ed. Washington, DC: American Psychiatric Association; 2014.
- Zwicker J, Harris S, Klassen A. Quality of life domains affected in children with developmental coordination disorder: a systematic review. *Child Care Health Dev*. 2013; 39(4):562-80.
- Green D, Payne S. Understanding Organisational Ability and Self-Regulation in Children with Developmental Coordination Disorder. *Curr Dev Disord Rep*. 2018; 5(1):34-42.
- Joshi D, Missiuna C, Hanna S, Hay J, et al. Relationship between BMI, waist circumference, physical activity and probable developmental coordination disorder over time. *Hum Mov Sci*. 2015; 40:237-47.
- Karras HC, Morin DN, Gill K, Izadi-Najafabadi S. Health-related quality of life of children with Developmental Coordination Disorder. *Res Dev Disabil*. 2018 [Epub ahead of print]
- Odding E, Roebroeck ME, Stam HJ. The epidemiology of cerebral palsy: Incidence, impairments and risk factors. *Disabil Rehabil*. 2006; 28(4):183-91.
- Novak C, Lingam R, Coad J, Emond A. Providing more scaffolding: parenting a child with developmental coordination disorder, a hidden disability. *Child Care Health Dev*. 2012; 38(6):829-35.
- Harris S, Mickelson E, Zwicker J. Diagnosis and management of developmental coordination disorder. *CMAJ*. 2015; 187(9):659-65.
- Gaines R, Missiuna C, Egan M, McLean J. Educational outreach and collaborative care enhances physician's perceived knowledge about Developmental Coordination Disorder. *BMC Health Serv Res*. 2008; 8:21.
- Wilson BN, Neil K, Kamps PH, Babcock S. Awareness and knowledge of developmental co-ordination disorder among physicians, teachers and parents. *Child Care Health Dev*. 2013; 39(2):296-300.
- Alonso-Soriano C, Hill EL, Crane L. Surveying parental experiences of receiving a diagnosis of developmental coordination disorder (DCD). *Res Dev Disabil*. 2015; 43-44:11-20.
- Smits-Engelsman BC, Magalhães LC, Oliveira MA, Wilson PH. DCD research: How are we moving along? *Hum Mov Sci*. 2015; 42:289-92.
- Blank R, Smits-Engelsman B, Polatajko H, Wilson P. European Academy for Childhood Disability (EACD): Recommendations on the definition, diagnosis and intervention of developmental coordination disorder (long version). *Dev Med Child Neurol*. 2012; 54(1):54-93.
- Camden C, Wilson B, Kirby A, Sugden D, et al. Best practice principles for management of children with developmental coordination disorder (DCD): results of a scoping review. *Child Care Health Dev*. 2014; 41(1):147-59.
- Smits-Engelsman B, Schoemaker M, Delabastita T, Hoskens J, et al. Diagnostic criteria for DCD: Past and future. *Hum Mov Sci*. 2015; 42:293-306.
- Cano-de-la-Cuerda R, Molero-Sánchez A, Carratalá-Tejada M, Alguacil-Diego I, et al. Teorías y modelos de control y aprendizaje motor. Aplicaciones clínicas en neurorrehabilitación. *Neurología*. 2015; 30(1):32-41.
- Sugden D. Current approaches to intervention in children with developmental coordination disorder. *Dev Med Child Neurol*. 2007; 49(6):467-71.
- Ayres AJ. Sensory Integration and the Child. Los Angeles: Western Psychological Services; 1979.
- Piek J, Dyck M. Sensory-motor deficits in children with developmental coordination disorder, attention deficit hyperactivity disorder and autistic disorder. *Hum Mov Sci*. 2004; 23(3-4):475-88.
- Gabbard C, Cacula P. Los niños con trastorno del desarrollo de la coordinación tienen dificultad con la representación de las acciones. *Rev Neurol*. 2010; 50(1):33-8.

28. Adams I, Lust J, Wilson P, Steenbergen P. Compromised motor control in children with DCD: A deficit in the internal model? A Systematic review. *Neurosci Biobehav Rev*. 2014; 47:225-44.
29. Missiuna C, Moll S, King S, Law M, et al. "Missed and misunderstood": Children with coordination difficulties in the school system. *Int J Spec Educ*. 2006; 21(1):53-67.
30. Missiuna C, Moll S, King S, King G, et al. A trajectory of troubles: parents' impressions of the impact of developmental coordination disorder. *Phys Occup Ther Pediatr*. 2007; 27(1):81-101.
31. Chang S, Yu N. Comparison of motor praxis and performance in children with varying levels of developmental coordination disorder. *Hum Mov Sci*. 2016; 48:7-14.
32. Smits-Engelsman B, Wilson P. Noise, variability, and motor performance in developmental coordination disorder. *Dev Med Child Neurol*. 2013; 55(Suppl 4):69-72.
33. Berlinski S, Schady N (eds.). Los primeros años. El bienestar infantil y el papel de las políticas públicas. Washington DC: Banco Interamericano del Desarrollo; 2015.
34. Amador-Ruiz S, Gutierrez D, Martínez-Vizcaíno V, Gullás-González R, et al. Motor competence levels and prevalence of developmental coordination disorder in Spanish children: the MOVI-KIDS study. *J Sch Health*. 2018; 88(7):538-46.
35. Ruiz Perez L, Graupera-Sanz J. MABC-2. Bateria de evaluación del movimiento para niños-2. Madrid: Pearson; 2012.
36. Organización Mundial de la Salud. Clasificación Internacional del Funcionamiento, de la Discapacidad y de la Salud: Versión para la infancia y adolescencia. Madrid: Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad; 2011.
37. Zwicker J, Missiuna C, Harris S, Boyd L. Developmental coordination disorder: A review and update. *Eur J Paediatr Neurol*. 2012; 16(6):573-81.
38. Salamanca Duque LM, Naranjo Aristizábal MM, González Marín AP. Traducción al español del cuestionario para diagnóstico de trastorno del desarrollo de la coordinación. *Rev Cienc Salud*. 2012; 10(2):31-42.
39. Roberts G, Anderson P, Davis N, De Luca C, et al. Developmental Coordination disorder in geographic cohorts of 8-year-old children born extremely preterm or extremely low birthweight in the 1990s. *Dev Med Child Neurol*. 2011; 53(1):55-60.
40. Smits-Engelsman BC, Blank R, Van der Kaay AC, Mosterd-van der Meijs R, et al. Efficacy of interventions to improve motor performance in children with developmental coordination disorder: a combined systematic review and meta-analysis. *Dev Med Child Neurol*. 2013; 55(3):229-37.
41. Watemala N, Waiserberg N, Zuk L, Lerman-Sagie T. Developmental coordination disorder in children with attention-deficit-hyperactivity disorder and physical therapy intervention. *Dev Med Child Neurol*. 2007; 49(12):920-5.
42. Goyen TA, Lui K. Developmental coordination disorder in "apparently normal" schoolchildren born extremely preterm. *Arch Dis Child*. 2009; 94(4):298-302.
43. American Academy of Pediatrics. Follow-up Care of High-Risk Infants. *Pediatrics*. 2004; 114(Suppl 5):1377-97.
44. Robles Vizcaino MC, Poo Argüelles MP, Poch Olivé ML. Atención Temprana: recursos y pautas de intervención en niños de riesgo o con retrasos del desarrollo. *Protocolos de la AEP*. 2008; 37:278-85.
45. Grupo de Seguimiento de Recién Nacidos de Alto Riesgo SeguiSIBEN. Guía para el seguimiento de los tres primeros años de RN prematuros de Muy Bajo Peso al Nacer. *Sociedad Iberoamericana de Neonatología*; 2010. [Consulta: 9 de noviembre de 2018]. Disponible en: www.neopuertomontt.com/Seguimiento_Neonatal/Seguimiento_Siben.pdf.
46. Dunford C, Street E, O'Connell H, Kelly J, et al. Are referrals to occupational therapy for developmental coordination disorder appropriate? *Arch Dis Child*. 2004; 89(2):143-7.
47. Yu JJ, Burnett AF, Sit CH. Motor Skill Interventions in Children With Developmental Coordination Disorder: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Arch Phys Med Rehabil*. 2018; 99(10):2076-99.
48. Smits-Engelsman B, Vinçon S, Blank R, Quadrado VH, et al. Evaluating the evidence for motor-based interventions in developmental coordination disorder: A systematic review and meta-analysis. *Res Dev Disabil*. 2018; 74:72-102.
49. Sugden DA, Chambers ME. Intervention in children with developmental coordination disorder: The role of parents and teachers. *Br J Educ Psychol*. 2003; 73(Pt 4):545-61.
50. King-Dowling S, Missiuna C, Rodriguez MC, Greenway M, et al. Co-occurring motor, language and emotional-behavioral problems in children 3-6 years of age. *Hum Mov Sci*. 2015; 39:101-8.

Diagnostic challenge and importance of the clinical approach of the Developmental Coordination Disorder

Lisseth Barra Cabello, Magister^a

ABSTRACT

The developmental coordination disorder is a common neurodevelopmental condition about which health professionals know very little. Consequently, children often go undiagnosed and are rarely treated. An updated synthesis of the topic is presented to provide recommendations for the diagnosis and treatment from the perspective of the clinician and from a public health approach. Theories explaining motor difficulties present in this disorder are briefly included. Clinical features and reasons rendering the diagnosis difficult are described as follows. Some of the existing recommendations are underscored and tools that could be used for the evaluation are described. Finally, treatment approaches for these children are determined considering that the disorder affects not only the child's motor performance, but also his or her academic, social and emotional performance and even his or her physical health.

Key words: *developmental coordination disorder, dyspraxia, child, diagnosis, treatment.*

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2019.eng.199>

To cite: Barra Cabello L. Diagnostic challenge and importance of the clinical approach of the Developmental Coordination Disorder. *Arch Argent Pediatr* 2019;117(3):199-204.

INTRODUCTION

Developmental coordination disorder (DCD) is the term agreed on for children considered "clumsy" or dyspraxic, among other names, which also includes terms derived from their neuropsychological profile, such as "nonverbal learning disability" and "deficits in attention, motor control, and perception (DAMP)."¹⁻⁶ DCD is described in the International Classification of Diseases⁷ and in the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-5),⁸ both used by physicians as tools to diagnose clinical conditions or diseases.

Children suffering from DCD have a poor motor performance and can have problems in the psychosocial setting and in their physical health. They experience significantly increased symptoms of depression and anxiety,⁹ have a low perception of self-efficacy, which is related to a low motivation to participate in social and physical activities.¹⁰ Additionally, they have a higher body mass and waist circumference, both risk factors associated with cardiovascular disease and type 2 diabetes.¹⁰ Besides, children with DCD and their parents report having a significantly worse health-related quality of life compared to normative data.¹¹

In terms of frequency of DCD, a prevalence of 5-6 % is described.⁸ This means that, in a class of 25 students, at least one would suffer from it. Compared to DCD, cerebral palsy occurs in 2 out of 1000 children, and autism spectrum disorders in 1 out of 100.^{8,13} Therefore, it can be ascertained that DCD is more common than other disorders, yet unknown to many health professionals.^{14,15} In a study, only 41 % of pediatricians were aware of the disease.¹⁶ In another study conducted to determine the impact of an educational program on improving clinical management in children with DCD, it was found that, at the start of the study, 91.1 % of the doctors were not aware of it, and only 1.6 % considered that they would be able to diagnose a child with this disease.¹⁷ This lack of awareness leads to many children going undiagnosed or being diagnosed late. In this regard, another study reported that the average time it took to make a diagnosis was two and a half years after parents had consulted about motor difficulties

a. Department of Kinesiology, School of Medicine, Universidad de Chile, Santiago, Chile.

E-mail address:
Lisseth Andrea Barra Cabello, Magister:
lisseth@uchile.cl

Funding:
None.

Conflict of interest:
None.

Received: 5-22-2018

Accepted: 11-8-2018

they observed in their children.¹⁸

There has been a growing body of research on this disorder¹⁹ and there are recommendations for its approach.²⁰⁻²² Most of these articles are in English, so it has been recommended to translate existing information to increase knowledge among health professionals.²¹ The objective of this review is to present an updated synthesis of the disorder and provide general recommendations for its approach from the perspective of the clinician and from a public health approach taking into account the different levels of prevention.

How can motor difficulties observed in the developmental coordination disorder be explained?

There is still no consensus about which theory best explains how motor control and motor learning take place.²³ An appropriate model would be the theory of dynamic systems, which considers that movement results from the interaction of multiple subsystems self-organized by the individual, and in which there is a constant interaction between the child's resources, the environmental context and the task to be performed.²⁴

There are several hypotheses about motor difficulties present in children with DCD. One of them is the sensory integration theory according to which the child cannot adequately process sensory stimuli, and therefore his or her motor response is inappropriate to the context.²⁵ For example, the poor visual-spatial processing described among these children would be one of the underlying causes of the disorder.²⁶ Another hypothesis is that of the internal modeling deficit, which indicates that children with DCD have problems generating and/or monitoring a mental representation of motor actions, thus having significant limitations in their ability to plan and control movement.^{27,28}

The complexity in DCD poses challenges in attempts to understand the mechanisms underpinning motor skills and how these relate to organization of behavior and emotion. Recently, a new framework was presented to consider participatory contexts that reflect the fluid and transactional nature of dynamic interactions between the person, the activity and environmental interfaces.¹⁰

The challenge and importance of diagnosis

DSM-5 establishes the criteria required for the diagnosis of DCD.⁸ The first one is that

the acquisition and execution of coordinated motor skills is substantially below that expected given the individual's chronological age and opportunity for skill learning and use. The second one is that this motor skill deficit significantly and persistently interferes with activities of daily living and has an impact on academic productivity. The third one is that the onset of described signs is in the early developmental period. Finally, intellectual disability, visual impairment and other neurological conditions affecting movement should be ruled out. Therefore, any child who meets the first three criteria must be evaluated by a pediatric neurologist, who should rule out that problems observed are due to an alteration in the nervous system compromising movement, such as cerebral palsy, muscular dystrophy, among others.

This disorder is usually not recognized or diagnosed by physicians,^{14,21,29,30} because no clear neurological signs are found at the time of the physical examination.³¹ The child with DCD has difficulties with manipulative skills, when catching and/or guiding a moving object, when performing activities that involve balance, among others. He or she may display poor motor performance, which is also variable, depending on the degree of involvement and the time when the motor task is executed.^{31,32}

Parents are those who often notice that a child has motor difficulties when compared to others of the same age. But when uninformed health professionals are consulted; they point out that these children present no difficulties. Hence, there is a tendency to think that these children are simply floppy, which is why parents and teachers' demands are maintained. Children begin to feel continuously frustrated and their self-esteem progressively decreases, because they fail to perform motor tasks as desired. Missiuna et al., describe a developmental trajectory in DCD in which there are motor and game deficits in early childhood, then difficulties in developing self-care and peer problems in middle childhood, and later, poor self-concept and emotional health in late childhood and adolescence.³⁰ In the most favorable cases, after parents have experienced the frustration of consulting with various specialists, the diagnosis comes late,²⁹ because although motor difficulties are present since early development, most children are not diagnosed before the age of 5, when school requirements make the disorder evident.¹⁸

To facilitate the diagnosis of DCD, a number of

key questions have been described for use in the history taking process and there are suggestions on how to guide the physical examination.¹⁵ There is also an algorithm on how to guide the diagnostic process based on the criteria outlined in DSM-5.²² Furthermore, it is recommended that the diagnosis is made by a multidisciplinary team of qualified professionals composed of, among others, a physician and a kinesiologist or an occupational therapist trained in the use of standardized motor tools.²⁰

Considering the foregoing, the following recommendations can be inferred with regard to the diagnostic approach to DCD. The first one is "to educate clinicians and the community at large to be able to identify children who are likely to have this disorder."^{18, 21} The second one is "to establish primary prevention strategies aimed at favoring psychomotor development" by offering opportunities for children to engage in a variety of motor experiences enabling them to reach their optimum potential. This could be accomplished through public policies linked to childhood,³³ which would facilitate the diagnosis by decreasing the frequency of children with a poor motor performance due to the lack of sensorimotor experiences. In addition, this would be an appropriate strategy to approach suspected cases, so that, while the diagnostic process is in progress, a better approach is provided, and those cases that, in fact, do not correspond to children with DCD are ruled out. Because of the large amount of time children spend in schools, they have been identified as an important setting to enable and promote physical activity programs.³⁴

A third recommendation is "to check whether motor difficulties that encouraged parents to seek consultation are present." This evaluation can be performed by physiotherapists and/or occupational therapists specialized and experienced in the use of standardized motor development assessment tools. Of these, the most widely used to detect DCD is the Movement Assessment Battery for Children, second edition (MABC-2),²² of which there is a Spanish version.³⁵ The International Classification of Functioning, Disability and Health, Version for Children and Youth (CIF-IA),³⁶ instrument that shows how motor impairments limit activities and restrict participation of children with DCD in social settings, could be used to examine the impact of motor problems on activities of daily living.³⁷

Another screening tool is the Developmental Coordination Disorder Questionnaire, which has

also been translated and validated in Spanish,³⁸ and is used to identify children at risk for having this disorder. However, it should be noted that its usefulness in children with a high neurological risk (such as premature infants) has been questioned, since the presence of the disorder would be underestimated.³⁹ This may be because parents of these children are warned that they may have severe neurological sequelae, such as cerebral palsy, so when seeing that their child acquires important motor skills, such as walking, they are unable to identify DCD motor difficulties. Those who were extremely preterm infants, small-for-gestational age, and those who began walking independently at 15 months or older, among others, are also considered at risk for DCD.¹⁵

Considering the aforementioned, a fourth recommendation would be "to carry out secondary prevention strategies in the population at risk of having DCD".⁴⁰ These screening activities should focus on those children most likely to have this disorder and those with disorders associated with frequent comorbidities. In the case of children with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD), a prevalence of DCD as high as 55 % has been described.⁴¹ In those with a history of extreme prematurity, prevalences of up to 42 % have been reported.⁴² In the case of the latter, the establishment of neurodevelopmental follow-up programs⁴³⁻⁴⁵ has been recommended, in which DCD assessment could be considered among children who do not have relevant neurological sequelae.

Treatment approach to the child with developmental coordination disorder

The next challenge is the treatment approach, since, even when children are diagnosed, they often face long waiting times before receiving the required care.⁴⁶ In the past, it was thought that motor clumsiness was due to a delay in maturation and that the child would spontaneously overcome the problem. Today, it is understood that the child would not overcome this problem,¹⁵ and hence, it should be considered as a chronic disorder. Despite this, functional outcomes can be improved with appropriate interventions, so it is recommended that all children with DCD receive them.²⁰

The treatment objective will be to achieve the highest possible motor performance to favor a greater autonomy of children in relation to activities of daily living and their social participation. Therefore, tertiary prevention of

this disorder should not only focus on taking care of motor difficulties, but also on improving the quality of life and preventing secondary complications, such as overweight due to the lack of physical activity.

In general, treatments for DCD have been less well studied than the difficulties these children have.²² With respect to the types of interventions focused on the motor problem, traditionally, two approaches have been described.^{24,37} The first one relates to interventions focused on the underlying aspects of sensory processing and of the neuromaturation development with the aim of normalizing and/or improving movement. An example of this approach is the sensory integration therapy. The second approach involves treatments that use problem- or task-solving processes that emphasize the contextual factors that intervene in it with the aim of improving children's functionality and participation. The ecological intervention and the Cognitive Orientation Program to Daily Occupational Performance (CO-OP) are part of it. More recently, some authors have added a multi-level approach (combining both mentioned above)⁴⁷ or have classified interventions using the CIF-IA approach.⁴⁸ Regarding the usefulness of treatments, motor skills interventions have been shown to be effective in improving motor competence and cognitive, emotional and psychological performance in children.⁴⁷ In addition, results of another review showed that activity-oriented and body function-oriented interventions could have a positive effect on motor function and skills.⁴⁸

Along with the above interventions, parents and teachers must be prepared to appropriately meet children's needs in family and school contexts.⁴⁹ As they get older, people with DCD can learn to use compensatory strategies and adapt their occupations to those that have less demand for motor coordination, strategies which will eventually lead to a positive outcome in adulthood.

In addition, it should be noted that many children with DCD have comorbidities, such as ADHD and learning and/or language problems.⁵⁰ Therefore, apart from diagnosing and treating DCD, it is important to address comorbidities that might be concurrent but also consequent to the evolution of the disorder, such as psychoemotional problems, overweight, and others. Comorbidities can affect the quality of life of children with DCD to a greater extent than the motor disorder.

CONCLUSIONS

There is little information describing this disorder in Spanish available to clinicians who need to begin to understand it. This article provides an updated description, explores the topic and offers general guidance on how to approach the disorder from a public health standpoint. It is consistent with what Camden et al. have pointed out in that the implementation of clearly defined protocols would be appropriate so that children with DCD are able to access diagnostic and treatment options.²¹

The approach to DCD should include public health strategies for primary, secondary and tertiary prevention measures. As a primary prevention strategy, education about the disorder should be provided to the community at large, but with greater emphasis on health professions that operate in the neurological or pediatric rehabilitation setting. Besides, good public policies aimed at childhood offer children the opportunity to achieve their optimal developmental potential and reduce the number of children with motor delay due to the lack of sensorimotor experiences. These measures would favor the timely diagnosis and treatment of children with DCD.

Screening for children with DCD, as a secondary prevention measure, should be applied to children most likely to have this disease and to those with a history of prematurity and/or comorbid disorders.

At the tertiary level, it should be noted that the comprehensive rehabilitation of children with DCD should include interventions addressing their poor functional performance and others reducing the impact of DCD on other areas of children's lives, including psychosocial aspects and the overall physical status. A community-based rehabilitation approach might be appropriate to favor the inclusion of children with DCD and to reduce health costs, remembering that the school setting is where children mainly spend most of their time. ■

Acknowledgments

We would like to thank Elizabeth Fernández, physiotherapist and professor at the School of Kinesiology at Universidad de Chile for reviewing the draft manuscript and making corrections that improved its writing.

REFERENCES

1. Artigas-Pallarés J. Problemas asociados a la dislexia. *Rev*

- Neurol.* 2002; 34(Supl 1):S7-13.
2. Magalhães LC, Missiuna C, Wong S. Terminology used in research reports of developmental coordination disorder. *Dev Med Child Neurol.* 2006; 48(11):937-41.
 3. Gibbs J, Appleton J, Appleton R. Dyspraxia or developmental coordination disorder? Unravelling the enigma. *Arch Dis Child.* 2007; 92(6):534-9.
 4. García-Nonell C, Rigau-Ratera E, Artigas-Pallarés J. Perfil Neurocognitivo del trastorno de aprendizaje no verbal. *Rev Neurol.* 2006; 43(5):268-74.
 5. Málaga Diéguez I, Arias Álvarez J. Los trastornos del aprendizaje. Definición de los distintos tipos y sus bases neurobiológicas. *Bol Pediatr.* 2010; 50(211):43-7.
 6. Díaz-Lucero AH, Melano CA, Etchepareborda MC. Síndrome de Déficit de atención, del control motor y de la percepción (DAMP): perfil neuropsicológico. *Rev Neurol.* 2011; 52(Supl 1):S71-5.
 7. WorldHealthOrganization. CIE-10. Trastornos mentales y del comportamiento. Descripciones; clínicas y pautas para el diagnóstico. Geneva: WHO; 1992.
 8. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 5.a ed. Washington, DC: American Psychiatric Association; 2014.
 9. Zwicker J, Harris S, Klassen A. Quality of life domains affected in children with developmental coordination disorder: a systematic review. *Child Care Health Dev.* 2013; 39(4):562-80.
 10. Green D, Payne S. Understanding Organisational Ability and Self-Regulation in Children with Developmental Coordination Disorder. *Curr Dev Disord Rep.* 2018; 5(1):34-42.
 11. Joshi D, Missiuna C, Hanna S, Hay J, et al. Relationship between BMI, waist circumference, physical activity and probable developmental coordination disorder over time. *Hum Mov Sci.* 2015; 40:237-47.
 12. Karras HC, Morin DN, Gill K, Izadi-Najafabadi S. Health-related quality of life of children with Developmental Coordination Disorder. *Res Dev Disabil.* 2018 [Epub ahead of print]
 13. Odding E, Roebroek ME, Stam HJ. The epidemiology of cerebral palsy: Incidence, impairments and risk factors. *Disabil Rehabil.* 2006; 28(4):183-91.
 14. Novak C, Lingam R, Coad J, Emond A. Providing more scaffolding: parenting a child with developmental coordination disorder, a hidden disability. *Child Care Health Dev.* 2012; 38(6):829-35.
 15. Harris S, Mickelson E, Zwicker J. Diagnosis and management of developmental coordination disorder. *CMAJ.* 2015; 187(9):659-65.
 16. Gaines R, Missiuna C, Egan M, McLean J. Educational outreach and collaborative care enhances physician's perceived knowledge about Developmental Coordination Disorder. *BMC Health Serv Res.* 2008; 8:21.
 17. Wilson BN, Neil K, Kamps PH, Babcock S. Awareness and knowledge of developmental co-ordination disorder among physicians, teachers and parents. *Child Care Health Dev.* 2013; 39(2):296-300.
 18. Alonso-Soriano C, Hill EL, Crane L. Surveying parental experiences of receiving a diagnosis of developmental coordination disorder (DCD). *Res Dev Disabil.* 2015; 43-44:11-20.
 19. Smits-Engelsman BC, Magalhães LC, Oliveira MA, Wilson PH. DCD research: How are we moving along? *Hum Mov Sci.* 2015; 42:289-92.
 20. Blank R, Smits-Engelsman B, Polatajko H, Wilson P. European Academy for Childhood Disability (EACD): Recommendations on the definition, diagnosis and intervention of developmental coordination disorder (long version). *Dev Med Child Neurol.* 2012; 54(1):54-93.
 21. Camden C, Wilson B, Kirby A, Sugden D, et al. Best practice principles for management of children with developmental coordination disorder (DCD): results of a scoping review. *Child Care Health Dev.* 2014; 41(1):147-59.
 22. Smits-Engelsman B, Schoemaker M, Delabastita T, Hoskens J, et al. Diagnostic criteria for DCD: Past and future. *Hum Mov Sci.* 2015; 42:293-306.
 23. Cano-de-la-Cuerda R, Molero-Sánchez A, Carratalá-Tejada M, Alguacil-Diego I, et al. Teorías y modelos de control y aprendizaje motor. Aplicaciones clínicas en neurorrehabilitación. *Neurología.* 2015; 30(1):32-41.
 24. Sugden D. Current approaches to intervention in children with developmental coordination disorder. *Dev Med Child Neurol.* 2007; 49(6):467-71.
 25. Ayres AJ. Sensory Integration and the Child. Los Angeles: Western Psychological Services; 1979.
 26. Piek J, Dyck M. Sensory-motor deficits in children with developmental coordination disorder, attention deficit hyperactivity disorder and autistic disorder. *Hum Mov Sci.* 2004; 23(3-4):475-88.
 27. Gabbard C, Cacula P. Los niños con trastorno del desarrollo de la coordinación tienen dificultad con la representación de las acciones. *Rev Neurol.* 2010; 50(1):33-8.
 28. Adams I, Lust J, Wilson P, Steenbergen P. Compromised motor control in children with DCD: A deficit in the internal model? A Systematic review. *Neurosci Biobehav Rev.* 2014; 47:225-44.
 29. Missiuna C, Moll S, King S, Law M, et al. "Missed and misunderstood": Children with coordination difficulties in the school system. *Int J Spec Educ.* 2006; 21(1):53-67.
 30. Missiuna C, Moll S, King S, King G, et al. A trajectory of troubles: parents' impressions of the impact of developmental coordination disorder. *Phys Occup Ther Pediatr.* 2007; 27(1):81-101.
 31. Chang S, Yu N. Comparison of motor praxis and performance in children with varying levels of developmental coordination disorder. *Hum Mov Sci.* 2016; 48:7-14.
 32. Smits-Engelsman B, Wilson P. Noise, variability, and motor performance in developmental coordination disorder. *Dev Med Child Neurol.* 2013; 55(Suppl 4):69-72.
 33. Berlinski S, Schady N (eds.). Los primeros años. El bienestar infantil y el papel de las políticas públicas. Washington DC: Banco Interamericano del Desarrollo; 2015.
 34. Amador-Ruiz S, Gutierrez D, Martínez-Vizcaíno V, Gullías-González R, et al. Motor competence levels and prevalence of developmental coordination disorder in Spanish children: the MOVI-KIDS study. *J Sch Health.* 2018; 88(7):538-46.
 35. Ruiz Perez L, Graupera-Sanz J. MABC-2. Batería de evaluación del movimiento para niños-2. Madrid: Pearson; 2012.
 36. WorldHealthOrganization. Clasificación Internacional del Funcionamiento de la Discapacidad y de la Salud: Versión para la infancia y adolescencia. Madrid: Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad; 2011.
 37. Zwicker J, Missiuna C, Harris S, Boyd L. Developmental coordination disorder: A review and update. *Eur J Paediatr Neurol.* 2012; 16(6):573-81.
 38. Salamanca Duque LM, Naranjo Aristizábal MM, González Marín AP. Traducción al español del cuestionario para diagnóstico de trastorno del desarrollo de la coordinación. *Rev Cienc Salud.* 2012; 10(2):31-42.
 39. Roberts G, Anderson P, Davis N, De Luca C, et al. Developmental Coordination disorder in geographic cohorts of 8-year-old children born extremely preterm or extremely low birthweight in the 1990s. *Dev Med Child Neurol.* 2011; 53(1):55-60.

40. Smits-Engelsman BC, Blank R, Van der Kaay AC, Mosterd-van der Meijs R, et al. Efficacy of interventions to improve motor performance in children with developmental coordination disorder: a combined systematic review and meta-analysis. *Dev Med Child Neurol*. 2013; 55(3):229-37.
41. Watenberg N, Waiserberg N, Zuk L, Lerman-Sagie T. Developmental coordination disorder in children with attention-deficit-hyperactivity disorder and physical therapy intervention. *Dev Med Child Neurol*. 2007; 49(12): 920-5.
42. Goyen TA, Lui K. Developmental coordination disorder in "apparently normal" schoolchildren born extremely preterm. *Arch Dis Child*. 2009; 94(4):298-302.
43. American Academy of Pediatrics. Follow-up Care of High-Risk Infants. *Pediatrics*. 2004; 114(Suppl 5):1377-97.
44. Robles Vizcaino MC, Poo Argüelles MP, Poch Olivé ML. Atención Temprana: recursos y pautas de intervención en niños de riesgo o con retrasos del desarrollo. *Protocolos de la AEP*. 2008; 37:278-85.
45. Grupo de Seguimiento de Recién Nacidos de Alto Riesgo SeguiSIBEN. Guía para el seguimiento de los tres primeros años de RN prematuros de Muy Bajo Peso al Nacer. *Sociedad Iberoamericana de Neonatología*; 2010. [Accessed on: November 9th, 2018]. Available at: www.neopuertomontt.com/Seguimiento_Neonatal/Seguimiento_Siben.pdf.
46. Dunford C, Street E, O'Connell H, Kelly J, et al. Are referrals to occupational therapy for developmental coordination disorder appropriate? *Arch Dis Child*. 2004; 89(2):143-7.
47. Yu JJ, Burnett AF, Sit CH. Motor Skill Interventions in Children With Developmental Coordination Disorder: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Arch Phys Med Rehabil*. 2018; 99(10):2076-99.
48. Smits-Engelsman B, Vinçon S, Blank R, Quadrado VH, et al. Evaluating the evidence for motor-based interventions in developmental coordination disorder: A systematic review and meta-analysis. *Res Dev Disabil*. 2018; 74:72-102.
49. Sugden DA, Chambers ME. Intervention in children with developmental coordination disorder: The role of parents and teachers. *Br J Educ Psychol*. 2003; 73(Pt 4):545-61.
50. King-Dowling S, Missiuna C, Rodriguez MC, Greenway M, et al. Co-occurring motor, language and emotional-behavioral problems in children 3-6 years of age. *Hum Mov Sci*. 2015; 39:101-8.

Terapia láser en afectación ocular tras el diagnóstico de incontinencia pigmenti en una niña

Laser therapy in ocular involvement after diagnosis of incontinentia pigmenti in a child

Lic. Felisa Vázquez Gómez^a, Lic. Laura Díaz Ruiz^a, Lic. Elena Bergón Sendín^b, Dra. Ana Barceló Mendiguchía^c y Dra. Pilar Tejada Palacios^c

RESUMEN

La incontinencia pigmenti es un trastorno neurocutáneo raro, con una frecuencia de 1 en 40 000 recién nacidos, de etiología genética asociada a mutaciones en el gen *IKBKG*, localizado en Xq28, con herencia dominante ligada al X. Tiene una presentación clínica de manifestaciones muy variables detectadas desde la etapa neonatal y puede asociar afectación cutánea, dental, ocular y neurológica, y cada una de estas con un diagnóstico diferencial distinto.

Se presenta a una paciente pediátrica con diagnóstico de incontinencia pigmenti a la semana de vida. En la evaluación oftalmológica inicial, se observaron lesiones vasculares retinianas. Se decidió el tratamiento con láser, con buenos resultados, y se consiguió estabilizar la visión.

Palabras clave: incontinencia pigmentaria, manifestaciones oculares, lesiones del sistema vascular, terapia por láser, pediatría.

ABSTRACT

Incontinentia pigmenti is a rare neurocutaneous disorder with a frequency of 1 in 40,000 newborn; it is associated with mutations in *IKBKG* gene in Xq28, inherited as an X-linked dominant trait. Clinical manifestations detected since the newborn period are highly variable, with skin, teeth, eyes, and nervous system manifestations, and each with a characteristic differential diagnosis.

We present a pediatric patient diagnosed with incontinentia pigmenti at the first week of life. In the initial ophthalmologic evaluation, retinal vascular lesions were observed. The outcomes of laser treatment of the ischemic peripheral retina were good and resulted in stability of vision.

Key words: incontinentia pigmenti, eye manifestations, vascular system injuries, laser therapy, pediatrics.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2019.e252>

Cómo citar: Vázquez Gómez F, Díaz Ruiz L, Bergón Sendín E, Barceló Mendiguchía A, Tejada Palacios P. Terapia láser en afectación ocular tras el diagnóstico de incontinencia pigmenti en una niña. *Arch Argent Pediatr* 2019;117(3):e252-e256.

INTRODUCCIÓN

La incontinencia pigmenti¹ (IP) o síndrome de Bloch-Sulzberger es una genodermatosis rara, vinculada al cromosoma X, de carácter dominante, que afecta a tejidos ectodérmicos y mesodérmicos, como la piel, los ojos, los dientes y el sistema nervioso central. La incidencia estimada es de 1 cada 40 000 niños. Las mutaciones del gen *IKBKG* localizado en la porción q28 del cromosoma X causan la expresión de la enfermedad; una única mutación es la responsable de alrededor de un 80 % de los casos.² Un 95 % de los pacientes afectados serán mujeres, pero, en ocasiones, puede ocurrir en varones que presenten un mosaicismo o un cariotipo XXY.³

Clínicamente, el defecto cutáneo está siempre presente y se considera el principal criterio diagnóstico de acuerdo con Landy y Donnai.⁴ Evoluciona en 4 etapas: vesiculosa, verrugosa, hiperpigmentada e hipopigmentada, la cual suele perdurar toda la vida.

Aun así, la gravedad de la enfermedad está relacionada con la presencia de trastornos neurológicos y/u oculares, que están presentes, respectivamente, en un 30 % y en un 35-70 % de los pacientes.¹

CASO CLÍNICO

Se presenta a una recién nacida a término de bajo peso para la edad gestacional con embarazo normal y controlado. Nacida por parto eutócico a las 40 semanas de gestación sin precisar reanimación, con un puntaje de Apgar de 9/10. Presentó un peso de 2470 gramos (< percentil 10), talla de 45 cm y perímetro cefálico

a. Servicio de Pediatría.

b. Unidad de Neonatología.

c. Sección de Oftalmología Pediátrica.

Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, España.

Correspondencia:

Lic. Felisa Vázquez Gómez: felisa.vazquezg@gmail.com

Financiamiento: Ninguno.

Conflicto de intereses: Ninguno que declarar.

Recibido: 4-2-2018

Aceptado: 6-12-2018

de 31,5 cm, sin llegar a identificar la etiología del bajo peso. A nivel familiar, se destacaba la madre con diagnóstico de distrofia corneal endotelial hereditaria y el padre con diabetes *mellitus* tipo I y un hermano de 4 años, varón, sano.

En la exploración durante el primer día de vida, la paciente presentó eritema de distribución lineal que seguía las líneas de Blaschko en ambos miembros inferiores y superiores, con lesiones vesiculosas en el muslo derecho, en el tercio distal de la pierna derecha, en el tercio distal de la pierna izquierda y, más evidentes, en el miembro superior derecho. Eritema difuso en el tronco y en las nalgas, sin otros hallazgos de interés (Figura 1).

Entre la etiología para descartar, se encontraba la infección por virus herpes simplex, infección local por *Staphylococcus aureus* (impétigo) y eritema tóxico del recién nacido, aunque ni la evolución de las lesiones ni la historia clínica resultaban compatibles con ellas. Se realizó la interconsulta con el Servicio de

Dermatología y se decidió biopsiar las lesiones para su estudio histológico, con la sospecha de IP fase I. Se completó la evaluación con hemograma y bioquímica, así como con ecografía transfontanelar, y no se evidenciaron alteraciones, salvo una leve eosinofilia en la sangre periférica (hemoglobina: 18,9 g/dl; hematocrito: 57,8 %; volumen corpuscular medio (VCM): 108,2 fl; plaquetas: 286000/μl; leucocitos: 8900/μl (neutrófilos: 2800/μl –el 30,7 %–; linfocitos: 4000/μl –el 44,6 %–; monocitos: 1400/μl –el 15,8 %–; eosinófilos: 700/μl –el 8,3 %–; basófilos: 0/μl –el 0 %–).

Días después, se recibió el informe anatomopatológico, en el que se observó piel que presentaba acantosis, espongirosis y abundantes eosinófilos intraepidérmicos entre los queratinocitos. En la dermis papilar, se observó un infiltrado linfocitario perivascular con aislados eosinófilos. En la zona periférica de la epidermis, se reconocieron también queratinocitos necróticos (disqueratosis) junto con eosinófilos.

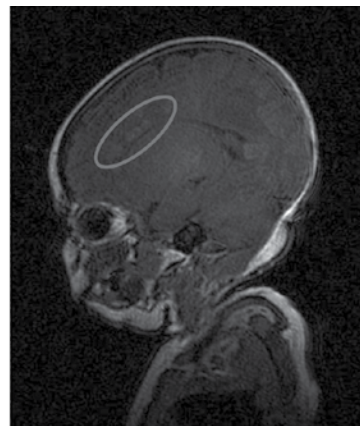
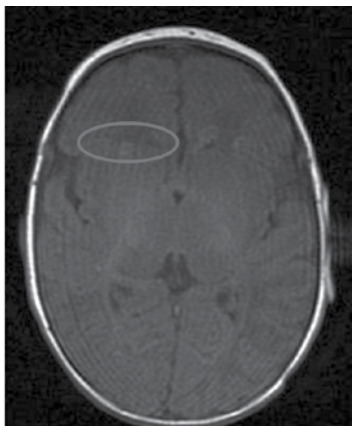
Se confirmó, de este modo, una dermatosis eosinofílica compatible con IP.

Debido a las manifestaciones que podía asociar esta enfermedad, se solicitó una resonancia magnética (RM) cerebral a las dos semanas de vida, en la que se observaron lesiones difusas en sustancia blanca (Figura 2), así como la evaluación por Oftalmología, que visualizó, en el ojo izquierdo, la amputación periférica de vasos con neoformación en ovillo temporal y la dilatación de vasos retinianos a nivel ecuatorial, sin exudados ni hemorragias ni desprendimiento de retina (Figura 3) y, en el ojo derecho, la amputación periférica de vasos, sin neovasos.

FIGURA 1. Lesiones iniciales cutáneas a las 24 horas de vida (miembro inferior derecho)



FIGURA 2. Imágenes de la resonancia magnética craneal a los 14 días de vida, en la que se identificaron lesiones en la sustancia blanca inespecíficas sin repercusión clínica en la evolución



Ante estos hallazgos, se planteó el seguimiento estrecho por parte de Dermatología, Neurología y Oftalmología Pediátrica, que propusieron a la paciente para terapia con láser diodo en el ojo izquierdo.

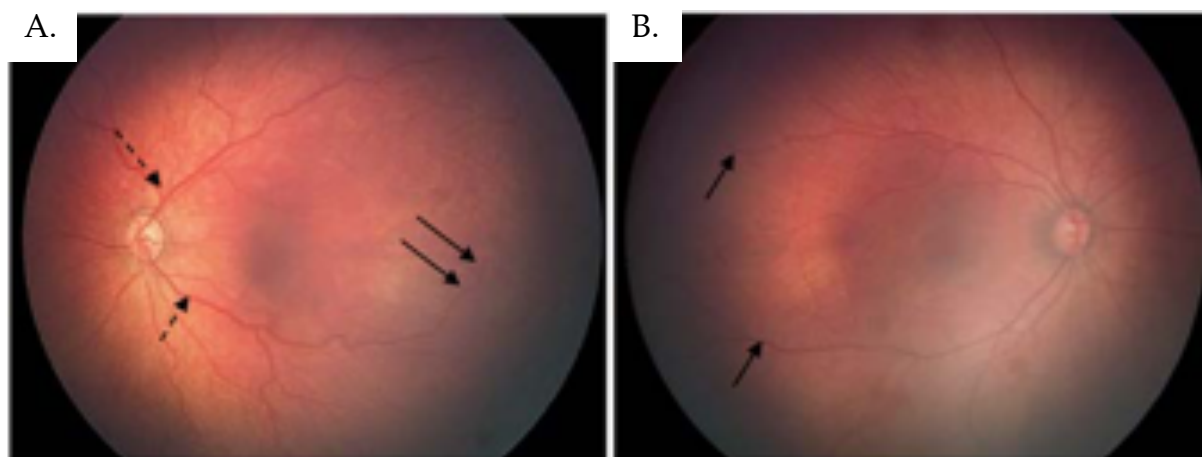
La intervención se realizó a los 2 meses de vida, sin incidencias, y evolucionó de forma muy favorable. A los 15 días del procedimiento, no se observaban neovasos en el ojo izquierdo (*Figura 4*), y las zonas cicatriciales mantenían buen aspecto.

En nuestra paciente, se realizó un estudio genético, que mostró la delección del gen *IKBK*G, mutación característica de este cuadro.

A nivel cutáneo, la paciente presentaba, a los 15 días de vida, lesiones costrosas, junto con un eritema muy difuso que seguía las líneas de Blaschko en la cara interna de ambas piernas, con resolución al mes, sin necesidad de iniciar el tratamiento dirigido. A los 6 meses de edad, se observaban placas de hiperpigmentación residuales de morfología lineal que seguían las líneas de Blaschko, que desaparecieron al año de vida y no volvieron a aparecer hasta el momento actual.

Transcurridos los 36 meses desde el nacimiento, la paciente presentaba desarrollo psicomotor normal y continuaba el seguimiento

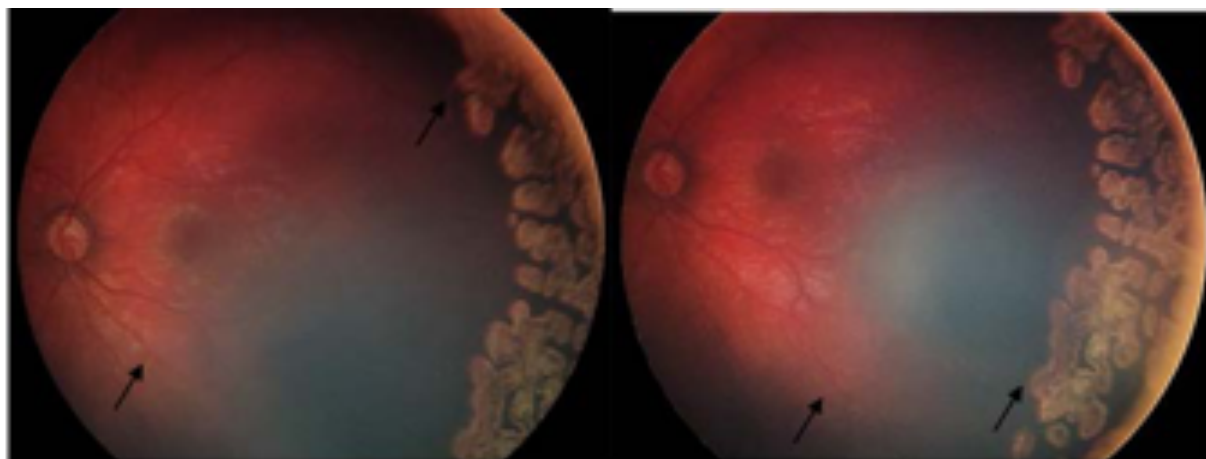
FIGURA 3. Fondos de ojo (derecho e izquierdo) al nacer con lesiones establecidas



A) Fondo de ojo inicial del ojo izquierdo: se visualiza la amputación periférica de vasos con neoformación en ovillo temporal (flechas continuas), dilatación de vasos retinianos a nivel ecuatorial (flechas discontinuas).

B) Fondo de ojo inicial del ojo derecho: amputación periférica de vasos, sin observarse nuevas formaciones vasculares (flechas continuas).

Figura 4. Evolución del fondo de ojo tras la intervención con láser



Lesiones cicatriciales de buen aspecto, sin nuevas formaciones vasculares (flechas continuas).

con Neurología Pediátrica. En la RM cerebral de control al año y a los dos años de vida, se identificaron lesiones de sustancia blanca similares a la RM inicial, que no presentaban correlación clínica; no asociaba dismorfias ni alteraciones de la dentición.

Mantenía controles periódicos en Oftalmología, sin haberse observado nuevas formaciones vasculares. Portadora de lentes correctoras por astigmatismo e hipermetropía, conservaba buena agudeza visual bilateral, con leve microftalmia del ojo izquierdo.

COMENTARIO

Las manifestaciones oculares en la IP no son las más comunes, pero, a menudo, asocian alta morbilidad.¹ A diferencia de los síntomas dermatológicos, que se atenúan con los años, la afectación ocular persiste a lo largo de la vida y afecta la calidad de esta.

Las primeras señales cutáneas consisten en erupciones lineales con vesiculación y distribución preferencial en el tronco y en los miembros.^{5,6} Algunas semanas después, aparecen lesiones verrugosas hiperqueratóticas, distribuidas, preferencialmente, en los miembros y en el cuero cabelludo. Luego (12-16 semanas), se hacen visibles las zonas de hiperpigmentación, la fase más característica, que afecta, por lo general, el tronco, las axilas, las regiones inguinales y las regiones mamilares; progresivamente, se van atenuando y pueden desaparecer en la pubertad y en la fase adulta o incluso antes.

Los tres estadios pueden coexistir, pero también puede ausentarse alguno. La cuarta fase es una manifestación tardía basada en lesiones hipopigmentadas, sobre todo, en los miembros inferiores.

Ante las lesiones iniciales, es esencial excluir dermatosis de mayor morbilidad, tales como el impétigo, las lesiones herpéticas, las dermatosis ampollas congénitas neonatales y las enfermedades autoinmunes.^{1,5,6} No requieren tratamiento específico, pero sí controles cutáneos periódicos.

Además, los trastornos del sistema nervioso central constituyen una importante alteración en la calidad de vida en los pacientes con IP, y la prevalencia, aproximadamente, es del 30 %.⁷ Las manifestaciones neurológicas descritas son muy variadas: convulsiones o status mantenido, retraso psicomotor, deficiencia intelectual, hemiplejía, epilepsia, ataxia cerebelosa, microcefalia, encefalopatía neonatal, encefalitis y

lesiones vasculares.

En los pacientes con IP, es esencial realizar una prueba de imagen del sistema nervioso central al conocer o sospechar el diagnóstico. Las lesiones más frecuentemente encontradas son infartos, zonas atróficas y lesiones del cuerpo calloso.⁸ Dependiendo de la clínica y de las lesiones, precisarán diversos tratamientos. Es esencial el seguimiento de los pacientes para identificar un adecuado desarrollo psicomotor o variables de este.

A nivel oftalmológico, las lesiones más características y más graves son las retinianas, que afectan a la vascularización en el desarrollo durante los primeros meses de vida y al epitelio pigmentario retiniano.⁹ La historia natural y la patogénesis oftálmica de este síndrome son poco conocidas, aunque el proceso isquémico y la subsiguiente respuesta angiogénica son ligeramente similares a la retinopatía del prematuro. La prevalencia de ceguera unilateral o bilateral se ha descrito entre el 7 % y el 23 % de los afectos.⁹

Los cambios observados en la retina suelen ser secundarios a la isquemia y a la posterior evolución: proliferación de nuevos vasos sanguíneos, exudación, gliosis prerretiniana y tracción/desprendimiento de retina. El proceso puede ser autolimitado, detenerse en cualquier etapa y dejar secuelas, como áreas avasculares, tortuosidad vascular, exudados, hemorragia vítrea, fibrosis prerretinal, cambios en la pigmentación del epitelio pigmentario retiniano, masa retrolental y desprendimiento de retina.

Como tratamiento ante dichos eventos, se puede emplear la fotocoagulación láser, la cual se ha descrito de gran utilidad ante la acción proliferativa vascular retiniana, como el caso de nuestra paciente, que permite estabilizar la visión y evitar la disminución de la calidad de vida.^{10,11}

Entre los hallazgos no retinianos, los más comunes son las cataratas y el estrabismo.⁹ Otros cambios reportados han sido ptosis, microftalmia, esclerótica azul, pigmentación conjuntival, alteraciones corneales, hipoplasia del iris, uveítis, atrofia del globo ocular, nistagmo y miopía.

Debido a la gravedad de las lesiones, un programa de cribado ocular y seguimiento es imprescindible para los niños con diagnóstico de IP para permitir la detección temprana de alteraciones y la intervención terapéutica, ya que, si no son tratados, estos defectos pueden progresar a una ceguera irreversible.¹¹

En definitiva, la IP es una enfermedad genética potencialmente grave que obliga a un manejo multidisciplinar del paciente afecto desde los primeros días de vida. ■

REFERENCIAS

1. Poziomczyk CS, Recuero JK, Brighenti L, Maria FD, et al. Incontinentia pigmenti. *An Bras Dermatol*. 2014; 89(1):26-36.
2. Conte MI, Pescatore A, Paciolla M, Esposito E, et al. Insight into *IKBKG*/*NEMO* locus: report of new mutations and complex genomic rearrangements leading to incontinentia pigmenti disease. *Hum Mutat*. 2014; 35(2):165-77.
3. Alabdullatif Z, Coulombe J, Steffann J, Bodemer C, et al. Postzygotic mosaicism and incontinentia pigmenti in male patients: molecular diagnosis yield. *Br J Dermatol*. 2018; 178(4):e261-2.
4. Landy SJ, Donnai D. Incontinentia pigmenti (Bloch-Sulzberger syndrome). *J Med Genet*. 1993; 30(1):53-9.
5. Fusco F, Paciolla M, Conte MI, Pescatore A, et al. Incontinentia pigmenti: report on data from 2000 to 2013. *Orphanet J Rare Dis*. 2014; 9:93.
6. Gianfaldoni S, Tchernev G, Wollina U, Lotti T. Incontinentia Pigmenti: A Case Report of a Complex Systemic Disease. *Open Access Maced J Med Sci*. 2017; 5(4):501-5.
7. Soltirovska Salamon A, Lichtenbelt K, Cowan FM, Casaer A, et al. Clinical presentation and spectrum of neuroimaging findings in newborn infants with incontinentia pigmenti. *Dev Med Child Neurol*. 2016; 58(10):1076-84.
8. Minić S, Trpinac D, Obradović M. Systematic review of central nervous system anomalies in incontinentia pigmenti. *Orphanet J Rare Dis*. 2013; 8:25.
9. O'Doherty M, McCreery K, Green AJ, Tuwiri I, et al. Incontinentia pigmenti: ophthalmological observation of a series of cases and review of the literature. *Br J Ophthalmol*. 2011; 95(1):11-6.
10. Nguyen JK, Brady-McCreery KM. Laser photocoagulation in preproliferative retinopathy of incontinentia pigmenti. *J AAPOS*. 2001; 5(4):258-9.
11. Batioglu F, Ozmert E. Early Indirect Laser Photocoagulation to induce regression of retinal vascular abnormalities in incontinentia pigmenti. *Acta Ophthalmol*. 2010; 88(2):267-8.

Fragilidad del X y otras entidades asociadas al gen *FMR1*: estudio de 28 familias afectadas

Fragile X syndrome and other entities associated with the FMR1 gene: Study of 28 affected families

Dra. Mariel Ormazábal^a, Dra. Andrea Solari^a, Lic. Lucía Espeche^a, Téc. Tania Castro^a y Lic. Noemí Buzzalino^a

RESUMEN

El síndrome de fragilidad del cromosoma X es la causa de discapacidad intelectual heredable más frecuente. Asociado a trastornos del espectro autista en un tercio de los pacientes, afecta, con mayor prevalencia, a los varones. Se debe a una expansión de trinucleótidos CGG (citosina, guanina, guanina), llamada mutación completa en el locus Xq27.3 del gen *FMR1*, que conduce a la hipermetilación en el promotor del gen y reduce los niveles de expresión de FMRP, una proteína implicada en la maduración y plasticidad sináptica. Una expansión menor de CGG es la causa de insuficiencia ovárica primaria y del síndrome de temblor/ataxia asociado a X frágil, caracterizado por ataxia cerebelosa progresiva, de inicio tardío, y temblor de intención. En el presente estudio de serie de casos, se analiza la segregación de mutaciones del gen *FMR1* en diferentes familias y la variabilidad de expresión clínica que llevó a la consulta genética.

Palabras clave: síndrome del cromosoma X frágil, *FMR1*, discapacidad intelectual, insuficiencia ovárica primaria, síndrome de temblor/ataxia.

ABSTRACT

The fragile X syndrome occurs due to an expansion of CGG trinucleotides, called full mutation, which is found at the Xq27.3 locus of the *FMR1* gene. It is the most common cause of inherited intellectual disability. Associated with autistic spectrum disorders in one third of the patients, it affects males with higher prevalence.

It also leads to hypermethylation of the gene promoter, silencing it and reducing the expression levels of FMRP, a protein involved in synaptic maturation and plasticity. A lower expansion causes primary ovarian failure syndrome as well as tremor and ataxia syndrome characterized by progressive cerebellar ataxia of late onset and intention tremor.

In the present case-control study we analyze the segregation of mutations of the *FMR1* gene in different families and the variability of expression that led to the genetic consultation.

Key words: fragile X syndrome, *FMR1*, intellectual disability, primary ovarian insufficiency, fragile X tremor ataxia syndrome.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2019.e257>

a. Centro Nacional de Genética Médica "Dr. Eduardo E. Castilla", Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Correspondencia:

Dra. Mariel Ormazábal: mariel.ormazabal@yahoo.com.ar

Financiamiento: Ninguno.

Conflicto de intereses: Ninguno que declarar.

Recibido: 29-3-2018

Aceptado: 18-12-2018

Cómo citar: Ormazábal M, Solari A, Espeche L, Castro T, Buzzalino N. Fragilidad del X y otras entidades asociadas al gen *FMR1*: estudio de 28 familias afectadas. Arch Argent Pediatr 2019;117(3):e257-e262.

INTRODUCCIÓN

El síndrome de fragilidad del cromosoma X (SFX) es la causa de discapacidad intelectual (DI) heredable más frecuente, asociado o no a trastornos del espectro autista (TEA). Su incidencia se estima de 1:5000 a 1:7000 varones y 1:11 000 mujeres.^{1,2} En más del 99 % de los casos, la enfermedad es causada por un incremento patológico en el número de repeticiones de trinucleótidos CGG en la región 5' no traducible del gen *FMR1* (Xq27.3). Normalmente, el gen presenta 5-44 repeticiones CGG. Cuando el número de repeticiones supera los 200 tripletes CGG, se produce la inactivación del gen por metilación, que se denomina mutación completa y se asocia con el SFX.

El SFX se presenta en los varones con un fenotipo característico, DI y cerca del 25 % de los casos con TEA.^{3,4} Las características físicas como perímetro cefálico mayor del percentilo 50 o igual, cara alargada, pabellones auriculares prominentes y desplegados se hacen más evidentes con la edad. En las mujeres afectadas con mutación completa, la DI suele ser menos grave y no presentan un fenotipo característico.

Los individuos con síndrome de temblor/ataxia (*fragile X-associated tremor/ataxia syndrome; FXTAS*, por sus siglas en inglés) e insuficiencia ovárica primaria (IOP) poseen un rango de repeticiones de 55 a 200, que se define como premutación. Esta enfermedad puede transmitirse a la descendencia, y, en el caso de las mujeres portadoras, presentan un riesgo del 50 % de tener hijos afectados con SFX.⁵

Colaboradores:

Pablo Barbero, Sandra Rozental y Liliana Dain.

La IOP es causa de menopausia precoz en el 20 % de las mujeres portadoras. El síndrome de *FXTAS*, caracterizado por ataxia cerebelar y temblor de intención progresivo,⁶ es más frecuente en el 40 % de los varones con premutación. Los alelos intermedios o zona gris presentan entre 45 y 54 de repeticiones CGG, con riesgo de expansión para futuras generaciones.

El objetivo de este trabajo es analizar el modo de presentación, la segregación familiar y la correlación genotipo-fenotipo de los pacientes que consultaron en el Centro Nacional de Genética Médica (CeNaGeM) a quienes se les detectaron mutaciones en el gen *FMR1*, comparando los datos hallados con los de la bibliografía internacional.

POBLACIÓN

Se analizaron 28 familias en las que, al menos, un miembro presentaba mutación en el gen *FMR1*. En cada paciente, se evaluó la alteración hallada en el estudio molecular, el motivo de consulta, las características fenotípicas, el sexo y la edad al momento del diagnóstico.

Se incluyeron los casos índice y familiares que consultaron al Departamento de Clínica Médica de este Centro y que resultaron positivos para las mutaciones en *FMR1* y se excluyeron los pacientes de estos grupos familiares que presentaban estudios positivos realizados en otro establecimiento.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se revisaron las historias clínicas de pacientes con diagnóstico de desórdenes relacionados con el gen *FMR1* desde enero de 2011 hasta noviembre de 2015, que consultaron en el CeNaGeM.

El estudio molecular de las repeticiones del gen se realizó, a partir de ácido desoxirribonucleico (ADN) extraído de sangre periférica, mediante las técnicas de reacción en cadena de la polimerasa (*polymerase chain reaction*; PCR, por sus siglas en inglés) y *Southern blot*, según el protocolo establecido en nuestro laboratorio.⁷

Se analizaron los hallazgos fenotípicos con el puntaje de Torrado y col.,⁸ para la sospecha diagnóstica de SFX.

Todos los estudios moleculares, así como los datos presentados en este trabajo, se realizaron con el consentimiento de las familias y la aprobación del Comité de Ética del CeNaGeM, y se mantuvo el anonimato de los pacientes.

RESULTADOS

Se analizaron 28 familias con segregación del gen *FMR1* mutado (*Tabla 1*). La búsqueda de familiares asintomáticos se hizo con el estudio molecular ampliado a partir del caso índice. Se encontraron 55 individuos con resultado patológico, cuyas edades comprendían entre 3 y 74 años.

El motivo principal de consulta fue DI/TEA en el 75 % de los casos, seguido por antecedentes familiares de SFX en 6/28 (el 21,4 %) y, por último, IOP en 2/28 (el 7,1 %). Quince de las 28 familias (el 53,5 %) consultaron por presentar un varón afectado con DI con o sin TEA. Una sola familia consultó por la presencia de una mujer con DI. El resto presentó varios afectados de ambos sexos.

Del total de pacientes, se hallaron 27 con mutación completa (18 varones y 9 mujeres); 24 con premutación (19 mujeres y 3 varones) y 6 (3 varones y 3 mujeres) con número de repeticiones en la zona gris. Cinco pacientes con mutación completa presentaron mosaico de repeticiones y/o de metilación (el 18,5 %).

Clínicamente (*Tabla 2*), del total de los pacientes con mutación completa, el 44,4 % de los varones presentaba TEA (8/18). El 55,5 % de las mujeres (5/9) presentaba DI sin TEA; el resto eran asintomáticas.

Entre los seis pacientes con un alelo en la zona gris, cuatro tenían diagnóstico de DI y TEA. Los dos restantes eran mujeres asintomáticas con descendencia afectada.

El análisis de las características clínicas de los pacientes utilizando el puntaje de Torrado y col., mostró que el 75 % (12/16) presentaban historia familiar de herencia ligada al X, y el 31,2 % (5/16) obtuvieron un puntaje menor de 9 o igual.

Se observó mayor prevalencia de criterios conductuales, entre los que se destacaron DI y retraso del lenguaje, ambos en un 93,7 % de los pacientes. Entre los criterios clínicos, se destacaron talla y perímetro cefálico mayor del percentil 50, en un 87,5 %.

La edad de diagnóstico del SFX en un 39 % de los afectados fue por encima de los 20 años.

El 15,7 % (3/19) de las mujeres premutadas presentaba IOP. La edad de manifestación comprendía de los 25 a los 39 años y una sola presentaba, al momento de la consulta, descendencia afectada.

Se detectó, en una de las familias estudiadas, un individuo con parkinsonismo, pero no pudo realizarse el estudio molecular confirmatorio para el *FXTAS*.

TABLA 1. Grupos familiares estudiados

Familia	sexo	Edad de diagnóstico expresada en años	Motivo de consulta	Número de repeticiones por PCR	Confirmación con Southern Blot	Resultado
1	M	9	PROPÓSITO: DI CON TEA	NO AMPLIFICÓ	SÍ	MUTACIÓN COMPLETA
	F	72	ABUELA DE PROPÓSITO	29/97	SÍ	PREMUTACIÓN
	F	37	DI + MADRE DE PROPÓSITO	30/ NO AMPLIFICÓ	SÍ	MUTACIÓN COMPLETA
	M	40	DI + HERMANO DE PROPÓSITO	NO AMPLIFICÓ	SÍ	MUTACIÓN COMPLETA
2	F	43	PROPÓSITO: IOP	30/102	SÍ	PREMUTACIÓN
	F	68	MADRE DE PROPÓSITO	24/78	SÍ	PREMUTACIÓN
	M	30	DI + HERMANO DE PROPÓSITO	NO AMPLIFICÓ	SÍ	MUTACIÓN COMPLETA
	M	30	DI + HERMANO DE PROPÓSITO	NO AMPLIFICÓ	SÍ	MUTACIÓN COMPLETA
3	F	25	TÍA DE PROPÓSITO	22/117	NO	PREMUTACIÓN
4	M	4	PROPÓSITO: DI CON TEA	NO AMPLIFICÓ	SÍ	MUTACIÓN COMPLETA
	F	30	MADRE DE PROPÓSITO	29/86	NO	PREMUTACIÓN
5	M	8	PROPÓSITO: DI CON TEA	248	SÍ	MUTACIÓN COMPLETA
	F	33	MADRE DE PROPÓSITO	19/75	SÍ	PREMUTACIÓN
6	M	14	PROPÓSITO: DI CON TEA	51	NO	GRIS
7	M	5	PROPÓSITO: DI	NO AMPLIFICÓ	SÍ	MUTACIÓN COMPLETA
	F	NR	MADRE DE PROPÓSITO	41/72	NO	PREMUTACIÓN
8	F	27	PROPÓSITO: DI	41/ NO AMPLIFICÓ	SÍ	MUTACIÓN COMPLETA
	F	14	PROPÓSITO: DI	41/ NO AMPLIFICÓ	SÍ	MUTACIÓN COMPLETA
	F	24	PROPÓSITO: DI	41/ NO AMPLIFICÓ	SÍ	MUTACIÓN COMPLETA
	F	NR	MADRE DE PROPÓSITO	30/ NO AMPLIFICÓ	SÍ	MUTACIÓN COMPLETA
9	F	NR	TÍA DE PROPÓSITO CON SFX	29/90	NO	PREMUTACIÓN
10	F	40	PROPÓSITO: IOP	31/63	NO	PREMUTACIÓN
11	M	5	PROPÓSITO: DI	138	SÍ	MOSAICO AMPLIFICACIÓN CON MUTACIÓN COMPLETA
	F	25	MADRE DE PROPÓSITO	30/100	SÍ	PREMUTACIÓN
12	M	20	PROPÓSITO: DI	118	SÍ	MOSAICO AMPLIFICACIÓN CON MUTACIÓN COMPLETA
	F	41	MADRE DE PROPÓSITO	19/ NO AMPLIFICÓ	SÍ	MUTACIÓN COMPLETA
13	M	3	PROPÓSITO: DI CON TEA	48	SÍ	GRIS
	F	30	MADRE DE PROPÓSITO	30/48	SÍ	GRIS
14	M	4	PROPÓSITO: TEA	NO AMPLIFICÓ	SÍ	MOSAICO AMPLIFICACIÓN CON MUTACIÓN COMPLETA
	F	28	MADRE DE PROPÓSITO	32/102	SÍ	PREMUTACIÓN
	F	14	HERMANA DE PROPÓSITO	30/ NO AMPLIFICÓ	SÍ	MUTACIÓN COMPLETA

15	F	11	PROPÓSITO: DI + TEA	24/49	NO	GRIS
	F	35	MADRE DE PROPÓSITO	39/49	NO	GRIS
16	F	17	DI + HERMANA DE PROPÓSITO	30/ NO AMPLIFICÓ	SÍ	MUTACIÓN COMPLETA
	M	24	PROPÓSITO: DI	NO AMPLIFICÓ	SÍ	MUTACIÓN COMPLETA
17	M	8	PROPÓSITO: DI	NO AMPLIFICÓ	SÍ	MUTACIÓN COMPLETA
	F	25	MADRE DE PROPÓSITO	24/112	NO	PREMUTACIÓN
18	M	6	PROPÓSITO: DI CON TEA	>200	NO	MUTACIÓN COMPLETA
	F	31	MADRE DE PROPÓSITO	30/76	NO	PREMUTACIÓN
	F	51	ABUELA DE PROPÓSITO	29/72	SÍ	PREMUTACIÓN
	F	24	TÍA DE PROPÓSITO	30/74	SÍ	PREMUTACIÓN
	F	27	TÍA DE PROPÓSITO	30/80	SÍ	PREMUTACIÓN
	M	18	TÍO DE PROPÓSITO	76	SÍ	PREMUTACIÓN
19	M	35	DI + TÍO DE PROPÓSITO	NO AMPLIFICÓ	SÍ	MUTACIÓN COMPLETA
	F	35	MADRE DE PROPÓSITO	30/85	NO	PREMUTACIÓN
20	M	5	PROPÓSITO: TEA	NO AMPLIFICÓ	SÍ	MUTACIÓN COMPLETA
	F	30	MADRE DE PROPÓSITO	29/83	SÍ	PREMUTACIÓN
21	F	49	TÍO DE PROPÓSITO	30/110	SÍ	PREMUTACIÓN
22	F	32	HIJA DE PROPÓSITO (MADRE PREMUTADA)	29/103	SÍ	MOSAICO AMPLIFICACIÓN CON MUTACIÓN COMPLETA
23	M	74	PADRE DE PROPÓSITO (HIJAS CON PREMUTACIÓN)	60	NO	PREMUTACIÓN
24	M	6	PROPÓSITO: DI	NO AMPLIFICÓ	SÍ	MUTACIÓN COMPLETA
25	M	NR	PROPÓSITO: TEA	51	SÍ	GRIS
26	M	37	TÍO DE PROPÓSITO CON SFX	74	SÍ	PREMUTACIÓN
27	M	13	PROPÓSITO: DI	NO AMPLIFICÓ	SÍ	MUTACIÓN COMPLETA
28	M	3	PROPÓSITO: DI	190	SÍ	MOSAICO AMPLIFICACIÓN CON MUTACIÓN COMPLETA

M: masculino; F: femenino; DI: discapacidad intelectual; TEA: trastornos del espectro autista; NR: no registrado.

PCR: reacción en cadena de la polimerasa; IOP: insuficiencia ovárica primaria; SFX: síndrome de fragilidad del cromosoma X.

DISCUSIÓN

En la bibliografía, se describe que un 25-35 % de los varones y un 4-6 % de las mujeres con SFX presentan TEA.^{3,9} Nuestros resultados muestran un 44,4 % de los varones con mutación completa y características de TEA, y ninguna de las mujeres.

Existen varios reportes sobre la DI en las mujeres con mutación completa, que concuerdan con que el 50 % de las mujeres presenta problemas intelectuales (coeficiente intelectual –CI–: < 85).^{10,11} En nuestro estudio, se observa un porcentaje mayor de mujeres afectadas con mutación completa: el 62,5 % de ellas tenía diagnóstico de DI, y la edad al momento del diagnóstico era

mayor con respecto a los varones.

En la literatura, se reporta entre un 12 % y un 41 % de mosaicismo (premutación y mutación completa) en los varones con SFX,¹² que concuerda con lo hallado en nuestro trabajo (el 18,5 %).

Cuatro de los seis pacientes con resultado en la zona gris tenían diagnóstico de DI y TEA. Si bien está pendiente descartar en ellos otras causas genéticas, existen trabajos que asocian los alelos intermedios con estas patologías.^{13,14} Aunque todavía se requieren más estudios para aclarar si existe una correlación clínica asociada a estos alelos.

En la bibliografía, se reporta que alrededor del

20 % de las mujeres con premutación desarrollan IOP.¹⁵ Los resultados del presente estudio revelan una cifra algo menor (el 15,7 %), aunque hay que tener en cuenta que la muestra es pequeña.

En nuestro trabajo, no se han evidenciado pacientes con diagnóstico certero de *FXTAS*. Esto podría deberse a la dificultad de diagnóstico clínico, a la falta de disponibilidad de estos pacientes para realizar estudios y a fallas en la derivación oportuna al Servicio de Genética.

Si bien la limitación de nuestro estudio está dada por un número escaso de familias, su fortaleza consiste en que, al ser nuestro centro público referencial para la atención de pacientes pediátricos y adultos, la población estudiada fue heterogénea en el motivo de consulta. Esto último permitió caracterizar mejor las diversas manifestaciones del gen.

CONCLUSIÓN

De los datos obtenidos en estos grupos familiares, se ha observado la variabilidad de expresión de las mutaciones del gen *FMR1* dentro

de un mismo grupo familiar: DI, TEA, IOP e individuos asintomáticos.

Varios de nuestros pacientes solo presentaban DI asociada a TEA y/o una historia familiar de DI ligada al X dominante, lo que permitió sospechar la etiología y confirmar el diagnóstico. Si bien las características fenotípicas clásicas de los pacientes con SFX orientan al diagnóstico, este no debería ser el único método de inclusión para confirmarlo por estudios moleculares.

Por la variabilidad de trastornos asociados a las mutaciones en el gen *FMR1*, la sospecha surge a través del interrogatorio de antecedentes de TEA, IOP y temblor/ataxia en las familias que consultan por un niño con DI. Todos estos diagnósticos son indicaciones para el estudio molecular. Teniendo en cuenta que el SFX sigue siendo la causa más frecuente de DI heredable, la consulta con un genetista y un diagnóstico temprano permiten una terapia adecuada y el asesoramiento familiar correcto, que incluiría la toma de decisiones reproductivas oportunas. ■

TABLA 2. Características fenotípicas de los pacientes con mutación completa *FMR1*

Paciente	Sexo	Edad en años	DI	TEA	Per. cef. en Pc ≥ 50	Cara alargada	Pabellones auriculares desplegados/grandes
1	M	3	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ
2	M	4	SÍ	SÍ	NO	NO	SÍ
3	M	4	SÍ	SÍ	SÍ	NO	SÍ
4	M	5	SÍ	NO	SÍ	SÍ	SÍ
5	M	5	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ
6	M	5	SÍ	NO	SÍ	NO	SÍ
7	M	6	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ
8	M	6	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ
9	M	8	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ
10	M	8	SÍ	NO	SÍ	SÍ	SÍ
11	M	9	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ
12	M	13	SÍ	NO	NO	NO	NO
13	M	20	SÍ	NO	SÍ	SÍ	NO
14	M	24	SÍ	NO	SÍ	SÍ	NO
15	M	30	SÍ	NO	SÍ	NO	NO
16	M	30	SÍ	NO	SÍ	SÍ	SÍ
17	M	35	SÍ	NO	SÍ	SÍ	SÍ
18	M	40	SÍ	NO	SÍ	SÍ	SÍ
19	F	14	SÍ	NO	SÍ	SÍ	SÍ
20	F	14	NO	NO	NO	NO	NO
21	F	17	SÍ	NO	SÍ	SÍ	NO
22	F	24	SÍ	NO	SÍ	SÍ	SÍ
23	F	27	SÍ	NO	SÍ	SÍ	SÍ
24	F	32	NO	NO	NO	NO	NO
25	F	37	SÍ	NO	SÍ	NO	NO
26	F	41	NO	NO	NO	NO	NO
27	F	48	NO	NO	NO	NO	NO

M: masculino; F: femenino; DI: discapacidad intelectual; TEA: trastornos del espectro autista; Per. cef: perímetro cefálico.

REFERENCIAS

1. Tassone F. Newborn screening for fragile X syndrome. *JAMA Neurol.* 2014; 71(3):355-9.
2. Hunter J, Rivero-Arias O, Angelov A, Kim E, et al. Epidemiology of fragile X syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Am J Med Genet A.* 2014; 164A(7): 1648-58.
3. Hatton DD, Sideris J, Skinner M, Mankowski J, et al. Autistic behavior in children with fragile X syndrome: prevalence, stability, and the impact of FMRP. *Am J Med Genet A.* 2006; 140A(17):1804-13.
4. Jacquemont S, Leehey MA, Hagerman RJ, Beckett LA, Hagerman PJ. Size bias of fragile X premutation alleles in late-onset movement disorders. *J Med Genet.* 2006; 43(10):804-9.
5. Biancalana V, Glaeser D, McQuaid S, Steinbach P. EMQN best practice guidelines for the molecular genetic testing and reporting of fragile X syndrome and other fragile X-associated disorders. *Eur J Hum Genet.* 2015; 23(4):417-25.
6. Tassone F, Hagerman P, Hagerman RJ. Fragile X Premutation. *J Neurodev Disord.* 2014; 6(1):22.
7. Espeche LD, Chiauuzzi V, Ferder I, Arrar M, et al. Distribution of FMR1 and FMR2 Repeats in Argentinean Patients with Primary Ovarian Insufficiency. *Genes (Basel).* 2017; 8(8):E194.
8. Torrado MDV, Chertkoff L, Herrera J, Bin L, et al. Validación de un puntaje clínico para la detección del síndrome de sitio frágil del X. *Arch Argent Pediatr.* 1996; 94(3):145-54.
9. Hall SS, Lightbody AA, Hirt M, Rezvani A, Reiss AL. Autism in fragile X syndrome: A category mistake? *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2010; 49(9):921-33.
10. Stembalska A, Łaczmańska I, Gil J, Pesz KA. Fragile x syndrome in females-a familial case report and review of the literature. *Dev Period Med.* 2016; 20(2):99-104.
11. Del Hoyo Soriano L, Thurman AJ, Harvey DJ, Ted Brown W, Abbeduto L. Genetic and maternal predictors of cognitive and behavioral trajectories in females with fragile X syndrome. *J Neurodev Disord.* 2018; 10(1):22.
12. Gonçalves T, Dos Santos J, Gonçalves A, Tassone F, et al. Finding FMR1 mosaicism in Fragile X syndrome. *Expert Rev Mol Diagn.* 2016; 16(4):501-7.
13. Loesch D, Hagerman R. Unstable mutations in the FMR1 gene and the phenotypes. *Adv Exp Med Biol.* 2012; 769:78-114.
14. Liu Y, Winarni TI, Zhang L, Tassone F, Hagerman RJ. Fragile X-associated tremor/ataxia syndrome (FXTAS) in grey zone carriers. *Clin Genet.* 2013; 84(1):74-7.
15. Peprah E. Understanding decreased fertility in women carriers of the FMR1 premutation: a possible mechanism for Fragile X-Associated Primary Ovarian Insufficiency (FXPOI). *Reprod Health.* 2014; 11:67.

Acidosis tubular renal distal hereditaria, diagnóstico en hermanos. A propósito de 2 casos pediátricos

Distal hereditary renal tubular acidosis, diagnosis in siblings. About 2 pediatric cases

Dra. Ana M. Silva^a, Dr. José Méndez^a, Dr. Juan J. Piantanida^b, Dr. Gabriel Hernández^a y Dr. Federico Bois^c

RESUMEN

La acidosis tubular renal distal es el tipo más frecuente de acidosis tubular renal en pediatría y puede ser hereditario. Se debe a una incapacidad del riñón para excretar iones de hidrógeno, en ausencia de deterioro de la función renal, y ocurre con acidosis metabólica hiperclorémica con brecha aniónica (*anion gap*) normal.

Los síntomas pueden ser retraso del crecimiento, vómitos, estreñimiento, falta de apetito, polidipsia y poliuria, nefrocalcinosis, debilidad y hasta parálisis muscular por la hipokalemia. A menudo, se acompaña de deterioro auditivo neurosensorial.

Corregir la acidosis puede tener una variedad de beneficios, como restaurar el crecimiento normal, disminuir la hipokalemia, estabilizar o evitar la nefrocalcinosis y disminuir el riesgo de osteopenia. El diagnóstico oportuno y el tratamiento adecuado de los pacientes hacen que permanezcan asintomáticos y sean capaces de llevar una buena calidad de vida.

Se presentan los casos de dos hermanos afectados por acidosis tubular renal distal, su proceso diagnóstico, tratamiento y seguimiento actual.

Palabras clave: acidosis tubular renal, acidosis tubular distal hereditaria, nefrocalcinosis, retraso del desarrollo.

ABSTRACT

Distal renal tubular acidosis is the most common type of renal tubular acidosis in pediatrics and can be hereditary. It is due to an inability in the kidney to excrete hydrogen ion (H⁺), in the absence of deterioration of renal function, and it is accompanied by hyperchloremic metabolic acidosis with normal anion gap. The symptoms can be growth retardation, vomiting, constipation, lack of appetite, polydipsia and polyuria, nephrocalcinosis, weakness and even muscle paralysis due to hypokalemia. It is often accompanied by sensorineural hearing impairment.

Correcting acidosis can have a variety of benefits such as restoring normal growth, decreasing hypokalemia, stabilizing or preventing nephrocalcinosis and decreasing the risk of osteopenia. Timely diagnosis and adequate treatment of patients make them remain asymptomatic and able to lead a good quality of life.

We present the cases of two siblings affected by distal renal tubular acidosis, its diagnostic process, treatment and current follow-up.

Key words: acidosis, renal tubular-hereditary distal tubular acidosis, nephrocalcinosis, growth retardation.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2019.e263>

Cómo citar: Silva AM, Méndez J, Piantanida JJ, Hernández G, Bois F. Acidosis tubular renal distal hereditaria, diagnóstico en hermanos. A propósito de 2 casos pediátricos. *Arch Argent Pediatr* 2019;117(3):e263-e269.

INTRODUCCIÓN

La acidosis tubular renal (ATR) es una patología renal poco frecuente en pediatría. Se debe a un daño en la habilidad del riñón para reabsorber el bicarbonato (HCO₃⁻) filtrado o excretar hidrógeno (H⁺) y amonio en las células intercaladas alfa de la nefrona distal.¹ Se caracteriza por acidosis metabólica hiperclorémica.

La ATR distal (ATRD) o tipo 1 puede clasificarse según etiología hereditaria o adquirida secundaria a medicación nefrotóxica (anfotericina B, ifosfamida, litio), trastornos autoinmunes y uropatía obstructiva.²

Las formas congénitas de ATRD se clasifican en tipo I a: autosómica dominante; tipo 1 b: autosómica recesiva; y tipo 1 c: sin pérdida auditiva. Se presentan dos casos clínicos de ATRD en hermanos atendidos en el Hospital Alemán de Buenos Aires.

CASO CLÍNICO 1

Niña de 5 años que debutó con ATRD en la etapa neonatal. Nació por cesárea, por monitoreo patológico a las 40 semanas de edad gestacional, con peso de 3700 g (2580-3930 g). No requirió internación en Neonatología y se dio el alta conjunta a las 48 horas de vida. Madre de

- a. Departamento de Pediatría, Hospital Alemán de Buenos Aires.
- b. Departamento de Nefrología Pediátrica, Hospital Alemán de Buenos Aires.
- c. Unidad de Terapia Intermedia Pediátrica, Hospital de Niños Dr. Ricardo Gutiérrez, Buenos Aires.

Correspondencia:

Dra. Ana M. Silva: ana_maria_silva@live.com

Financiamiento: Ninguno.

Conflicto de intereses: Ninguno que declarar.

Recibido: 4-6-2018

Aceptado: 10-1-2019

FIGURA 1. Seguimiento ecográfico renal y de las vías urinarias. Caso 1



En la figura, se observa el seguimiento ecográfico de la paciente a diferentes edades; en la columna izquierda, las imágenes corresponden al riñón derecho y, en la columna derecha, al riñón izquierdo.

A) 7 meses: imagen compatible con nefrocalcinosis bilateral. B) 15 meses: ambos riñones son de forma y tamaño normales, con adecuado espesor parenquimatoso, sin signos de ectasia excretora. Aumento de la ecogenicidad a nivel medular compatible con nefrocalcinosis. C) 2 años y 6 meses: marcado aumento de la ecogenicidad piramidal y peripiramidal compatible con nefrocalcinosis. Imágenes puntiformes ecogénicas caliciales (microlitiasis). Dilataciones quísticas a nivel parapiélico izquierdo en el tercio inferior de 7 mm y, en el tercio medio, de 6,5 mm y, en el tercio superior, de 14 mm del riñón derecho. D) 3 años y 6 meses: nefrocalcinosis, microlitiasis caliciales, dilataciones quísticas a nivel parapiélico izquierdo en el tercio inferior de 11 mm y, en el tercio medio, de 9,2 mm y, en el tercio superior, de 5 mm del riñón derecho, sin signos de hidronefrosis.

25 años, gesta 1, para 0, cesárea 0, de padres no consanguíneos, con embarazo controlado. Sin historia genética familiar. Dos muestras de la pesquisa neonatal obligatoria fueron informadas con tripsina inmunorreactiva elevada; el test del sudor fue negativo, las otoemisiones acústicas y la oftalmoscopia fueron normales.

Se internó a los 25 días de vida en un hospital provincial por presentar succión agotable, tendencia al sueño, hipotonía y mal progreso de peso. Permaneció internada por 10 días y recibió antibioticoterapia contra sepsis. Se registró acidosis metabólica hiperclorémica con pH: 7,14; HCO_3^- : 12 mEq/L; *anion gap* normal; pH urinario: 8; ácido láctico normal; amonio levemente aumentado; función renal normal y ecografía renal con imágenes ecogénicas en pirámides medulares correspondientes a nefrocalcinosis bilateral.

Se diagnosticó ATRD e inició el tratamiento con bicarbonato de sodio a razón de 3 mEq/kg/día y citrato de potasio a razón de 10 mEq/día, zinc, vitaminas A, D, C, hierro y ácido fólico. Sin embargo, tuvo mala adherencia al tratamiento y, a los 3 meses de vida, presentó un paro respiratorio secundario a hipokalemia grave, en el que requirió 5 días de asistencia respiratoria mecánica (ARM).

Debido a la evolución tórpida, se trasladó al Hospital Alemán a los 5 meses de vida. En ese momento, la paciente no lograba el sostén cefálico y tenía retraso de las pautas madurativas para su edad. Recibió un abordaje interdisciplinario; las pesquisas oftalmológica y audiológica, fueron normales.

A los 6 meses, persistía con hipotonía, sin sostén cefálico, hiperlaxitud extrema y baja talla. Presentaba cortisol y proteína transportadora de IGF1 normales; paratohormona: 85,1 pg/ml (15,0-65,0); prolactina: 69,5 ng/ml (4,8-23,3). Se solicitó el análisis por secuenciación de los genes *ATP6V0A4*, *ATP6V1B1* y *SLC4A1*; sin embargo, la madre no realizó el estudio.

La niña caminó a los 27 meses y logró hablar a los 30 meses. En el seguimiento ecográfico renal, asoció imágenes compatibles con microlitiasis y dilataciones quísticas en la región parapiélica izquierda de 7 mm y 6 mm, que progresaron hasta 11 mm y 9,2 mm, respectivamente, y de 14 mm en el riñón derecho, que se redujo a 5 mm en 1 año (Figura 1).

Los niveles de paratohormona y hormonas tiroideas eran normales a los 3 años. Las radiografías de huesos largos mostraron

osteoporosis moderada y ensanchamiento de metafisis en los miembros inferiores.

A los 4 años, tenía proteinuria normal, índice proteinuria/creatininuria normal. Inició el jardín con trastornos en el habla, que fue mejorando progresivamente junto con las otras áreas del desarrollo (cognitiva, social y emocional) gracias a la terapia interdisciplinaria.

Actualmente, la paciente tiene 5 años y se mantiene con regular progreso pondoestatural (z: -1,5) relacionado con múltiples interurrencias metabólicas (Figura 2) e infecciosas y retraso ponderal secundario a su patología de base.

CASO CLÍNICO 2

Niño de 11 días de vida que se internó por mal progreso de peso. Nació de 39 semanas de edad gestacional, con peso de 3720 g (2440-3810 g), grupo materno A+, grupo del niño 0+ y prueba de Coombs negativa. Alta conjunta a las 48 horas de vida. Tenía una hermana con antecedente de ATRD.

Los padres, alertados por el antecedente de la hermana, consultaron en el Servicio de Urgencias de nuestro Centro por la disminución de la actitud alimentaria, vómitos y debilidad generalizada. Al momento del examen físico, tenía un peso de 3251 g (descenso del 12,6 % del peso de nacimiento), tinte icterico mucocutáneo generalizado, mucosas semihúmedas, fontanela normotensa, y se encontraba vigil, reactivo, con franca hipotonía.

Laboratorio de ingreso con acidosis metabólica hiperclorémica; *anion gap* normal; hipokalemia; pH urinario: 7,5; glucosuria negativa. Hemograma y función renal normal; sodio, calcio, fósforo y magnesio normales; bilirrubina total: 10,9 mg/dl; directa: 0,9 mg/dl; transaminasas normales. Electrocardiograma con ligeros trastornos de repolarización en la cara lateral, atribuibles al desequilibrio del medio interno, sin arritmias, intervalo QTc normal y ecografía renal normal.

Fue evaluado por Nefrología con diagnóstico de ATRD e inició el tratamiento con cloruro de potasio a razón de 2,5 mEq/kg/día. Se realizaron las pesquisas oftalmológica y auditiva, que fueron normales. Inició la alimentación con leche de fórmula de 170 ml/kg/día por sonda nasogástrica (SNG) y leche materna. A las 72 h, logró el control metabólico con HCO_3^- : 20,9 mEq/L; potasio (K): 3,7 mEq/L; mejoría clínica y peso de 3505 g; aumentó 85 g/día, por lo que se dio el egreso hospitalario.

Entre el mes y los dos meses de vida, se realizaron ajustes en la dosis de cloruro de potasio en función de los valores del medio interno (Figura 3). Dosajes de renina: 5,20 ng/ml/h (0,0-3,3); y aldosterona: 60,6 ng/dl (2,52-39,20).

A los 5 meses, presentó, en la ecografía, múltiples imágenes puntiformes hiperecogénicas de distribución difusa en las pirámides renales y mínima ectasia piélica en el riñón izquierdo (Figura 4); por tanto, Nefrología realizó el cambio de terapia a citrato de potasio a razón de 3 mEq/kg/día.

Actualmente, el paciente tiene 6 meses, mantiene un adecuado control metabólico, sin alteraciones auditivas, buen progreso pondoestatural (z: +1,5) y del desarrollo.

DISCUSIÓN

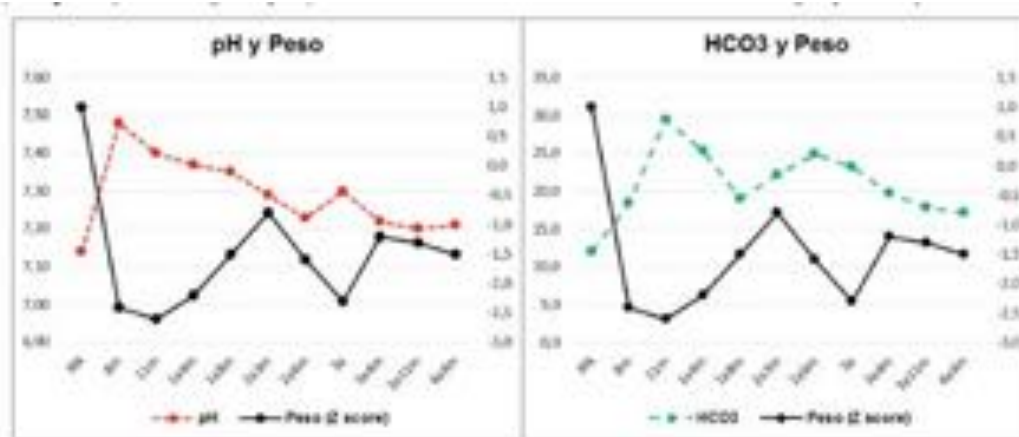
En nuestro país, se desconoce la incidencia de la ATR. En México, la prevalencia es de 35 casos por cada 10 000 expedientes en el Instituto Nacional de Pediatría.³ Exceptuando la enfermedad poliquística, las enfermedades renales hereditarias son poco frecuentes, con

FIGURA 2. Correlación del progreso ponderal con alteraciones del medio interno. Caso 1

A) Alteraciones del medio interno								
EAB	pH	pCO ₂	pO ₂	EB	HCO ₃	Na	K	Cl
RN	7,14	37	26	-13	12	135	2,5	110
8 m.	7,48	24,5	93,9	-3,0	18,4	134	3,9	110
11 m.	7,40	46,9	37,4	4,2	29,4	138	2,8	104
1 a. 4 m.	7,37	42,7	44,7	0,4	25,3	147	3,7	110
1 a. 8 m.	7,35	33,9	97,9	-5,1	19,0	148	2,0	114
2 a. 3 m.	7,29	46,9	31,3	-4,5	22,2	140	2,3	101
2 a. 6 m.	7,23	60,3	41	-3,7	24,9	144	4,2	103
3 a.	7,30	48,4	24,0	-3,5	23,3	143	2,5	98
3a. 4 m.	7,22	49,2	26,4	-8,2	19,7	141	3,2	105
3 a. 11 m.	7,20	44,3	35,3	-9,4	17,8	143	2,9	109
4 a. 4 m.	7,21	43,3	30,4	-10,4	17,1	141	2,7	102

EAB: estado ácido base; pCO₂: presión parcial de dióxido de carbono; pO₂: presión parcial de oxígeno; EB: exceso de base; HCO₃⁻: bicarbonato; Na: sodio; K: potasio; Cl: cloro; RN: recién nacido.

B) Progreso ponderal (puntaje Z) relacionado con alteraciones del medio interno (pH y HCO₃⁻)



HCO₃⁻: bicarbonato; RN: recién nacido.

A) Se describen cronológicamente las alteraciones del medio interno desde el nacimiento hasta los 4 años y 4 meses de edad. Nótese como interurrencias al año y 8 meses de vida con cuadro de sepsis con foco respiratorio, que requirió internación en la UCI; a los 2 años y 3 meses, internación por deshidratación secundaria a vómitos, y a los 3 años y 11 meses, internación por deshidratación secundaria a gastroenteritis aguda.

B) Se ilustra la correlación entre el peso (puntaje Z) a través del tiempo con las alteraciones del medio interno (acidosis y alcalosis). La niña ha registrado períodos de ganancia y descenso ponderal a lo largo de su vida, curva de color negro, debido al difícil control metabólico de su enfermedad, que se evidencia en las curvas de color rojo y verde, correspondientes al pH y HCO₃⁻, respectivamente.

incidencia < 5:10 000. La ATR hereditaria es aún más infrecuente. Existen casos de ATRD hereditaria en adultos de México⁴ y de España,⁵ pero no hay publicaciones en pediatría.

Reportes aislados en Argentina comprenden a una niña de 13 años con ATRD, retardo pondoestatural, nefrocalcinosis y síndrome

de Sjögren,⁶ a una niña de 9 años con ATRD, hematuria reiterada y retraso del crecimiento,⁷ a un neonato de 12 días con ATR tipo IV o pseudohipoaldosteronismo⁸ y a un niño con diagnóstico de ATRD y urolitiasis a los 8 años.⁹

La nefrona distal, en los niños, excreta, diariamente, 1-3 mmol/kg de H⁺: 1 mmol/kg del

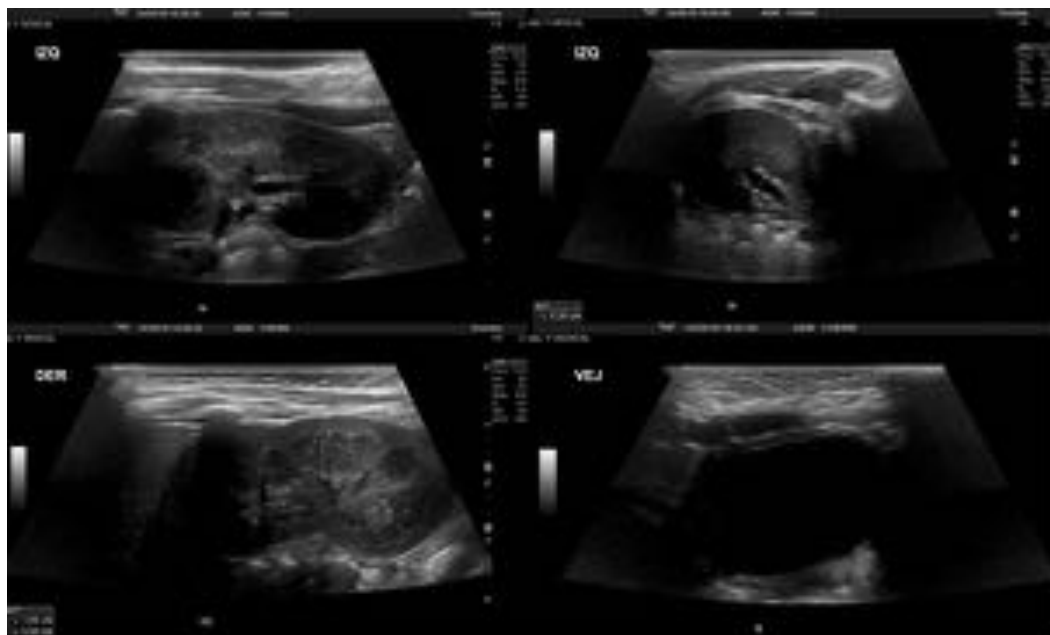
FIGURA 3. Alteraciones del medio interno. Caso 2

EAB	pH	pCO ₂	pO ₂	EB	HCO ₃	Na	K	Cl
11 ddv	7,21	47,8	24,6	-9,2	18,7	139	2,6	105
12 ddv	-	-	-	-	-	135	-	103
13 ddv	7,27	45,8	33,7	-5,9	20,9	137	3,7	103
118 ddv	7,23	64,7	25,8	-0,5	27,5	139	4,9	100
1 m. 22 d.	7,29	61,1	28,8	0,9	29,1	141	5,7	100
1 m. 25 d.	7,22	47,4	26,4	-8,2	19,2	141	4,6	104
2 m.	7,25	41,7	35,8	-7,7	18,5	137	3,0	109
3 m.	7,31	53,0	24,2	-0,6	26,5	142	2,8	100
5 m.	7,29	43,7	29,5	-5,5	20,9	140	4,0	102

EAB: estado ácido base; pCO₂: presión parcial de dióxido de carbono; pO₂: presión parcial de oxígeno; EB: exceso de base; HCO₃⁻: bicarbonato; Na: sodio; K: potasio; Cl: cloro; ddv: días de vida.

Alteraciones del medio interno. Se describen cronológicamente las alteraciones del medio interno desde el momento de la internación hasta los 5 meses de edad. Nótese que, al mes y 22 días de vida, presentó alcalosis metabólica con hiperkalemia y se disminuyó el potasio oral. A los 2 meses, reapareció la acidosis e hipokalemia, lo que requirió aumentar el suplemento de cloruro de potasio.

FIGURA 4. Ecografía renal y de las vías urinarias (5 meses de vida). Caso 2



Ambos riñones son de forma y tamaño normal, con relación parenquimosinusal conservada. Se observan múltiples imágenes puntiformes hiperecogénicas de distribución difusa en las pirámides renales, en probable relación con la enfermedad de base. No se observan imágenes compatibles con litiasis. El riñón izquierdo presenta mínima ectasia piélica con diámetro anteroposterior de la pelvis de 3,6 mm. El riñón derecho no presenta signos de dilatación pielocalicial. Diámetro longitudinal del riñón derecho de 58 mm. Diámetro longitudinal del riñón izquierdo de 57 mm. Vejiga: de paredes finas sin proyecciones endoluminales, uniones vesicoureterales libres, uréteres distales de calibre normal.

metabolismo de la dieta y 1-2 mmol/kg a partir de la hidroxapatita del hueso en crecimiento. En presencia de acidosis metabólica crónica, luego del agotamiento de los *buffers* extracelulares, los huesos amortiguan el exceso de ácido acumulado. La hidroxapatita puede disolverse para neutralizar el exceso de ácido, lo que produce reabsorción ósea, hipercalcemia, nefrocalcinosis, nefrolitiasis y raquitismo.

En los pacientes con ATRD y acidosis, la reabsorción de citrato en el túbulo contorneado proximal está incrementada como un mecanismo para conservar equivalentes de bases, con la consecuente disminución de su excreción en la orina (hipocitraturia). Esto conlleva mayor formación de cálculos de fosfato de calcio. El tratamiento de la acidosis aumenta los niveles de citrato urinario, que actúa inhibiendo la cristalización de sales de calcio.¹⁰

La hipokalemia es atribuida a concentraciones elevadas de aldosterona en presencia de disfunción tubular proximal leve e hipovolemia.¹¹ La corrección de la acidosis reduce las pérdidas urinarias inadecuadas de potasio y mejora la hipokalemia.¹² En los niños, se administra bicarbonato de sodio (NaHCO_3) a razón de 4-8 mEq/kg/día¹³ y citrato de potasio.

La ATRD puede ser hereditaria. La forma autosómica dominante está causada por mutaciones en el intercambiador aniónico (AE1) de la membrana basolateral en las células alfa intercaladas del conducto colector.⁶ Estos pacientes presentan síntomas en la adolescencia y no exhiben defectos de audición.

La forma autosómica recesiva afecta los genes de la bomba de protones hidrógeno-ATPasa (*ATP6V0A4* y *ATP6V1B1*) en la membrana apical de la célula alfa intercalada del conducto colector. Los pacientes afectados presentan síntomas en los primeros meses de vida, acompañados de deterioro auditivo neurosensorial.¹⁴ Esto condujo al descubrimiento de la ubicación de la bomba de protones en el oído interno.

Clínicamente, consiste en el retraso del crecimiento, más frecuente, síntomas gastrointestinales, polidipsia y poliuria, nefrocalcinosis, litiasis renal, debilidad y hasta parálisis muscular por hipokalemia. En caso de presentar antecedente familiar positivo, debe controlarse el posible deterioro auditivo neurosensorial.

Se debe evaluar la función renal y tubular, pruebas de estímulo, ecografía renal, audiometría, examen oftalmológico y estudios genéticos.

Por un lado, en la presentación del caso 1, se pueden identificar las complicaciones relacionadas con el estado de acidosis y descontrol metabólico. Debido al mal seguimiento durante sus primeros meses de vida, presentó retraso del desarrollo, osteopenia, nefrocalcinosis, múltiples internaciones, algunas en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) y una de ellas por paro respiratorio.

Por otro lado, el caso 2 tuvo mejor evolución, no ha desarrollado alteraciones auditivas ni retraso pondoestatural o del desarrollo. Sin embargo, en la última ecografía, presentó litiasis renal, que requirió el ajuste de la medicación. Actualmente, la familia tiene amplio conocimiento de la patología y ha logrado la adherencia exitosa al plan de tratamiento y seguimiento de estos hermanos.

Se debe hacer el diagnóstico diferencial con otras tubulopatías, como el síndrome de Fanconi, que produce hipofosfatemia, acidosis, glucosuria, hipocalcemia, raquitismo e insuficiencia renal; el síndrome de Bartter, que produce hipokalemia, alcalosis metabólica e hipotensión; y el síndrome de Gitelman, con alcalosis metabólica hipokalémica, hipocalciuria e hipomagnesemia.

Reconocer los síntomas de esta enfermedad tempranamente permite corregir la acidosis y restaurar el crecimiento normal,¹⁵ disminuir la hipokalemia, evitar la nefrocalcinosis y disminuir el riesgo de osteoporosis. Así, los pacientes pueden estar asintomáticos y llevar una buena calidad de vida. ■

REFERENCIAS

- Escobar L, Mejía N, Gil H, Santos F. La acidosis tubular renal distal: una enfermedad hereditaria en la que no se pueden eliminar los hidrogeniones. *Nefrología* 2013;33(3):289-96.
- Velásquez Jones L. Acidosis tubular renal. *Bol Med Hosp Infant Mex*. 2012;69(6):502-8.
- García de la Puente S. Acidosis tubular renal. *Act Pediatr Mex*. 2006;27(5):268-78.
- López Hernández MA. Acidosis tubular renal distal primaria familiar: comunicación de dos casos y revisión de la literatura. *Med Int Mex*. 2002;18(5):263-7.
- López Hidalgo R, Polo Moyano A, Manjón Rodríguez M, Cerezo Morales S. Acidosis tubular renal distal con sordera neurosensorial. Evolución clínica tras 30 años de seguimiento. *Nefrología (Madr)*. 2009;29(5):499-500.
- Rahman RC, Ruscasso J, Spizzirri F, Cobeñas C, et al. Acidosis tubular renal tipo 1 como manifestación inicial de un síndrome de Sjögren. *Arch Arg Pediatr*. 1997;95(1):49-53.
- Márquez J. ATR distal en paciente litiasica pediátrica con hematuria reiterada: utilidad de estandarización de protocolo para tubulopatías. Presentado en el XVII Congreso Argentino de Nefrología, del 14 al 17 de septiembre de 2011. Córdoba: Sociedad Argentina de Nefrología; 2011.

8. Ramírez A, Salim R, Saurit M, Maita H. Colapso vascular y trastornos hidroelectrolíticos en periodo neonatal. Presentado en el 7.º Congreso Argentino de Nefrología Pediátrica, del 25 al 27 de abril de 2018. Buenos Aires: Sociedad Argentina de Pediatría; 2018:26.
9. Del Valle EE, Mesias N. Acidosis tubular renal y litiasis renal. *Rev Nefrol Dial Traspl.* 2017;37(3):183-5.
10. Emmett M, Palmer BF. Treatment of distal (type 1) and proximal (type 2) renal tubular acidosis. *UpToDate.* 2018;1-14. [Consulta: 11 de enero de 2019]. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/treatment-of-distal-type-1-and-proximal-type-2-renal-tubular-acidosis>.
11. Muto S, Asano Y, Okazaki H, Kano S. Renal potassium wasting in distal renal tubular acidosis: role of aldosterone. *Intern Med.* 1992;31(8):1047-51.
12. Domrongkitchaiporn S, Pongskul C, Sirikulchayanonta V, Stitchantrakul W, et al. Bone histology and bone mineral density after correction of acidosis in distal renal tubular acidosis. *Kidney Int.* 2002;62(6):2160-6.
13. Rodríguez Soriano J. Renal tubular acidosis: the clinical entity. *J Am Soc Nephrol.* 2002;13(8):2160-70.
14. Batlle D, Haque SK. Genetic causes and mechanisms of distal renal tubular acidosis. *Nephrol Dial Transplant.* 2012;27(10):3691-704.
15. McSherry E. Renal tubular acidosis in childhood. *Kidney Int.* 1981;20(6):799-809.

Artritis como debut de enfermedad inflamatoria intestinal en pediatría

Arthritis as clinical presentation of inflammatory bowel disease in children

Dra. Inés Féliz Moliner^a, Dra. Ruth García Romero^a, Dr. Ignacio Ros Arnal^a, Dr. Marcos Clavero Adell^a, Dr. Eduardo Ubalde Sainz^a y Dra. Marta Medrano San Ildelfonso^a

RESUMEN

La incidencia de enfermedad inflamatoria intestinal en la edad pediátrica se ha incrementado mundialmente en las últimas décadas. La forma de presentación puede ser diversa y, hasta en un 6-35 %, las manifestaciones extraintestinales pueden ser el debut; la artritis periférica es la más frecuente de estas. Una presentación atípica implica un retraso diagnóstico y, asociado a que el fenotipo de enfermedad inflamatoria intestinal es más grave en los niños, conlleva un incremento de las complicaciones intestinales y secuelas asociadas. Se presentan dos casos clínicos de enfermedad de Crohn cuya clínica inicial fue la claudicación de la marcha por una artritis periférica y una entesitis, respectivamente.

Palabras clave: enfermedades inflamatorias intestinales, artritis periférica, entesitis, enfermedad de Crohn.

ABSTRACT

Inflammatory bowel disease in children has increased worldwide during the last decades. Clinical presentations are diverse and extraintestinal manifestations are the presenting sign in 6-35 % of patients, the most common of them being peripheral arthritis. An atypical clinical presentation results in diagnosis delay and, added to the greater seriousness of inflammatory bowel disease phenotypes in children, it entails more intestinal complications and sequelae. We describe two cases of inflammatory bowel disease with an initial symptom of lameness due to peripheral arthritis and enthesitis, respectively.

Key words: inflammatory bowel disease, peripheral arthritis, enthesitis, Crohn's disease.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2019.e270>

Cómo citar: Féliz Moliner I, García Romero R, Ros Arnal I, Clavero Adell M, et al. Artritis como debut de enfermedad inflamatoria intestinal en pediatría. Arch Argent Pediatr 2019;117(3):e270-e273.

INTRODUCCIÓN

La incidencia de la enfermedad inflamatoria intestinal (EII) en la edad pediátrica se ha incrementado mundialmente en las últimas décadas.¹ A pesar de que no hay estimaciones exactas, el registro español SPIRIT (siglas de *Spanish Pediatric IBD Restrospective study of Incidence Trends*) observó que la incidencia de la EII se había incrementado del 0,97 al 2,8/100 000 en el período de 1996-2009, y era mayor el aumento de incidencia en la enfermedad de Crohn (EC).²

La forma de presentación es variada y puede iniciarse con clínica digestiva, síntomas inespecíficos (como pérdida de peso, retraso del crecimiento y anemia) o con manifestaciones extraintestinales, sobre todo en la EC.^{1,3}

Las manifestaciones extraintestinales son diversas: afectación músculo-esquelética (artritis, espondilitis, sacroileítis, entesitis, dactilitis, osteopenia, osteoporosis), ocular (uveítis y epiescleritis), cutánea (eritema nodoso, pioderma gangrenoso), hepatobiliar (colangitis esclerosante primaria, hepatitis autoinmune) o hematológica (anemia, enfermedad tromboembólica).³

Dentro de estas, la más frecuente es la artritis periférica y se caracteriza por su escasa correlación con el haplotipo HLA-B27 y por presentar factor reumatoide negativo. En la afectación axial, sin embargo, el HLA-B27 es positivo en el 60 % de los casos.^{4,5}

Se exponen dos casos de EII cuya forma de presentación y razón de ingreso fue la claudicación de la marcha, causada, en un caso, por entesitis y, en otro, por artritis periférica.

CASOS CLÍNICOS

Caso clínico 1

Se trata de un paciente varón de 9 años que ingresó por presentar cojera de 3 semanas de evolución, con dolor en los muslos, en los gemelos de ambas extremidades y en el pie derecho, asociado a diarrea y vómitos desde el inicio. Había estado ingresado en otro centro hospitalario hacía cuatro años por un cuadro similar sin llegar

a. Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza, España.

Correspondencia:
Dra. Inés Féliz Moliner: inesfelez@gmail.com

Financiamiento: Ninguno.

Conflicto de intereses: Ninguno que declarar.

Recibido: 8-7-2018

Aceptado: 20-12-2018

a un diagnóstico claro. Desde entonces, había presentado tres episodios similares (artralgias y diarrea) tratados con pauta corta de corticoides orales por su pediatra. En la exploración, se destacó fenotipo delgado (-1,5 desvíos estándar –DE–), aftas orales y dificultad en la deambulación con signos inflamatorios del tendón de Aquiles derecho. Dada la clínica articular, se realizó una gammagrafía ósea, en la que se visualizó un aumento del *pool* vascular en la región supramaleolar del pie derecho, y una ecografía articular, en la que se observó un engrosamiento e hiperecogenicidad de la región preaquílea derecha. El estudio de autoinmunidad resultó negativo. Ante la clínica digestiva asociada, se realizó una analítica y se observó anemia (hemoglobina: 9,5 g/dl) y elevación de reactantes de fase aguda (proteína C reactiva –PCR–: 14,40 mg/dl; velocidad de sedimentación glomerular –VSG–: 77 mm/h); una ecografía abdominal, en la que se observó el engrosamiento parietal de todo el colon, y una endoscopia digestiva (Figura 1), en la que se visualizaron úlceras en el esófago y úlceras profundas parcheadas con pseudopólipos en el colon, hallazgos compatibles con EC de larga evolución.

Caso clínico 2

Se trata de una paciente mujer de 6 años que ingresó por la claudicación de la marcha de dos semanas de evolución. Asociaba pérdida de peso desde hacía dos meses sin clínica digestiva. En la exploración física, se destacó dolor ante la movilización y la palpación del tobillo y del tarso del pie derecho con signos inflamatorios. Se realizó una gammagrafía ósea, en la que se visualizó una lesión vascularizada en el tarso derecho, y un estudio de autoinmunidad, que fue negativo. Dos semanas después, ingresó por presentar un empeoramiento de la clínica articular y diarrea sanguinolenta. En la analítica, se destacó anemia (hemoglobina: 9 g/dl) y elevación de reactantes de fase aguda (PCR: 16,42 mg/dl; VSG: 68 mm/hora). Se realizó una ecografía abdominal, en la que se identificó un engrosamiento mural del colon ascendente y transverso, y una endoscopia digestiva (Figura 2), en la que se observaron lesiones aftosas en el duodeno, el íleon distal y el colon compatibles con EC.

Ambos casos presentaron clínica músculo-esquelética (entesitis y artritis periférica), asociada a EC de difícil control, que precisó el tratamiento con medicación anti factor de necrosis tumoral

FIGURA 1. Úlceras profundas parcheadas, con pseudopólipos, con áreas interlesionales indemnes en el colon



(*anti-tumor necrosis factor; anti-TNF*, por sus siglas en inglés) (adalimumab), que consiguió una mejoría progresiva de la clínica, tanto digestiva como articular.

DISCUSIÓN

El retraso diagnóstico de la EII es frecuente en los niños, debido, principalmente, a una presentación atípica en el 21 % de los casos. Las manifestaciones extraintestinales como clínica inicial se dan en el 6-35 % de los pacientes.⁶ El estudio de Kwon et al. observó un retraso diagnóstico de 3,4 meses en los niños con EC.⁷ En el primero de nuestros casos, el retraso diagnóstico fue de cuatro años.

Dentro de las manifestaciones extraintestinales, la afectación articular es la más frecuente, tanto en los niños como en los adultos, con una incidencia del 16-33 %.^{4,8} Esta puede presentarse con afectación periférica en forma de artritis (el 7-16 %), entesitis (el 5-10 %), dactilitis (el 2-4 %) o artralgiás (el 8-30 %), o con afectación axial como espondilitis (el 1-10 %), sacroileítis (el 2-32 %) o dolor inflamatorio (el 5-30 %).^{4,5}

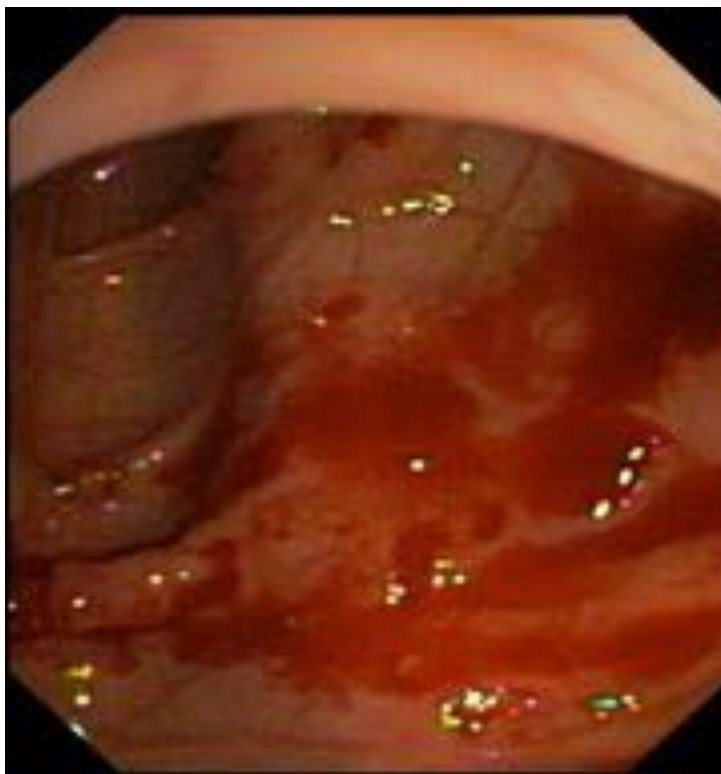
El momento de presentación de la artritis periférica es variable, aunque suele ocurrir tras

el diagnóstico de la EII. Según los resultados de distintos estudios, solo el 15-18 % de estas se presentan antes del diagnóstico. En cambio, el inicio de la afectación axial suele ser independiente y, con frecuencia, precede la EII.⁹

La artritis periférica es la artropatía más frecuente y se puede diferenciar en dos tipos según los criterios definidos por Orchard et al.¹⁰ El tipo 1 u oligoarticular asimétrico suele tratarse de episodios que afectan a menos de cinco articulaciones y coincide con exacerbaciones de la EII. Además, asocia frecuentemente otras manifestaciones extraintestinales. El tipo 2 o poliarticular suele ocasionar episodios de meses o años de duración que involucran cinco o más articulaciones y tienen una evolución independiente de la EII. Este segundo tipo no se asocia con manifestaciones extraintestinales, salvo la uveítis. Ambos tipos de artritis periférica se caracterizan por ser no erosivos ni deformantes, aunque un 10 % de los pacientes desarrollan erosiones.

El paciente del primer caso presentó una entesitis del tendón de Aquiles. Esta y la fascitis plantar son las dos presentaciones clínicas más frecuentes de la entesitis.⁵ La paciente del

FIGURA 2. Lesiones aftosas e hiperémicas dispersas, que alternan con zonas de mucosa normal en el colon



segundo caso debutó con oligoartritis asimétrica de los miembros inferiores, con afectación del tobillo y del tarso izquierdos, con respuesta incompleta al adalimumab. Preciso infiltración local y la intensificación del tratamiento, y se añadió metotrexato al adalimumab.

El curso de la EC con inicio en la infancia es más agresivo que el fenotipo de la edad adulta y presenta, con mayor frecuencia, complicaciones y secuelas a largo plazo. En más de un tercio de los niños con EII, se producen complicaciones intestinales en un período menor de diez años desde el diagnóstico.¹¹ Una de las principales secuelas es el retraso del crecimiento, que ocurre en el 40 % de los pacientes pediátricos con EC, así como deficiencias nutricionales. Además, los niños afectados presentan peor calidad de vida y mayor prevalencia de ansiedad o depresión en comparación con los niños afectados de otras enfermedades crónicas.³ En cuanto a la mortalidad y a la incidencia de cáncer, no hay resultados claros, pero parece que el riesgo relativo de ambos se encuentra incrementado en estos pacientes.¹¹ Por estas razones, una alta sospecha clínica es esencial para un diagnóstico y tratamiento precoces, dado que puede mejorar la evolución y el pronóstico de esta enfermedad. ■

REFERENCIAS

1. Oliveira SB, Monteiro IM. Diagnosis and management of inflammatory bowel disease in children. *BMJ*. 2017; 357:j2083.
2. Martín-de-Carpi J, Rodríguez A, Ramos E, Jiménez S, et al. The complete picture of changing pediatric inflammatory bowel disease incidence in Spain in 25 years (1985-2009): the EXPERIENCE registry. *J Crohns Colitis*. 2014; 8(8):763-9.
3. Rosen MJ, Dhawan A, Saeed SA. Inflammatory Bowel Disease in Children and Adolescents. *JAMA Pediatr*. 2015; 169(11):1053-60.
4. Brakenhoff LK, van der Heijde DM, Hommes DW, Huizinga TWJ, Fidder HH. The joint-gut axis in inflammatory bowel diseases. *J Crohns Colitis*. 2010; 4(3):257-68.
5. Salvarani C, Fries W. Clinical features and epidemiology of spondyloarthritides associated with inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol*. 2009; 15(20):2449-55.
6. Yu YR, Rodriguez JR. Clinical presentation of Crohn's, ulcerative colitis, and indeterminate colitis: Symptoms, extraintestinal manifestations, and disease phenotypes. *Semin Pediatr Surg*. 2017; 26(6):349-55.
7. Kwon YH, Kim YJ. Pre-diagnostic Clinical Presentations and Medical History Prior to the Diagnosis of Inflammatory Bowel Disease in Children. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr*. 2013; 16(3):178-84.
8. Cardile S, Romano C. Current issues in pediatric inflammatory bowel disease-associated arthropathies. *World J Gastroenterol*. 2014; 20(1):45-52.
9. Paredes JM, Barrachina MM, Román J, Moreno-Osset E. Patología articular en la enfermedad inflamatoria intestinal. *Gastroenterol Hepatol*. 2005; 28(4):240-9.
10. Orchard TR, Wordsworth BP, Jewell DP. Peripheral arthropathies in inflammatory bowel disease: their articular distribution and natural history. *Gut*. 1998; 42(3):387-91.
11. Duricova D, Fumery M, Annese V, Lakatos PL, et al. The natural history of Crohn's disease in children: a review of population-based studies. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2017; 29(2):125-34.

Síndrome de Ehlers-Danlos cifoescoliotico-*FKBP14* en una paciente adolescente: primer reporte de caso colombiano

FKBP14 kyphoscoliotic Ehlers-Danlos Syndrome in adolescent patient: the first Colombian report

Dr. Felipe Ruiz-Botero^a, Dra. Diana Ramírez-Montañón^a y Dr. Harry Pachajoa.^{a,b}

RESUMEN

El síndrome de Ehlers-Danlos es un conjunto de trastornos hereditarios del tejido conectivo, clínica y genéticamente heterogéneos, caracterizados por hiperextensibilidad cutánea, pobre cicatrización, hipermovilidad articular y friabilidad tisular. Desde 1997, se han reportado variantes poco frecuentes del síndrome, entre las cuales se incluye el de tipo cifoescoliotico, causado por mutaciones en el gen *PLOD1*, caracterizado por hipotonía muscular grave al nacer, cifoescoliosis grave progresiva, osteopenia, ojos frágiles y fragilidad vascular. También ha sido descrita una rara variante recesiva que compromete el gen *FKBP14*, con hallazgos clínicos adicionales, que incluyen retardo del desarrollo psicomotor, miopatía, hipoacusia y una proporción normal de lisil-piridinolina a hidroxilisil-piridinolina en la orina. Se presenta el primer caso de una paciente colombiana con una mutación *FKBP14* c.362dupC, caracterizada por hipotonía generalizada, retardo en el desarrollo de los hitos motores gruesos, hipoacusia, cifoescoliosis progresiva temprana, hipermovilidad articular y deformidades en los pies.

Palabras clave: síndrome de Ehlers-Danlos, curvaturas de la columna vertebral, patología molecular.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2019.e274>

Texto completo en inglés:

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2019.eng.e274>

Cómo citar: Ruiz-Botero F, Ramírez-Montañón D, Pachajoa H. Síndrome de Ehlers-Danlos cifoescoliotico-*FKBP14* en una paciente adolescente: primer reporte de caso colombiano. *Arch Argent Pediatr* 2019;117(3):e274-e278.

INTRODUCCIÓN

El síndrome de Ehlers-Danlos (*Ehlers-Danlos syndrome*; EDS, por sus siglas en inglés) es un grupo de trastornos hereditarios del tejido conectivo, clínica y genéticamente heterogéneos, caracterizados por hiperextensibilidad cutánea, pobre cicatrización de heridas, hipermovilidad articular y friabilidad de los tejidos.¹⁻³ Seis subtipos de EDS son reconocidos en la nosología de Villefranche;¹ sin embargo, desde 1997, un nuevo espectro de variantes infrecuentes del EDS ha sido descrito.^{2,4}

Entre estos subtipos de EDS, se incluye el tipo cifoescoliotico (MIM #225400), previamente conocido como EDS VIA, caracterizado por hipotonía muscular grave al nacer, hipermovilidad articular, luxaciones, cifoescoliosis grave progresiva, hiperelasticidad cutánea, hábito marfanoide, osteopenia, ojos frágiles asociados con la ruptura del globo ocular y, ocasionalmente, fragilidad vascular.¹ Esta variante de EDS es causada por la deficiencia de procolágeno-lisina 2-oxa-glutarato 5-dioxigenasa 1 (*PLOD1*), producida por una mutación en homocigosis o heterocigosis compuesta de los alelos *PLOD1*.⁵

En 2012, se reportaron seis individuos afectados con una rara variante recesiva de EDS, cuyas características clínicas, adicionalmente, incluían retardo del desarrollo psicomotor, miopatía (confirmada por resonancia magnética nuclear –RMN–, histología y microscopía electrónica), hipoacusia (predominantemente, neurosensorial) y una proporción normal de lisil-piridinolina a hidroxilisil-piridinolina en la orina.⁶ Se identificó una mutación homocigota que producía un desplazamiento traslacional del marco de lectura y un codón de parada prematuro en el gen *FKBP14*.⁶ Este subtipo de EDS, actualmente, es nombrado EDS cifoescoliotico-*FKBP14* (MIM #614557) por la nosología internacional de EDS de 2017.^{6,7}

El presente trabajo reporta el primer caso de una paciente colombiana con diagnóstico

a. Universidad Icesi, Facultad de Ciencias de la Salud, Centro de Investigaciones en Anomalías Congénitas y Enfermedades Raras (CIACER).

b. Departamento de Pediatría, Fundación Valle del Lili, Cali, Colombia.

Correspondencia:

Dr. Felipe Ruiz Botero: Fruiz@icesi.edu.co

Financiamiento: Ninguno.

Conflicto de intereses: Ninguno que declarar.

Recibido: 18-7-2018

Aceptado: 6-12-2018

molecular de EDS cifoescoliotico-*FKBP14*, en la que se utilizan técnicas de secuenciación de siguiente generación y se evidencia una mutación homocigota en el gen *FKBP14*: c.362dupC (p.glu122Argfs*7), previamente descrita en la literatura.

REPORTE DE CASO

Se reporta el caso de una joven de 17 años de ascendencia mixta, originaria del suroeste colombiano. La paciente era producto de la primera gesta de primos consanguíneos en primer grado. Ambos padres informaron que no había antecedentes médicos significativos. Durante el embarazo, la madre presentó preeclampsia grave, por lo que se le realizó una cesárea a las 34 semanas de gestación. Al nacer, la paciente presentó un peso de 1900 g (percentil 29) y talla de 42 cm (percentil 23). Durante el examen físico del recién nacido, se evidenció hipotonía generalizada, luxación congénita de cadera bilateral y perforación gástrica neonatal (complicación conocida de la EDS), que requirió el manejo en la Unidad de Cuidados Intensivos durante dos meses con intubación orotraqueal durante el primer mes de vida.

Las evaluaciones adicionales durante este período revelaron dificultad para la alimentación, hernia hiatal y reflujo gastroesofágico (hallazgos asociados a su patología de base). Posteriormente, durante la infancia temprana, se identificó retardo en el desarrollo psicomotor y presentó la

sedestación completa a los 2 años de edad, gateo a los 3 años y deambulación independiente a los 5 años. Debido a la inestabilidad de la cadera y del tobillo, la paciente requirió el uso de férulas ortopédicas en los miembros inferiores hasta los 5 años de edad. La cifoscoliosis progresiva fue percibida a los 2 años de edad y requirió una operación quirúrgica a los 10 y a los 15 años.

Otros hallazgos incluyeron pectum excavatum y luxación del tobillo, que fueron tratados quirúrgicamente a los 15 años e hipoacusia moderada izquierda neurosensorial, diagnosticada a los 16 años de edad.

La paciente asistió a la consulta externa de Genética Médica a los 15 años de edad. Durante la evaluación, se evidenció peso de 39,2 kg (< percentil 1), altura de 1,36 m (< percentil 1), hipotonía muscular generalizada, marcha miopática, hipoplasia del tercio medio facial, escleras azules, filtro largo, micrognatia y escoliosis grave progresiva (*Figura 2*). Adicionalmente, se identificó hiper movilidad articular grave de los hombros, de los dedos de la mano, de la muñeca, del tobillo y de los dedos de los pies, con una clasificación, según la Escala de Beighton, de 9/9,⁸ pectus excavatum, xerosis generalizada, piel arrugada en las plantas y en las palmas (*Figura 3*), aparición de hematomas con facilidad, presencia de múltiples comedones aislados y cicatrización hipertrófica, particularmente, en el tronco, debido a operaciones quirúrgicas previas (*Figura 4*).

FIGURA 1. Reconstrucción 3D de la tomografía axial computarizada de columna tóraco-lumbar

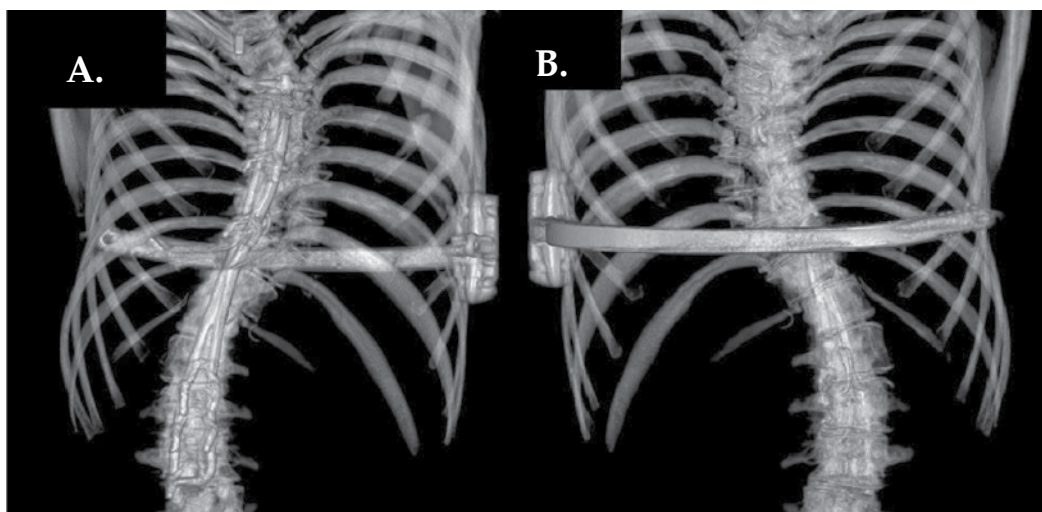


Imagen de escoliosis dorsal derecha con curva compensatoria lumbar izquierda. Se observa material de osteosíntesis con varillas de fijación de T5 a L3 y material de osteosíntesis a nivel esternal para corrección de pectum excavatum (Técnica de Nuss).

A. Vista posterior. B. Vista anterior.

Los estudios complementarios incluyeron ecocardiograma transtorácico, tamizaje visual, angiografía por resonancia magnética y tomografía axial computarizada cerebral y paranasal, con resultados dentro de los parámetros de normalidad. La espirometría reveló un patrón restrictivo de enfermedad pulmonar. Se realizó panel molecular de siguiente generación para el EDS, que evidenció una variante patogénica en homocigosis para el gen *FKBP14*, correspondiente a la inserción de un

residuo de citosina dentro de una repetición de nucleótido 5C en el exón 3(c.362dup), con el consecuente cambio traslacional del marco de lectura y un codón prematuro de parada.

Los padres recibieron asesoramiento genético, mientras que, con la paciente, se decidió realizar un seguimiento preventivo de complicaciones asociadas al EDS, entre lo que se incluyó la evaluación rutinaria para la detección de hernia inguinal, la interconsulta con el Servicio de Oftalmología para el manejo y el diagnóstico temprano de glaucoma y/o desprendimiento de

FIGURA 2. Radiografía de columna total anteroposterior

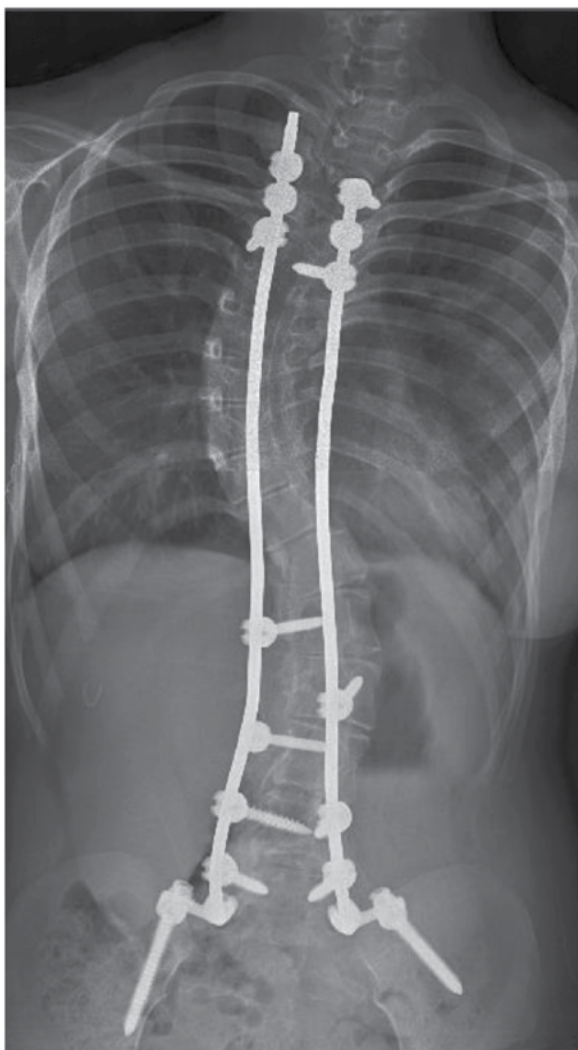


Imagen tomada después de la corrección quirúrgica de la escoliosis. Nótese la curva escoliótica cervicodorsal con convexidad izquierda. Cambios posquirúrgicos con material de osteogénesis tipo barra y tornillos transpediculares en los cuerpos vertebrales T2, T3 y T4 en el segmento superior y en el segmento inferior de L1 a L5 y alas del sacro

FIGURA 3. Nótese la piel arrugada y dermatoglifos en los cruces, en las palmas



FIGURA 4. Dorso de la paciente con múltiples comedones aislados y cicatrización hipertrófica debido a operaciones quirúrgicas previas



retina, y el seguimiento por parte de Neumología del patrón restrictivo pulmonar en la paciente con operación quirúrgica de su cifoscoliosis. No se realizó una ecocardiografía durante el último control por presentar un estudio previo normal. Adicionalmente, la paciente continuaba el monitoreo por parte del Servicio de Cirugía Ortopédica.

DISCUSIÓN

Se presenta el caso de una paciente colombiana con EDS cifoescoliotico. Este subtipo ha sido, generalmente, asociado con mutaciones en homocigosis del gen *PLOD1*, que codifica la enzima lisil hidroxilasa; sin embargo, desde su primera descripción en 2012,⁶ algunos casos con mutaciones en homocigosis o heterocigotos compuestos en el gen *FKBP14* han sido reportados en la literatura para esta forma de EDS.⁹⁻¹³

Aldeeri y col., en 2014, publicaron el caso de un niño de 3 años de edad con un fenotipo leve y una nueva mutación homocigota del sitio de *splicing* en *FKBP14*. Debido a la presencia de tejido redundante umbilical (ombbligo cutáneo) en el paciente, ellos propusieron este signo como un potencial hallazgo clínico temprano para el diagnóstico de esta enfermedad.⁹ Murray y col., durante el mismo año, reportaron el caso de un hombre de 42 años de origen norteamericano, nacido de padres no consanguíneos, con un fenotipo que incluía cifoscoliosis grave, enfermedad pulmonar restrictiva, baja talla, hipoacusia leve, reducción de la masa muscular y hallazgos vasculares, como disección de la arteria celíaca a los 41 años y oclusión completa de la arteria mesentérica superior con flujo compensatorio mediante una mesentérica inferior agrandada y tortuosa.¹⁰

Dordoni y col., en 2016, describieron el caso de un niño italiano de 8 años de edad con una mutación heterocigota compuesta para una mutación recurrente y otra nueva en *FKBP14*, con un fenotipo similar al descrito en pacientes anteriores. Este presentaba un pseudoaneurisma en la arteria hipogástrica que se rompió a los 6 años de edad, que fue tratado mediante procedimiento endovascular.¹¹ En 2017, Bursztein y col. caracterizaron el fenotipo cutáneo de una paciente adolescente con presencia de múltiples comedones aislados y pseudotumores moluscoses. Los pseudotumores han sido descritos como un hallazgo distintivo de los pacientes con EDS clásico, pero han sido, rara vez, reportados en otras variantes.¹² Últimamente,

se publicaron 17 casos adicionales de 15 familias no relacionadas, con EDS cifoescoliotico, que representó la cohorte más grande de EDS cifoescoliotico-*FKBP14*.¹³

Recientemente, los criterios para EDS cifoescoliotico causados por variantes patogénicas en *PLOD1* o *FKBP14* han sido revisados. En la actualidad, los criterios mayores incluyen lo siguiente: (I) hipotonía congénita; (II) cifoescoliosis congénita o de aparición temprana (progresiva o no progresiva); (III) hipermovilidad articular generalizada con dislocaciones/subluxaciones. La hiperextensibilidad cutánea y la ruptura/aneurisma de una arteria de mediano calibre se incluyen dentro de los criterios menores.⁷ Una revisión de las complicaciones vasculares, en los tipos no vasculares de EDS, halló que las disecciones arteriales eran las más frecuentes en EDS cifoescoliotico-*FKBP14*.¹⁴

En el presente reporte, nuestra paciente cumplió los tres criterios principales para EDS cifoescoliotico. Hasta el momento, no se evidenciaron complicaciones vasculares; sin embargo, debido a varios reportes en la literatura, se cree que el tamizaje para anomalías vasculares, adicional a la dilatación de la raíz aórtica, se encuentra justificado. A pesar de que esta enfermedad se encuentra clasificada dentro de los tipos no vasculares de EDS, el riesgo de presentar aneurismas o disección arterial apoya un enfoque de vigilancia vascular hasta que una mejor caracterización del fenotipo vascular de EDS cifoescoliotico-*FKBP14* indique lo contrario.

La mutación *FKBP14* c.362dupC ha sido previamente reportada en la literatura, en pacientes de descendencia italiana, francesa, inglesa, alemana y turca.^{6,10} Este caso contribuye a la posibilidad de que la mutación recurrente c.362dupC involucre pequeñas inserciones o deleciones en regiones homopolímeras, debido al deslizamiento de ácido desoxirribonucleico (ADN) (*slippage*), como fue previamente descrito.¹⁰ Una investigación adicional y la detallada descripción fenotípica y molecular de nuevos casos permitirán una mejor comprensión de los mecanismos subyacentes y la patogénesis mediante la cual ocurren las mutaciones en este gen. ■

REFERENCIAS

1. Beighton P, De Paepe A, Steinmann B, Tsipouras P, et al. Ehlers-Danlos syndromes: Revised nosology, Villefranche, 1997. *Am J Med Genet.* 1997; 77(1):31-7.

2. Bowen JM, Sobey GJ, Burrows NP, Colombi M, et al. Ehlers–Danlos syndrome, classical type. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2017; 175(1):27-39.
3. Brady AF, Demirdas S, Fournel-Gigleux S, Ghali N, et al. The Ehlers–Danlos syndromes, rare types. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2017; 175(1):70-115.
4. Colombi M, Dordoni C, Chiarelli N, Ritelli M. Differential diagnosis and diagnostic flow chart of joint hypermobility syndrome/Ehlers–Danlos syndrome hypermobility type compared to other heritable connective tissue disorders. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2015; 169C(1):6-22.
5. Rohrbach M, Vandersteen A, Yis U, Serdaroglu G, et al. Phenotypic variability of the kyphoscoliotic type of Ehlers–Danlos syndrome (EDS VIA): Clinical, molecular, and biochemical delineation. *Orphanet J Rare Dis*. 2011; 6:46.
6. Baumann M, Giunta C, Krabichler B, Rüschemdorf F, et al. Mutations in *FKBP14* cause a variant of Ehlers–Danlos syndrome with progressive kyphoscoliosis, myopathy, and hearing loss. *Am J Hum Genet*. 2012; 90(2):201-16.
7. Malfait F, Francomano C, Byers P, Belmont J, et al. The 2017 international classification of the Ehlers–Danlos syndromes. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2017; 175(1):8-26.
8. Beighton P, Solomon L, Soskolne CL. Articular mobility in an African population. *Ann Rheum Dis*. 1973; 32(5):413-8.
9. Aldeeri AA, Alazami AM, Hijazi H, Alzahrani F, et al. Excessively redundant umbilical skin as a potential early clinical feature of Morquio Syndrome and *FKBP14*-related Ehlers–Danlos syndrome. *Clin Genet*. 2014; 86(5):469-72.
10. Murray ML, Yang M, Fauth C, Byers PH. *FKBP14*-related Ehlers–Danlos syndrome: expansion of the phenotype to include vascular complications. *Am J Hum Genet A*. 2014; 164A(7):1750-5.
11. Dordoni C, Ciaccio C, Venturini M, Calzavara-Pinton P, et al. Further delineation of *FKBP14*-related Ehlers–Danlos syndrome: A patient with early vascular complications and non-progressive kyphoscoliosis, and literature review. *Am J Med Genet A*. 2016; 170(8):2031-8.
12. Bursztejn AC, Baumann M, Lipsker D. Ehlers–Danlos syndrome related to *FKBP14* mutations: detailed cutaneous phenotype. *Clin Exp Dermatol*. 2017; 42(1):64-7.
13. Giunta C, Baumann M, Fauth C, Lindert U, et al. A cohort of 17 patients with kyphoscoliotic Ehlers–Danlos syndrome caused by biallelic mutations in *FKBP14*: expansion of the clinical and mutational spectrum and description of the natural history. *Genet Med*. 2017; 20(1):42-54.
14. D'hondt S, Van Damme T, Malfait F. Vascular phenotypes in nonvascular subtypes of the Ehlers–Danlos syndrome: a systematic review. *Genet Med*. 2018; 20(6):562-73.

***FKBP14* kyphoscoliotic Ehlers Danlos syndrome in adolescent patient: the first Colombian report**

Felipe Ruiz-Botero^a, MD; Diana Ramirez-Montaña^a, MD and Harry Pachajoa^{a,b}, MD, PhD.

ABSTRACT

Ehlers-Danlos syndrome (EDS) is a group of clinically and genetically heterogeneous inherited connective tissue disorders, characterized by skin hyperextensibility, poor wound healing, joint hypermobility and tissue friability. Since 1997 a new spectrum of novel rare EDS-variants has been described, among which is included the EDS kyphoscoliotic type, characterized by severe muscular hypotonia at birth, severe progressive kyphoscoliosis, osteopenia, fragile eyeballs and vascular fragility. This EDS variant is caused by mutations in the *PLOD1* gene; however, a rare recessive variant that compromises the *FKBP14* gene has been reported, with additional clinical findings that includes gross motor developmental delay, myopathy, hearing impairment and a normal ratio of lysyl pyridinoline to hydroxylysyl pyridinoline in urine. We report the first Colombian patient with a *FKBP14* c.362dupC mutation, with clinical features that include generalized hypotonia, delayed gross motor milestones, hearing loss, early-onset progressive kyphoscoliosis, joint hypermobility and foot deformities.

Key words: Ehlers Danlos syndrome, spinal curvature, molecular pathology.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2019.eng.e274>

To cite: Ruiz-Botero F, Ramirez-Montaña D, Pachajoa H. *FKBP14* kyphoscoliotic Ehlers Danlos syndrome in adolescent patient: the first Colombian report. *Arch Argent Pediatr* 2019;117(3):e274-e278.

INTRODUCTION

Ehlers-Danlos syndrome (EDS) is a group of clinically and genetically heterogeneous inherited connective tissue disorders, characterized by skin hyperextensibility, poor wound healing, joint hypermobility and tissue friability.¹⁻³ Six EDS subtypes are recognized in the Villefranche nosology;¹ however, since 1997 a new spectrum of novel rare EDS-variants have been described.^{2,4}

Among these subtypes of EDS is the kyphoscoliotic type (MIM #225400), previously known as EDS VIA, which is characterized by severe muscular hypotonia at birth, joint hypermobility, luxations, severe progressive kyphoscoliosis, severe skin hyperelasticity, marfanoid habitus, osteopenia, fragile eyeballs associated with ocular globe rupture and occasionally vascular fragility.¹ This EDS variant is caused by deficiencies of collagen-modifying enzyme procollagen-lysine 2-oxoglutarate 5-dioxygenase 1 (*PLOD1*), produced by a homozygous or compound heterozygous mutation of *PLOD1* alleles.⁵

In 2012, six affected individuals with a rare recessive variant of kyphoscoliotic EDS whose clinical characteristics additionally included gross motor developmental delays; myopathy (confirmed by muscle MRI, histology and electron microscopy); hearing impairment (predominantly sensorineural), and a normal ratio of lysyl pyridinoline to hydroxylysyl pyridinoline in urine were reported.⁶ A homozygous frameshift mutation was identified as the causative factor. This mutation produces a translational frameshift and a premature stop codon in *FKBP14*.⁶ This subtype of EDS is currently called *FKBP14*-kyphoscoliotic EDS (MIM #614557) by the 2017 International Nosology of EDS.^{6,7}

The present work reports the first case of a Colombian patient with molecular diagnosis of *FKBP14*-kyphoscoliotic EDS, utilizing next generation sequencing techniques which revealed a previously reported homozygous mutation in *FKBP14* gene: c.362dupC (p.glu122Argfs*7).

a Universidad Icesi, Facultad de Ciencias de la Salud, Centro de Investigaciones en Anomalías Congénitas y Enfermedades Raras (CIACER). Cali, Colombia.

b. Departamento de Pediatría, Fundación Valle del Lili, Cali, Colombia.

E-mail address:

Felipe Ruiz Botero, M.D.: Fruiz@icesi.edu.co

Funding: None.

Conflict of interest: None.

Received: 7-18-2018

Accepted: 12-6-2018

CASE REPORT

We report the case of a 17-year-old girl of mixed race ancestry, originally from the southwest of Colombia. The patient was the product of the first pregnancy of consanguineous first grade cousins. Both parents reported no significant past medical history. During pregnancy, her mother experienced severe preeclampsia, and underwent a caesarean section at 34 weeks of gestation. At birth, the patient's weight was of 1900 gr (29th percentile) and 42 cm of height (23rd percentile). During the newborn physical assessment, generalized hypotonia, congenital bilateral hip dislocation and a neonatal gastric perforation were noted; which required management in the intensive care unit for two months. Orotracheal intubation was required during the first month of life.

Further assessment during this period revealed feeding difficulties, hiatal hernia and symptoms of gastroesophageal reflux (findings associated with her underlying pathology). Later, during early childhood, the patient exhibited delayed psychomotor development, sitting at 2 years of age, crawling at 3 years and ambulating at 5 years. Due to hip and ankle instability she required the use of leg braces until 5 years of age. Progressive kyphoscoliosis was noticed at 2 years of age, requiring surgical interventions at ages 10 and 15. Other findings included pectum excavatum and ankle luxation which were treated at age 15 (*see Figure 1*) and moderate left-sided sensorineural hearing loss, diagnosed at age 16.

Our patient underwent initial outpatient genetic consultation at 15 years of age. During the physical assessment it was evidenced: weight of 39.2 kg (<1st percentile), height of 1.36 m (<1st percentile), generalized muscle hypotonia, myopathic gait, mid-facial hypoplasia, light blue sclera, long philtrum, micrognathia and progressive severe scoliosis (*see Figure 2*). Additional findings included severe shoulder, finger, wrist, ankle and toe joint hypermobility according to Beighton score (9/9);⁸ pectus excavatum, general xerosis, wrinkled skin on her palms and soles (*see Figure 3*), easy bruising, multiple isolated comedones and hypertrophic scarring, particularly on her back due to previous surgical interventions (*see Figure 4*).

Complementary studies included transthoracic echocardiogram, visual screening, cerebral magnetic resonance angiography and cerebral and paranasal computed tomography, all of which were within normal parameters. Spirometry revealed a restrictive lung disease pattern. Next-generation sequencing panel for Ehlers-Danlos syndrome reported a homozygous pathogenic variation of the *FKBP14* gene, presenting an insertion of one cytosine residue within a 5C-nucleotide repeat in exon 3 (c.362dup). This produced a translational frameshift and a premature stop codon.

Parents received genetic counseling, while preventive follow-up for complications associated with the EDS syndrome was decided to be performed with the patient, among which are

FIGURE 1. 3D computed tomography reconstruction of thoracolumbar vertebrae

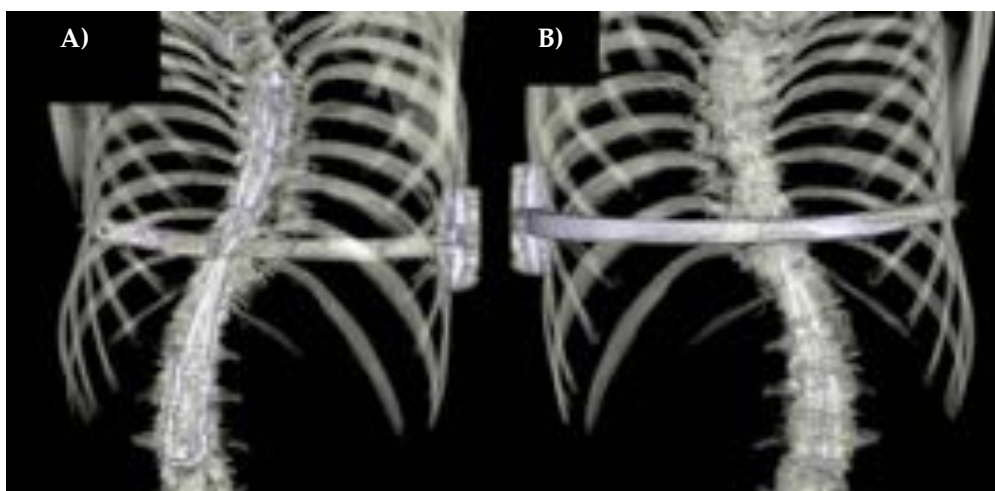


Image of right dorsal scoliosis with left lumbar compensatory curve. Osteosynthesis material is observed with fixation rods from T5 to L3, and osteosynthesis material at sternal level for correction of pectum excavatum (Nuss technique).

A) Posterior view, B) Anterior view.

FIGURE 2. Anteroposterior full-length spinal X-Ray imaging



Image taken after surgical correction of scoliosis. Notice the cervico-dorsal scoliotic curve with left convexity. Post-surgical changes with rod-type osteosynthesis material and transpedicular screws in the vertebral bodies T2, T3 and T4 in the upper segment; and L1 to L5 and sacral alarons in the lower segment.

FIGURE 3. Palms of the hands with wrinkled skin and criss-cross dermatoglyphic patterns



included routine assessment for inguinal hernia detection, ophthalmological follow-up for management and early diagnosis of glaucoma and/or retinal detachment and monitoring by pneumology service due to the presence of pulmonary restrictive pattern in a patient surgically treated for kyphoscoliosis. No echocardiographic follow-up was performed during the last control, due to previous study within normal parameters; additionally, the patient continues observation by the orthopaedic surgery service.

DISCUSSION

We report the first case of a Colombian patient with kyphoescoliotic EDS. This subtype of EDS has been generally associated with homozygous mutations in the *PLOD1* gene, who encodes the lysyl hydroxylase enzyme; however, since its first description in 2012,⁶ some cases with homozygous or compound heterozygous mutation in *FKBP14* have been reported in the literature for this form of Ehlers Danlos.⁹⁻¹³

Aldeeri et al. in 2014, reported the case of a 3 year-old boy with a milder phenotype and a novel homozygous splice-site mutation in *FKBP14*. Due to the redundant umbilical skin found in this patient, they propose this sign as a potential early clinical feature for the diagnosis

FIGURE 4. Back of the patient with multiple isolated comedones and hypertrophic scarring due to previous surgical interventions



of this condition.⁹ Murray et. al, during the same year, reported the case of a 42 year-old American man born to nonconsanguineous parents, with a phenotype that included severe kyphoscoliosis, restrictive lung disease, short stature, mild hearing loss, decreased muscle mass and vascular findings that included a dissection of the celiac artery at age 41 and the complete occlusion of the superior mesenteric artery with compensatory flow through an enlarged and tortuous inferior mesenteric artery.¹⁰

Dordoni et al., in 2016, described the case of an 8 year-old Italian male with a compound heterozygous for a recurrent and a novel *FKBP14* mutation, with a phenotype similar to that described in previous patients. This patient exhibited a pseudoaneurysm in the hypogastric artery that ruptured at 6 years of age and was safely treated with an endovascular procedure.¹¹ In 2017, Bursztejn et. al characterized the cutaneous phenotype of an adolescent female patient with features that included multiple isolated comedones and molluscoid pseudotumours. Pseudotumours have been described as a distinctive finding in patients with classic EDS, but are rarely reported in other variants.¹² Lately, Giunta et al., reported on 17 additional individuals from 15 unrelated families diagnosed with kyphoescoliotic EDS, representing the largest cohort of *FKBP14*-kyphoscoliotic EDS.¹³

Recently, the criteria for kyphoescoliotic EDS caused by pathogenic variants in either *PLOD1* or *FKBP14* have been revised. Presently, the major criteria includes (I) congenital muscle hypotonia, (II) congenital or early onset kyphoscoliosis (progressive or non-progressive) and (III) generalized joint hypermobility with dislocations/subluxations. Skin hyperextensibility and rupture/aneurysm of a medium size artery are included in the minor criteria.⁷ D'hondt et al., reviewed the vascular complications of vascular phenotypes, in nonvascular subtypes of EDS, and found that arterial dissections are most frequently reported in *FKBP14*-kyphoscoliotic EDS.¹⁴

In the present report, our patient fulfilled all three major criteria for kyphoescoliotic EDS. At present, no vascular complications have been detected; however, due to the different reports found in the literature, we believe that screenings for vascular anomalies, in addition to dilatation of the aortic root, are justified. Despite this condition being classified as a non-vascular type of EDS, the risk of arterial dissections and aneurysms

supports a vascular surveillance approach until a better-characterized *FKBP14*-kyphoscoliotic EDS vascular phenotype indicates otherwise.

The *FKBP14* c.362dupC mutation was previously reported in the literature in patients of Italian, French, English, German and Turkish descent.^{6, 10} This report contributes to the possibility that the recurrent c.362dupC mutation implicates small insertions or deletions in homopolymer regions, due DNA slippage, as previously discussed by Murray et al.¹⁰ Further research and detailed phenotypical and molecular description of new unreported cases, will allow for a better understanding of the pathogenesis and underlying mechanisms by which mutations in this gene occur. ■

REFERENCES

1. Beighton P, De Paepe A, Steinmann B, Tsipouras P, et al. Ehlers-Danlos syndromes: Revised nosology, Villefranche, 1997. *Am J Med Genet.* 1997; 77(1):31-7.
2. Bowen JM, Sobey GJ, Burrows NP, Colombi M, et al. Ehlers-Danlos syndrome, classical type. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2017; 175(1):27-39.
3. Brady AF, Demirdas S, Fournel-Gigleux S, Ghali N, et al. The Ehlers-Danlos syndromes, rare types. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2017; 175(1):70-115.
4. Colombi M, Dordoni C, Chiarelli N, Ritelli M. Differential diagnosis and diagnostic flow chart of joint hypermobility syndrome / Ehlers-Danlos syndrome hypermobility type compared to other heritable connective tissue disorders. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2015; 169C(1):6-22.
5. Rohrbach M, Vandersteen A, Yis U, Serdaroglu G, et al. Phenotypic variability of the kyphoscoliotic type of Ehlers-Danlos syndrome (EDS VIA): Clinical, molecular, and biochemical delineation. *Orphanet J Rare Dis.* 2011; 6:46.
6. Baumann M, Giunta C, Krabichler B, Rüschemdorf F, et al. Mutations in *FKBP14* cause a variant of Ehlers-Danlos syndrome with progressive kyphoscoliosis, myopathy, and hearing loss. *Am J Hum Genet.* 2012; 90(2):201-16.
7. Malfait F, Francomano C, Byers P, Belmont J, et al. The 2017 international classification of the Ehlers-Danlos syndromes. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2017; 175(1):8-26.
8. Beighton P, Solomon L, Soskolne CL. Articular mobility in an African population. *Ann Rheum Dis.* 1973; 32(5):413-8.
9. Aldeeri AA, Alazami AM, Hijazi H, Alzahrani F, et al. Excessively redundant umbilical skin as a potential early clinical feature of Morquio Syndrome and *FKBP14*-related Ehlers-Danlos syndrome. *Clin Genet.* 2014; 86(5):469-72.
10. Murray ML, Yang M, Fauth C, Byers PH. *FKBP14*-related Ehlers-Danlos syndrome: expansion of the phenotype to include vascular complications. *Am J Hum Genet A.* 2014; 164A(7):1750-5.
11. Dordoni C, Ciaccio C, Venturini M, Calzavara-Pinton P, et al. Further delineation of *FKBP14*-related Ehlers-Danlos syndrome: A patient with early vascular complications and non-progressive kyphoscoliosis, and literature review. *Am J Med Genet A.* 2016; 170(8):2031-8.
12. Bursztejn AC, Baumann M, Lipsker D. Ehlers-Danlos syndrome related to *FKBP14* mutations: detailed cutaneous phenotype. *Clin Exp Dermatol.* 2017; 42(1):64-7.

13. Giunta C, Baumann M, Fauth C, Lindert U, et al. A cohort of 17 patients with kyphoscoliotic Ehlers-Danlos syndrome caused by biallelic mutations in FKBP14: expansion of the clinical and mutational spectrum and description of the natural history. *Genet Med*. 2017; 20(1):42-54.
14. D'hondt S, Van Damme T, Malfait F. Vascular phenotypes in nonvascular subtypes of the Ehlers-Danlos syndrome: a systematic review. *Genet Med*. 2018; 20(6):562-73.

Pancreatitis aguda en el lupus eritematoso sistémico de inicio en la niñez: A propósito de un caso

Acute pancreatitis in childhood-onset systemic lupus erythematosus: Case report

Dr. Yu-feng Li^a y Dr. Min-jiang Wei^a

RESUMEN

El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad multisistémica con manifestaciones proteicas. La pancreatitis lúpica es la segunda enfermedad más frecuentemente asociada con el abdomen agudo en relación con el LES. Si bien la pancreatitis aguda es rara, es clínicamente importante porque puede ser potencialmente mortal si no se trata de inmediato. En este artículo, describimos el caso de una niña de 10 años que desarrolló pancreatitis asociada a LES después del tratamiento con corticoesteroides que se complicó posteriormente debido a septicemia fúngica. Los signos y síntomas clínicos mejoraron marcadamente después de la administración de glucocorticoides y ciclofosfamida.

Palabras clave: lupus eritematoso sistémico, pancreatitis aguda, infección micótica, septicemia, niño.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2019.e279>

Texto completo en inglés:

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2019.eng.e279>

Cómo citar: Li YF, Wei MJ. Pancreatitis aguda en el lupus eritematoso sistémico de inicio en la niñez: A propósito de un caso. *Arch Argent Pediatr* 2019;117(3):e279-e283.

INTRODUCCIÓN

El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad multisistémica con manifestaciones proteicas. El dolor abdominal es un síntoma común en los pacientes con compromiso gastrointestinal relacionado con LES.¹ La pancreatitis lúpica es la segunda enfermedad más frecuentemente

asociada con el abdomen agudo relacionado con LES.² Se observa compromiso gastrointestinal en el 19,4 % de los pacientes pediátricos con LES, mientras que la pancreatitis asociada a LES se produce en el 6,0 % de los pacientes pediátricos con LES.³ Si bien la pancreatitis aguda es rara,^{4,5} es de relevancia clínica porque puede ser potencialmente mortal si no se trata de inmediato. En este artículo, describimos el caso de una niña pequeña que desarrolló pancreatitis asociada a LES con una complicación posterior debido a septicemia fúngica.

Caso

Una niña de 10 años presentó, en primer lugar, edema palpebral, llagas gingivales y fiebre continua durante más de siete días. No tenía antecedentes de fotosensibilidad. El hígado y el bazo eran palpables a 4 cm y a 2 cm, respectivamente, por debajo de los ángulos costofrénicos. No se observaron inflamación ni sensibilidad en las articulaciones. En el examen neurológico, no se notaron anomalías. Durante la hospitalización, los análisis de laboratorio iniciales mostraron lo siguiente: hemoglobina 127 g/L, recuento de leucocitos $1,85 \times 10^9$ /L (neutrófilos 59,8 %, linfocitos 33,3 %, monocitos 5 %), recuento de trombocitos 100×10^9 /L, velocidad de sedimentación globular 20 mm/hora y proteína C-reactiva (PCR) por debajo de 8 mg/L. Las pruebas funcionales hepáticas arrojaron los siguientes resultados: alanina aminotransferasa 48 U/L (intervalo normal: 0-75 U/L), aspartato aminotransferasa 82 U/L (intervalo normal: 8-38 U/L), proteínas totales 47,7 g/L (intervalo normal: 63-82 g/L), albúmina 21,2 g/L (intervalo normal: 35-50 g/L), bilirrubina total 2,4 μ mol/L, triglicéridos 2,54 mmol/L, fosfatasa alcalina 119 U/L, amilasa 87 U/L (intervalo normal: 30-110 U/L), lipasa 146 U/L (intervalo normal: 23-300 U/L) y gammaglutamil-transpeptidasa 14 U/L. Las pruebas funcionales renales indicaron un valor de nitrógeno ureico en sangre de 8,98 mmol/L (intervalo normal: 2,86-7,14 mmol/L) y de creatinina de 66 μ mol/L (intervalo normal: 35-97 μ mol/L).

a. Departamento de Nefrología Pediátrica, Hospital Xinhua afiliado a la Facultad de Medicina de la Universidad de Shanghai Jiao Tong, China.

Correspondencia:

Dr. Yu-feng Li: liyufeng@xinhumed.com.cn

Financiamiento: Ninguno.

Conflicto de intereses: Ninguno que declarar.

Recibido: 24-7-2018

Aceptado: 10-12-2018

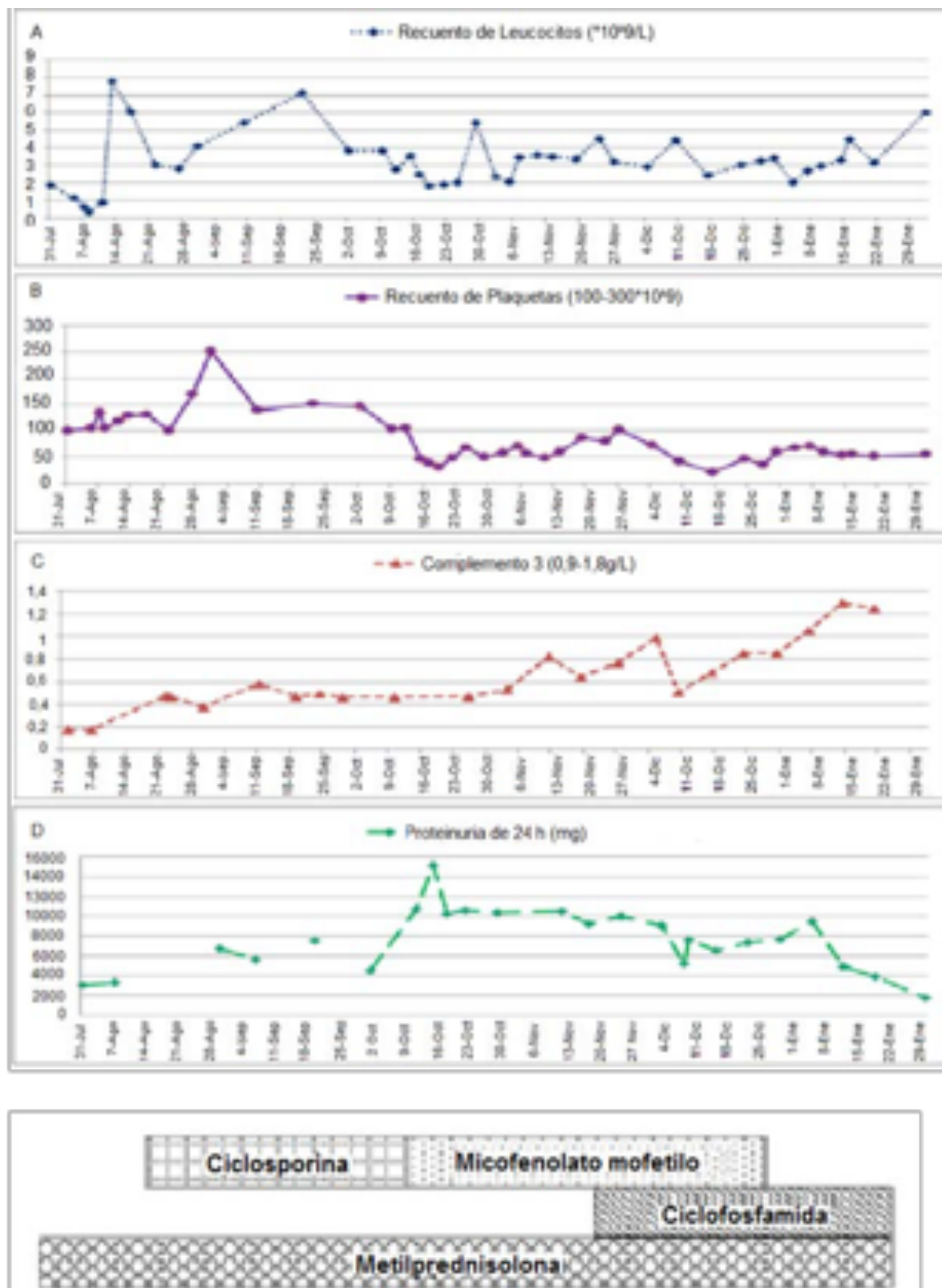
En los análisis de orina, se observó proteinuria, con un recuento de 8-10 eritrocitos/campo de gran aumento. La excreción de proteínas en la orina de 24 horas fue de 3,06 g/día. Los resultados de las pruebas inmunológicas fueron: anticuerpo antinuclear 1:640, anticuerpos anti-ADN bicatenario positivos, anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos positivos, anticuerpos anti-Sm negativos, anticuerpos anti-SS-A y anti-SS-B negativos. La prueba directa de Coombs fue positiva. Las concentraciones de los componentes del complemento eran extremadamente bajas: CH50 2,2 U/L (intervalo normal: 10-65 U/L), C3 0,18 g/L (intervalo normal: 0,9-1,8 g/L) y C4 0,06 g/L (intervalo normal: 0,1-0,4 g/L). No se observaron anomalías en la radiografía de tórax.

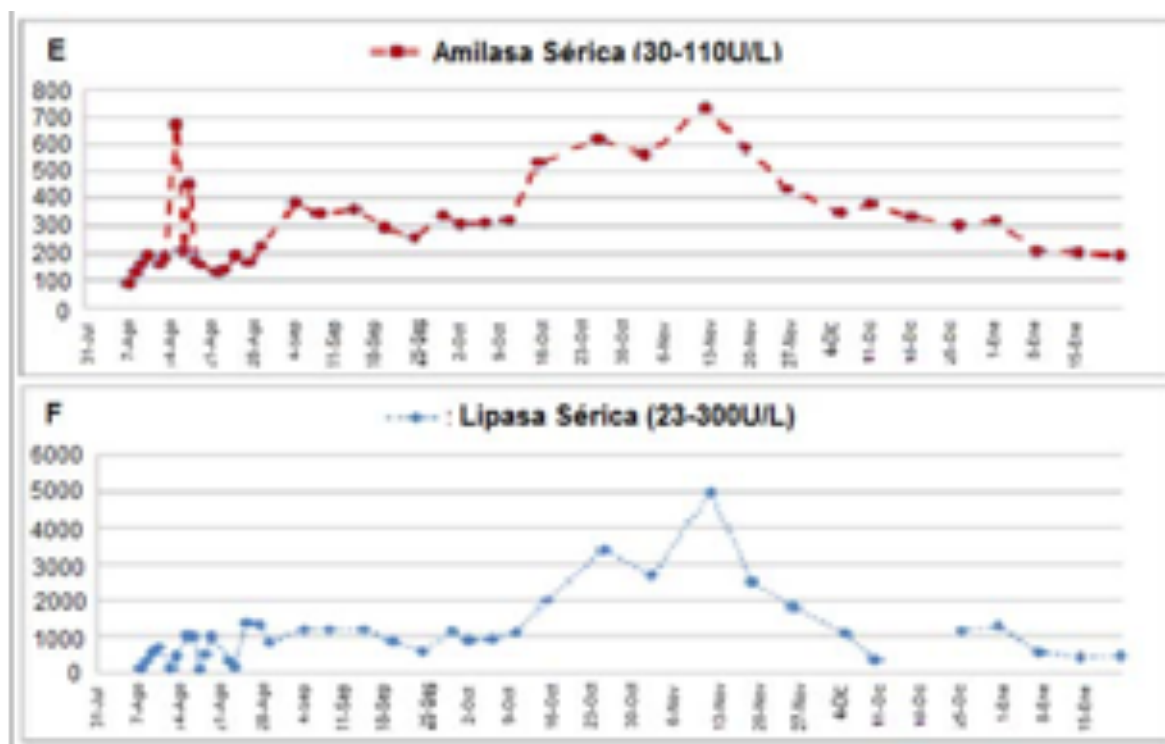
Cinco días después de la hospitalización, la paciente tuvo convulsiones súbitas. Las convulsiones se presentaron con pérdida del conocimiento, trismo, cianosis, como convulsiones tónico-clónicas sin fiebre. Inmediatamente, se le realizaron una tomografía computada (TC) de la cabeza y un análisis del líquido cefalorraquídeo (LCR). Los resultados de estos estudios fueron normales. Las convulsiones fueron causadas por hiponatremia (sodio sérico 120 mmol/L) o hipocalcemia (calcio sérico 1,56 mmol/L). Se ingresó a la paciente a la unidad de terapia intensiva. Los valores de hemoglobina y leucocitos disminuyeron a 94 g/L y $0,36 \times 10^9/L$, respectivamente. En la TC se observaron derrame pleural y ascitis. A la paciente se le diagnosticó LES conforme a los criterios diagnósticos del Colegio Estadounidense de Reumatología. No fue posible realizar una biopsia renal debido a la condición de la paciente. Una vez obtenido el diagnóstico, se le administró metilprednisolona en inyección intravenosa (20 mg/kg de peso corporal durante tres días consecutivos) a partir del séptimo día de hospitalización seguida de prednisona por vía oral (2 mg/kg al día) e inmunoglobulina en dosis altas (1 g/kg de peso corporal por vía intravenosa durante dos días consecutivos). La paciente presentó pancreatitis aguda con dolor abdominal intenso, derrame pleural y ascitis. En los análisis de sangre se observó aumento de la amilasa sérica (192 U/L), de la lipasa sérica (726 U/L) y de la PCR (33 mg/L). En la ecografía del abdomen se observó que el páncreas estaba marcadamente agrandado, aunque no se notaron cálculos biliares. El conducto colédoco no estaba dilatado. En la TC del abdomen se observaron inflamación de la vesícula biliar con edema

pericolecístico, además de agrandamiento difuso y realce homogéneo del páncreas, del bazo y del hígado. En la colangiopancreatografía endoscópica retrógrada (CPER), se mostró estrechamiento difuso del conducto pancreático común con múltiples estenosis.

Se administraron otras tres inyecciones intravenosas de metilprednisolona y se agregó inmunosupresión con ciclosporina (4,5 mg/kg al día). El día 29 de la hospitalización, en el hemocultivo se observó septicemia fúngica (*Candida parapsilosis*). Se agregó voriconazol (7 mg/kg al día) para el tratamiento de la septicemia fúngica. Durante la hospitalización, se produjeron varias recidivas de la septicemia por *Candida parapsilosis*. Se consideró que podría tratarse de una septicemia relacionada con el catéter central de inserción periférica (PICC, por sus siglas en inglés), pero después de retirarlo, se descartó la septicemia fúngica. La niña no respondió al tratamiento con glucocorticoides más ciclosporina. En el análisis de orina se observó proteinuria masiva (15,14 g/día). Se cambió el tratamiento inmunosupresor a micofenolato mofetilo por vía oral (34 mg/kg al día). Sin embargo, en los resultados de la orina de 24 horas, el valor siguió estando por encima de 10 g/día. El día 113 de la hospitalización, se administró ciclofosfamida en inyección intravenosa (8-12 mg/kg/día durante dos días consecutivos cada dos semanas). Se disminuyó progresivamente la dosis de micofenolato mofetilo después de la administración de ciclofosfamida; al igual que la dosis de corticoesteroides, a 1,5 mg/kg al día. En el examen histológico de la muestra obtenida por biopsia por punción del riñón se observó nefritis lúpica proliferativa difusa de clase III y clase V conforme a la clasificación de la nefritis lúpica de 2003 de la Sociedad Internacional de Nefrología (*International Society of Nephrology*, ISN)/Sociedad de Patología Renal (*Renal Pathology Society*, RPS) (ISN/RPS).⁶ Tras cuatro ciclos de ciclofosfamida en inyección intravenosa, la excreción en la orina de 24 horas de la paciente se redujo a 1732 mg, y todos los resultados de los análisis de laboratorio mejoraron. Durante la hospitalización, la paciente no recibió nada por boca y se le administraron líquidos intravenosos y nutrición parenteral total hasta que desapareció el dolor abdominal y se normalizaron las enzimas pancreáticas. A los 177 días de hospitalización, la paciente estaba en condiciones de recibir el alta. Si bien, en la resonancia magnética del cerebro realizada el día 42 después del alta, se observaron signos de

FIGURA 1. Resultados de laboratorio durante el tratamiento de los episodios de pancreatitis





Ciclosporina: 4,5 mg / kg oral por día durante 7 semanas; Micofenolato mofetilo: 34 mg / kg oral por día durante 10 semanas; Ciclofosfamida: infusión intravenosa ciclofosfamida 8-12 mg / kg / día durante dos días consecutivos cada 2 semanas; Metilprednisolona: metilprednisona oral 1,6 mg / kg por día durante 8 semanas y luego 1,2 mg / kg por día.

atrofia difusa, durante cinco años, la paciente no presentó síntomas. En la actualidad, la paciente no tiene síntomas, recibe corticoesteroides orales en dosis bajas (2,5 mg por vía oral cada dos días) y se le brinda seguimiento en la unidad de atención ambulatoria.

DISCUSIÓN

El LES es una enfermedad multisistémica que puede afectar casi todos los sistemas y órganos del cuerpo. La prevalencia de la pancreatitis asociada a LES varía del 0,67 % al 4 % en los pacientes con LES.⁷ La incidencia anual de la pancreatitis asociada a LES se estima en 0,4-1,1 por cada 1000 pacientes con lupus.⁸ La prevalencia de este tipo de pancreatitis es mayor en el caso de LES de inicio durante la niñez (5,22 %) que en el de inicio durante la adultez.⁹ Aproximadamente el 91 % de los casos de pancreatitis que se diagnostican en pacientes con LES de inicio durante la niñez son de pancreatitis aguda; al contrario, solo el 9 % de esos conducen a pancreatitis aguda recurrente.¹⁰

La etiología de la pancreatitis asociada a LES sigue siendo poco clara. Se definieron las causas frecuentes de la pancreatitis lúpica

como obstrucción mecánica del conducto pancreático (más comúnmente como resultado de coledocolitiasis) y causas tóxicas-metabólicas (secundarias a la ingesta de alcohol, el tratamiento con ciertos fármacos, como corticoesteroides, hiperpotasiemia o hipertrigliceridemia). Era improbable que el tratamiento con corticoesteroides fuera la causa de la pancreatitis observada en la paciente descrita aquí, ya que el tratamiento con dosis altas de corticoesteroides alivió los signos y los síntomas. En este caso, después de excluir otras causas frecuentes de la pancreatitis aguda, a la paciente se le diagnosticó LES con pancreatitis aguda. Los estudios de diagnóstico por imagen, en especial la TC del abdomen, son útiles para el diagnóstico de ciertas gastroenteropatías relacionadas con el LES. Se recomienda la TC para evaluar la gravedad de la pancreatitis.¹¹

Se ha definido la pancreatitis lúpica como la presencia de síntomas clínicos típicos (incluyendo dolor abdominal, náuseas y vómitos), con confirmación mediante un aumento mayor a tres veces de la amilasa o la lipasa séricas o evidencia de los estudios de diagnóstico por imagen (TC o

ecografía) o CPER.⁷ La Sociedad Pancreática de Japón propuso, en 2002, los siguientes criterios diagnósticos para determinar la pancreatitis autoinmunitaria: 1) estudios de diagnóstico por imagen del páncreas que revelan estrechamiento difuso del conducto pancreático principal con paredes irregulares y agrandamiento difuso del páncreas; 2) datos de laboratorio que indican concentraciones anormalmente elevadas de gamma globulina sérica o IgG o presencia de autoanticuerpos; y 3) examen histopatológico del páncreas que muestra cambios fibróticos con infiltración de células plasmáticas y linfocitos.¹²

Se deben usar corticoesteroides para el tratamiento médico de la pancreatitis aguda asociada a LES; en particular, el tratamiento con corticoesteroides en dosis altas adicionales ha sido satisfactorio en el manejo de la pancreatitis asociada a LES.^{2,13} La paciente descrita en este informe desarrolló pancreatitis aguda asociada a LES concurrente con nefritis lúpica; ambas complicaciones se trataron adecuadamente con corticoesteroides. Los agentes inmunosupresores, como micofenolato mofetilo o ciclofosfamida, pueden usarse en combinación con corticoesteroides. Cabe destacar que las medidas complementarias también fueron sumamente importantes. La paciente mostró valores elevados de proteinuria e hipoalbuminemia, y había recibido alimentación por nutrición parenteral total a través de un PICC. Las medidas de apoyo adecuadas son útiles para facilitar la recuperación funcional y mejorar el desenlace del paciente.² En los casos graves, la plasmaféresis y la infusión intravenosa de gamma globulina podrían ser beneficiosas.¹³ El caso de nuestra paciente sugiere que la metilprednisolona en inyección intravenosa debe administrarse de inmediato si los análisis clínicos y bioquímicos indican que el LES es el causante de la pancreatitis. La ciclofosfamida en inyección intravenosa debe ser la primera opción de tratamiento con agentes inmunosupresores para la pancreatitis asociada a LES.¹⁴ El tratamiento temprano y agresivo podría salvar la vida del paciente. ■

REFERENCIAS

1. Li Z, Xu D, Wang Z, Wang Y, et al. Gastrointestinal system involvement in systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2017; 26(11):1127-38.
2. Tu YL, Yeh KW, Chen LC, Yao TC, et al. Differences in disease features between childhood-onset and adult-onset systemic lupus erythematosus patients presenting with acute abdominal pain. *Semin Arthritis Rheum*. 2011; 40(5):447-54.
3. Limwattana S, Dissaneewate P, Kritsaneepaiboon S, Dendumrongsup T, et al. Systemic lupus erythematosus-related pancreatitis in children. *Clin Rheumatol*. 2013; 32(6):913-8.
4. Xu D, Yang H, Lai CC, Li P, et al. Clinical analysis of systemic lupus erythematosus with gastrointestinal manifestations. *Lupus*. 2010; 19(7):866-9.
5. Alves SC, Fasano S, Isenberg DA. Autoimmune gastrointestinal complications in patients with systemic lupus erythematosus: case series and literature review. *Lupus*. 2016; 25(14):1509-19.
6. Weening JJ, D'Agati VD, Schwartz MM, Seshan S, et al. The classification of glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus revisited. *J Am Soc Nephrol*. 2004; 15(2):241-50.
7. Yang Y, Ye Y, Liang L, Wu T, et al. Systemic-lupus-erythematosus-related acute pancreatitis: a cohort from South China. *Clin Dev Immunol*. 2012; 2012:568564.
8. Makol A, Petri M. Pancreatitis in systemic lupus erythematosus: frequency and associated factors - a review of the Hopkins Lupus Cohort. *J Rheumatol*. 2010; 37(2):341-5.
9. Wang CH, Yao TC, Huang YL, Ou LS, et al. Acute pancreatitis in pediatric and adult-onset systemic lupus erythematosus: a comparison and review of the literature. *Lupus*. 2011; 20(5):443-52.
10. Marques VL, Gormezano NW, Bonfá E, Aikawa NE, et al. Pancreatitis Subtypes Survey in 852 Childhood-Onset Systemic Lupus Erythematosus Patients. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2016; 62(2):328-34.
11. Chang YJ, Chao HC, Kong MS, Hsia SH, et al. Acute pancreatitis in children. *Acta Paediatr*. 2011; 100(5):740-4.
12. Members of the Criteria Committee for Autoimmune Pancreatitis of the Japan Pancreas Society. Diagnosis criteria for autoimmune pancreatitis by the Japan Pancreas Society. *J Jpn Pan Soc*. 2002; 17:585-7.
13. Wang Q, Shen M, Leng X, Zeng X, et al. Prevalence, severity, and clinical features of acute and chronic pancreatitis in patients with systemic lupus erythematosus. *Rheumatol Int*. 2016; 36(10):1413-9.
14. Perrin L, Giurgea I, Baudet-Bonneville V, Deschênes G, et al. Acute pancreatitis in paediatric systemic lupus erythematosus. *Acta Paediatr*. 2006; 95(1):121-4.

Acute pancreatitis in childhood-onset systemic lupus erythematosus: Case report

Yu-feng Li, M.D. Ph.D.^a and Min-jiang Wei, M.D.^a

ABSTRACT

Systemic lupus erythematosus (SLE) is a multisystem disease with protean manifestations. Lupus pancreatitis is the second most common disease associated with SLE-related acute abdomen. Although acute pancreatitis is rare it is clinically important because this condition can be life threatening if not treated promptly. Here, we report a case of a 10-year-old girl who developed SLE-associated pancreatitis after steroids therapy that was subsequently complicated by fungal septicaemia. Her clinical symptoms and signs markedly improved after administration of glucocorticoids and cyclophosphamide.

Key words: systemic lupus erythematosus; acute pancreatitis; fungal infection; septicaemia; child.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2019.eng.e279>

To cite: Li Y, Wei M. Acute pancreatitis in childhood-onset systemic lupus erythematosus: Case report. *Arch Argent Pediatr* 2019;117(3):e279-e283.

INTRODUCTION

Systemic lupus erythematosus (SLE) is a multisystem disease with protean manifestations. Abdominal pain is a common symptom in patients with SLE-related gastrointestinal involvement.¹ Lupus pancreatitis is the second most common disease associated with SLE-related acute abdomen.² Gastrointestinal involvement is observed in 19.4 % of paediatric SLE patients, whereas SLE-related pancreatitis occurs in 6.0 % of paediatric SLE patients.³ Although acute pancreatitis is rare,^{4,5} it is clinically important because this condition can be life threatening if not treated promptly. Here, we report a case of a young girl who developed SLE-associated pancreatitis that was subsequently complicated by fungal septicaemia.

^a Department of Pediatric Nephrology, Xinhua Hospital Affiliated to Shanghai Jiaotong University School of Medicine, Shanghai 200092, China.

E-mail address:

Min-jiang Wei, M.D. Ph.D.: wmj10@12-6.com.cn

Funding: None.

Conflict of interest: None.

Received: 24-7-2018

Accepted: 10-12-2018

CASE

A 10-year-old girl presented first with oedema of the eyelids, gingival ulcers and continuous fever for more than 7 days. No history of photosensitivity. The liver and spleen were palpable 4 cm and 2 cm, respectively, below the right and left costophrenic margins, respectively. No joint swelling or tenderness on extremities was noted. A neurological examination revealed no abnormalities. During the hospitalization, initial laboratory investigations produced the following findings: haemoglobin 127 g/L, white cell count 1.85×10^9 /L (neutrophils 59.8 %, lymphocytes 33.3 %, monocytes 5 %), platelet count 100×10^9 /L, erythrocyte sedimentation rate 20 mm/hour, and C-reactive protein less than 8 mg/L. The following results were obtained in liver function analyses: alanine aminotransferase 48 U/L (normal range 0-75 U/L), aspartate aminotransferase 82 U/L (normal range 8-38 U/L), total protein 47.7 g/L (normal range 63-82 g/L), albumin 21.2 g/L (normal range 35-50 g/L), total bilirubin 2.4 μ mol/L, triglyceride 2.54 mmol/L, alkaline phosphatase 119 U/L, amylase 87 U/L (normal: 30-110 U/L), lipase 146 U/L (normal: 23-300 U/L), and γ -GTP 14 U/L. Kidney function analyses indicated that blood urea nitrogen was 8.98 mmol/L (normal range 2.86-7.14 mmol/L) and that creatinine was 66 μ mol/L (normal range 35-97 μ mol/L). Urinalysis revealed proteinuria, with a red blood cell count of 8-10/high-power field. The patient's 24-hour proteinuria excretion was 3.06 g/day. Immunological studies produced the following results: antinuclear antibody 1:640, anti-dsDNA antibody positive, p-ANCA antibody positive, anti-Sm antibody negative, anti-SS-A antibody and anti-SS-B antibody negative. The direct Coombs test was positive. Concentrations of complement components were extremely low: CH50 2.2 U/L (normal range 10-65 U/L), C3 0.18 g/L (normal range 0.9-1.8 g/L) and C4 0.06 g/L (normal range 0.1-0.4 g/L). A chest roentgenogram revealed no abnormalities.

Five days after hospitalization, a sudden seizure occurred. Features of seizure were consciousness loss, trismus, cyanosis, generalized tonic-clonic seizure without fever. Head CT

scan and cerebrospinal fluid (CSF) examination were carried out immediately. CT scan and CSF examination were all normal. Her seizure was due to hyponatremia (serum sodium 120 mmol/L) or hypocalcemia (serum calcium 1.56 mmol/L). The patient was admitted to the intensive care unit. Haemoglobin and white cell count were decreased to 94 g/L and 0.36×10^9 /L, respectively. Computed tomography (CT) revealed pleural effusion and ascites. The patient was diagnosed with SLE according to the diagnostic criteria of the American College of Rheumatology. The patient's condition did not permit renal biopsy. After the diagnosis was obtained, methylprednisolone pulse therapy (20 mg/kg body weight intravenously for three consecutive days) was administered beginning on day 7 of hospitalization followed by oral prednisone (2 mg/kg per day) and high-dose immunoglobulin (1 g/kg body weight intravenously for two consecutive days). She developed acute pancreatitis with severe abdominal pain, pleural effusion and ascites. Blood analysis revealed increased serum amylase (192 U/L) and lipase (726 U/L) levels and increased CRP (33 mg/L). Ultrasound study (US) of the abdomen revealed a markedly enlarged pancreas without stones in the gallbladder. The common bile duct was not dilated. CT of the abdomen revealed a swollen gallbladder with pericholecystic oedema and diffuse enlargement and homogeneous enhancement of the pancreas, spleen and liver. An endoscopic retrograde cholangiopancreatogram (ERCP) indicated diffuse narrowing of the common pancreatic duct with multiple strictures.

Another three pulses of methylprednisolone were administered, and immunosuppression with cyclosporine (4.5 mg/kg per day) was added. On day 29 of hospitalization, blood culture results revealed fungal septicaemia (*Candida parapsilosis*). Voriconazole (7mg/kg per day) was added to treat this fungal septicaemia. *Candida parapsilosis* septicaemia relapsed several times during her hospitalization. Peripherally Inserted Central Catheter (PICC)-related bloodstream infection was considered. The fungal septicaemia was controlled after PICC removal. The girl failed to respond of treatment with glucocorticoids plus cyclosporine. Urinalysis revealed massive proteinuria (15.14 g/day). The patient's immunosuppressive treatment was switched to oral mycophenolate mofetil (34 mg/kg per day). However, 24-hour urine collection

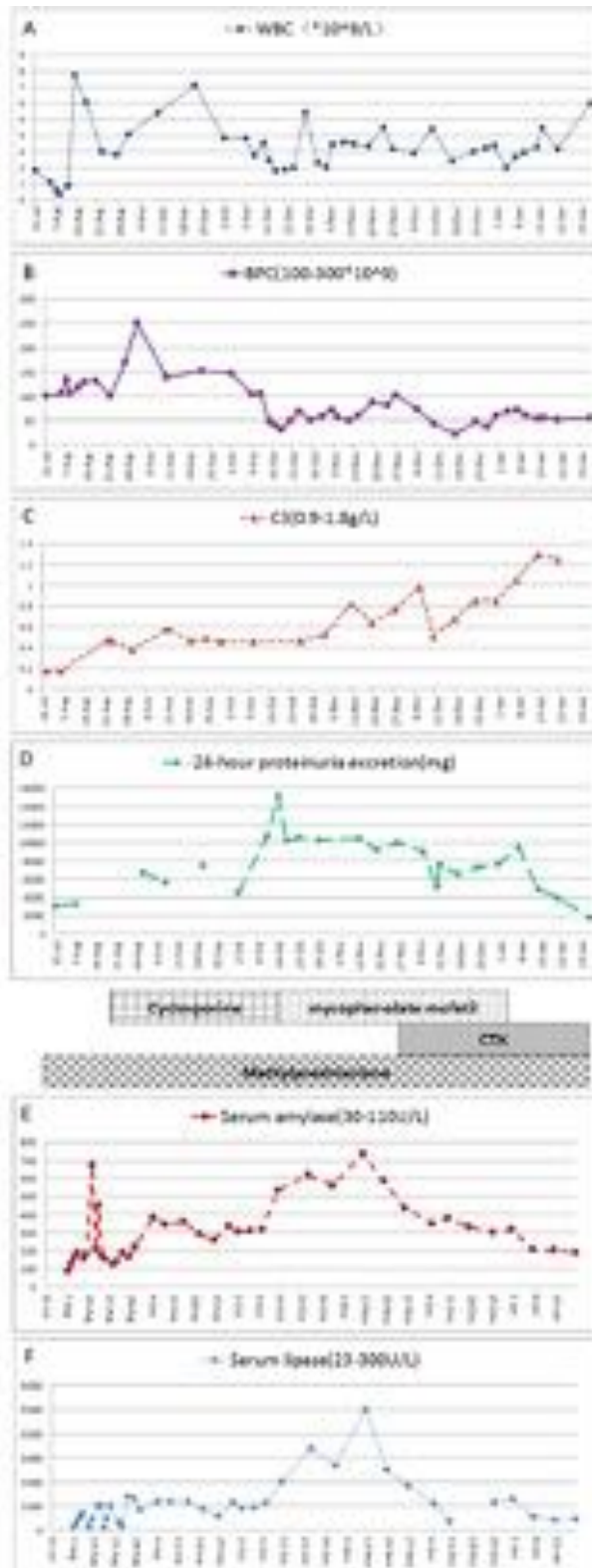
results remained greater than 10 g/day. On day 113 of hospitalization, cyclophosphamide pulse therapy was therefore administered (8-12 mg/kg/day for two consecutive days every 2 weeks). Mycophenolate mofetil was tapered down after cyclophosphamide administration, and corticosteroids were tapered to 1.5 mg/kg per day. Histological study of a needle biopsy specimen of the kidney revealed diffuse proliferative lupus nephritis of class III and class V according to the International Society of Nephrology/Renal Pathology Society (ISN/RPS) 2003 classification of lupus nephritis⁶. After four courses of cyclophosphamide pulses, the patient's 24-hour urine excretion was reduced to 1732 mg, and all laboratory test results had improved. During her hospitalization, the patient did not receive anything by mouth and was administered intravenous fluids and total parenteral nutrition until her abdominal pain had disappeared and her pancreatic enzymes had normalized. After 177 days of hospitalization the patient was discharged (Figure 1). Although brain magnetic resonance imaging revealed signs of diffuse atrophy on day 42 after discharge, she has been free of symptoms for a five-year period. The patient is now asymptomatic with low-dose (2.5 mg alternate day oral) oral steroid intake and being followed up in our outpatient unit.

DISCUSSION

SLE is a multisystem disease with the potential to involve almost every system and organ in the body. The prevalence of SLE-related pancreatitis varies from 0.67 to 4 % in SLE patients.⁷ The annual incidence of SLE-related pancreatitis is estimated to be 0.4-1.1 per 1000 lupus patients.⁸ The prevalence of such pancreatitis is higher for paediatric-onset SLE (5.22 %) than for adult-onset SLE.⁹ Approximately 91 % of pancreatitis cases diagnosed in patients with paediatric-onset SLE involve acute pancreatitis; in contrast, only 9 % of such cases involve acute recurrent pancreatitis.¹⁰

The aetiology of pancreatitis in SLE remains unclear. Common causes of lupus pancreatitis have been defined as the mechanical obstruction of the pancreatic duct (most frequently as a result of choledocholithiasis) and toxic-metabolic causes (secondary to alcohol intake, treatment with certain drugs such as steroids, hyperkalaemia, or hypertriglyceridaemia). Steroid therapy was unlikely to be the cause of the pancreatitis observed in the described patient, as an additional, higher-dose steroid treatment

FIGURE 1. Laboratory results during treatment of pancreatitis episodes



Cyclosporine: oral 4.5 mg/kg per day for 7 weeks; Mycophenolate mofetil: oral 34mg/kg per day for 10 weeks; Cyclophosphamide: intravenous infusion cyclophosphamide 8-12 mg/kg/day for two consecutive days every 2 weeks; Methylprednisolone: oral methylprednisone 1.6 mg/kg per day for 8 weeks then 1.2 mg/kg per day.

resulted in relief of her signs and symptoms. In this case, after excluding other common causes of acute pancreatitis, we diagnosed the patient with SLE with acute pancreatitis. Imaging studies, particularly abdominal CT scans, are helpful for diagnosing certain SLE-related gastroenteropathies. CT is recommended for evaluating the severity of pancreatitis.¹¹

Lupus pancreatitis has been defined as the presence of typical clinical symptoms (including abdominal pain, nausea, and vomiting), with confirmation via a greater than 3-fold increase in serum amylase or lipase or evidence from imaging findings (CT or ultrasonography) or endoscopic retrograde cholangiopancreatography.⁷ The following diagnostic criteria for autoimmune pancreatitis were proposed by the Japan Pancreatic Society in 2002: 1) pancreatic imaging studies reveal diffuse narrowing of the main pancreatic duct with irregular walls and diffuse enlargement of the pancreas; 2) laboratory data indicate abnormally elevated levels of serum gamma-globulin and/or IgG or the presence of autoantibodies; and 3) histopathological examination of the pancreas reveals fibrotic changes with lymphocyte and plasma cell infiltration.¹²

Corticosteroids should be used for the medical management of SLE-related acute pancreatitis; in particular, treatment with additional steroids at high doses has been successful in the management of SLE-related pancreatitis.^{2,13} In this report, the patient developed SLE-related acute pancreatitis concurrently with lupus nephritis; both complications were successfully treated with corticosteroids. Immunosuppressive agents such as mycophenolate mofetil or cyclophosphamide can be used in combination with corticosteroids. Notably, supportive measures were also extremely important. The described patient exhibited heavy proteinuria and hypoalbuminaemia, and her nutritional support was completely obtained from total parenteral nutrition by PICC. Good supportive measures are helpful for facilitating functional recovery and improving patient outcomes². In severe cases, plasmapheresis and intravenous gamma-globulin infusion may be beneficial¹³. Our case suggests that methylprednisolone pulse therapy should be

promptly administered if clinical and biochemical investigation suggest that SLE is responsible for pancreatitis. Cyclophosphamide pulses should be the first line of immunosuppressive agents used for SLE-related pancreatitis.¹⁴ Early and aggressive treatment may save the patient's life. ■

REFERENCES

1. Li Z, Xu D, Wang Z, Wang Y, et al. Gastrointestinal system involvement in systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2017; 26(11):1127-38.
2. Tu YL, Yeh KW, Chen LC, Yao TC, et al. Differences in disease features between childhood-onset and adult-onset systemic lupus erythematosus patients presenting with acute abdominal pain. *Semin Arthritis Rheum*. 2011; 40(5):447-54.
3. Limwattana S, Dissaneewate P, Kritsaneepaiboon S, Dendumrongsup T, et al. Systemic lupus erythematosus-related pancreatitis in children. *Clin Rheumatol*. 2013; 32(6):913-8.
4. Xu D, Yang H, Lai CC, Li P, et al. Clinical analysis of systemic lupus erythematosus with gastrointestinal manifestations. *Lupus*. 2010; 19(7):866-9.
5. Alves SC, Fasano S, Isenberg DA. Autoimmune gastrointestinal complications in patients with systemic lupus erythematosus: case series and literature review. *Lupus*. 2016; 25(14):1509-19.
6. Weening JJ, D'Agati VD, Schwartz MM, Seshan S, et al. The classification of glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus revisited. *J Am Soc Nephrol*. 2004; 15(2):241-50.
7. Yang Y, Ye Y, Liang L, Wu T, et al. Systemic-lupus-erythematosus-related acute pancreatitis: a cohort from South China. *Clin Dev Immunol*. 2012; 2012:568564.
8. Makol A, Petri M. Pancreatitis in systemic lupus erythematosus: frequency and associated factors - a review of the Hopkins Lupus Cohort. *J Rheumatol*. 2010; 37(2):341-5.
9. Wang CH, Yao TC, Huang YL, Ou LS, et al. Acute pancreatitis in pediatric and adult-onset systemic lupus erythematosus: a comparison and review of the literature. *Lupus*. 2011; 20(5):443-52.
10. Marques VL, Gormezano NW, Bonfá E, Aikawa NE, et al. Pancreatitis Subtypes Survey in 852 Childhood-Onset Systemic Lupus Erythematosus Patients. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2016; 62(2):328-34.
11. Chang YJ, Chao HC, Kong MS, Hsia SH, et al. Acute pancreatitis in children. *Acta Paediatr*. 2011; 100(5):740-4.
12. Members of the Criteria Committee for Autoimmune Pancreatitis of the Japan Pancreas Society. Diagnosis criteria for autoimmune pancreatitis by the Japan Pancreas Society. *J Jpn Pan Soc*. 2002; 17:585-7.
13. Wang Q, Shen M, Leng X, Zeng X, et al. Prevalence, severity, and clinical features of acute and chronic pancreatitis in patients with systemic lupus erythematosus. *Rheumatol Int*. 2016; 36(10):1413-9.
14. Perrin L, Giurgea I, Baudet-Bonneville V, Deschênes G, et al. Acute pancreatitis in paediatric systemic lupus erythematosus. *Acta Paediatr*. 2006; 95(1):121-4.

Tricobezoar gastroduodenal en la edad escolar. Caso clínico

Gastroduodenal Trichobezoar in school age. Case report

Dra. Edna L. Castrillón Peña^a, Dr. Mario F. Espinosa Moreno^b, Dr. Juan C. Barrios Torres^b y Dr. Edgar E. Forero Niño^c

RESUMEN

Los bezoares son acumulaciones de sustancias orgánicas en el tracto gastrointestinal. El tricobezoar hace referencia a la acumulación de cabello, por lo general, en el estómago e incluso más allá de este (síndrome de Rapunzel). La incidencia de esta enfermedad es extremadamente rara; el 90 % de los casos se presentan en las mujeres, y el 80 % de estos ocurren en menores de 30 años y se encuentran relacionados con conductas de ansiedad y trastornos psiquiátricos. El abordaje integral en estos pacientes es fundamental, junto con el seguimiento interdisciplinario, para tratar las causas psicoemocionales subyacentes y realizar una adecuada psicoeducación con los pacientes y sus familiares, para disminuir el riesgo de posibles recidivas. Se presenta el caso clínico de una paciente en edad escolar, con antecedente de maltrato físico por parte de su padrastro y posteriores conductas ansiosas (tricotilomanía y tricofagia).

Palabras clave: ansiedad, maltrato infantil, bezoares, tricofagia, tricotilomanía.

ABSTRACT

Bezoar is an accumulation of organic substances in the gastrointestinal tract; trichobezoar refers to the accumulation of hair usually in the stomach and even beyond it (Rapunzel syndrome). The incidence of this condition is extremely rare, 90 % of cases occur in women, and 80 % of these occur in those under 30 years of age and are related to anxiety behaviors and psychiatric disorders. The integral approach in these patients is fundamental, together with the interdisciplinary follow-up, treating the underlying psycho-emotional causes and adequate psychoeducation with the patients and their relatives, in order to reduce the risk of possible recurrences. We present the clinical case of a patient of school age, with a history of physical abuse by her stepfather and subsequent anxious behaviors (trichotillomania and trichophagia).

Key words: anxiety, child abuse, bezoars, trichophagia, trichotillomania.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2019.e284>

Cómo citar: Castrillón Peña EL, Espinosa Moreno MF, Barrios Torres JC, Forero Niño EE. Tricobezoar gastroduodenal en la edad escolar. Caso clínico. Arch Argent Pediatr 2019;117(3):e284-e287.

INTRODUCCIÓN

Un bezoar es la acumulación de sustancias orgánicas dentro del tracto gastrointestinal. El tricobezoar es una acumulación de cabello, generalmente, en las porciones proximales del tracto gastrointestinal, y es una enfermedad rara.

El término *bezoar* deriva de la palabra *bazahr*, que era usada por los árabes para describir antídotos de venenos extraídos de los animales, y *trico* deriva de la palabra griega *trich*, que significa 'cabello'.¹

La formación del tricobezoar comienza con la acumulación de cabello en los pliegues gástricos, el cual es altamente resistente a la digestión y a la peristalsis, debido a su superficie lisa.² La ingestión crónica lleva a su agrupación junto con otras sustancias presentes, como moco y alimento, y forma un cuerpo extraño que, generalmente, se limita al estómago. En algunos casos, se puede extenderse hasta el intestino o el colon.³

Los materiales que componen los bezoares comprenden material vegetal (fitobezoar), que es el tipo más común de bezoares; restos de frutas (diospirobezoares), que es el subtipo de fitobezoar más común; cabello (tricobezoar) y medicamentos ingeridos (farmacobezoar).⁴ Las personas con riesgo de desarrollar esta patología son aquellas con alteraciones anatómicas o en la motilidad gastrointestinal, como pacientes diabéticos, con patologías neurológicas, alteraciones en la secreción de jugo gástrico o con cirugías gástricas previas.⁵ Las enfermedades psiquiátricas y el retardo mental se asocian con los bezoares, debido a la pica y a la ingesta compulsiva y excesiva de comida. Los tricobezoares se presentan más en las mujeres, entre las adolescentes y las adultas jóvenes.⁶

A continuación, se presenta el caso de una paciente en edad escolar con antecedente de maltrato físico infantil y tricofagia, quien ingresó al Servicio de Urgencias por dolor abdominal crónico y sensación de masa abdominal.

a. Salas de Cirugía, Clínica Medilaser, Neiva, Colombia.

b. Clínica Emcosalud, Neiva, Colombia.

c. Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo y Clínica Medilaser S. A., Neiva, Colombia.

Correspondencia:

Dr. Juan C. Barrios Torres: juancabarto@gmail.com

Financiamiento: Ninguno.

Conflicto de intereses: Ninguno que declarar.

Recibido: 27-7-2018

Aceptado: 1-1-2019

PRESENTACIÓN DEL CASO

Paciente femenina de 6 años quien consultó al Servicio de Urgencias en compañía de su abuela paterna por un cuadro clínico de dolor abdominal de 6 meses de evolución intermitente de tipo cólico en el hipocondrio izquierdo y el mesogastrio asociado a halitosis, flatos fétidos, distensión abdominal y sensación de masa referida por la abuela. No se asoció a vómitos ni a fiebre.

La paciente presentaba tricotilomanía y tricofagia desde los 18 meses de edad, asociadas a actos de violencia y maltrato, ligados a una disfunción familiar grave por ser producto de una madre adolescente y recibir maltrato físico infantil por su padrastro. En la consulta de Urgencias, esta se encontraba bajo custodia provisional de su abuela. En la evaluación por Trabajo Social, se encontró una familia nuclear recompuesta, funcional, activa, con la paciente en ciclo vital, en el período de edad escolar.

Al momento del examen físico, se encontraron áreas de alopecia en el cuero cabelludo, en la

región temporoparietal bilateral, pérdida de masa muscular y tejido celular subcutáneo. En la exploración, se halló el abdomen distendido, con dolor ante la palpación en el hipocondrio izquierdo, con masa móvil entre el epigastrio y el hipocondrio izquierdo. El resto fue normal. Al momento del examen mental realizado por Psiquiatría, la paciente se encontró con afecto triste y ansioso de fondo, en su pensamiento, con sentimientos de nostalgia y abandono por parte de su madre biológica, con juicio disminuido en la capacidad de comprensión. Describió que no le gustaba ver escenas de maltrato. No se observaron cambios motores.

Posteriormente, fue evaluada por el Servicio de Pediatría, quienes solicitaron una ecografía abdominal total (*Figura 1*), que sugirió un tricobezoar. Se requirió la evaluación por Cirugía Pediátrica, quienes ordenaron la toma de una endoscopía de las vías digestivas altas y confirmaron el diagnóstico de tricobezoar. Se intentó la extracción endoscópica, que no fue exitosa por no lograrse el avance hasta más

Figura 1. Ecografía abdominal total

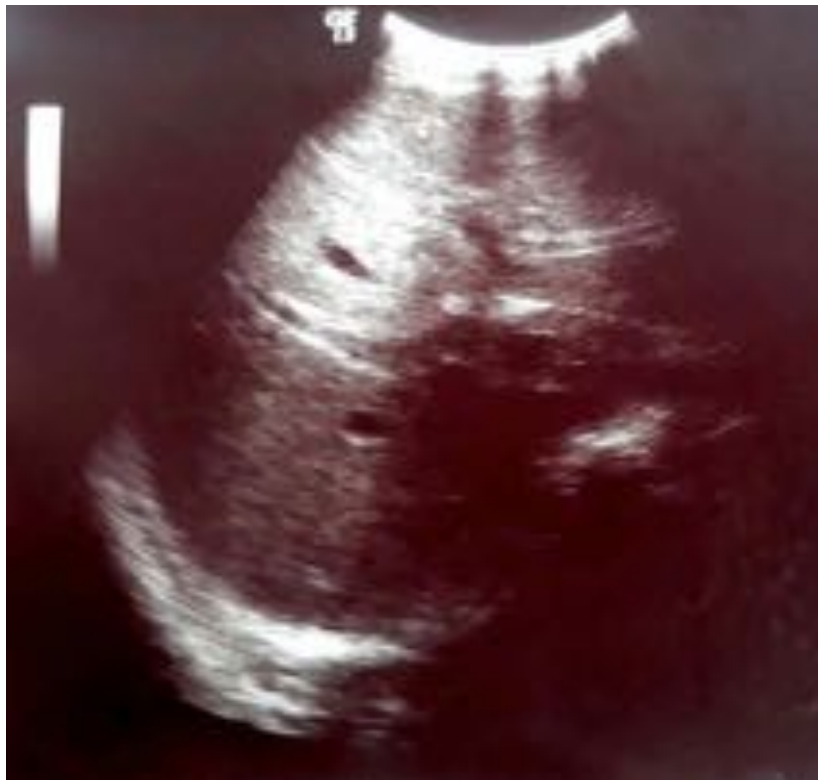


Imagen en interfase hiperecogénica con densa sombra acústica posterior descrita en la topografía de la cámara gástrica

allá del esófago, debido al gran tamaño del tricobezoar, que obstruía alrededor del 80 % de la luz del tracto gastrointestinal. Se realizaron análisis paraclínicos de control, como hemograma, transaminasas, bilirrubinas y uroanálisis, que fueron normales.

Una vez realizado el diagnóstico imagenológico concordante con la clínica, se decidió llevar a la extracción quirúrgica mediante gastrotomía abierta y se encontró un tricobezoar gigante de 6 x 6 x 20 centímetros con ocupación completa del cuerpo gástrico y parcial del duodeno (*Figura 2*).

Fue evaluada por el equipo interdisciplinario de Psiquiatría, Psicología, Trabajo Social y Nutrición, quienes realizaron psicoeducación. Psiquiatría inició el manejo farmacológico para el control de la ansiedad con fluoxetina a razón de 10 miligramos al día. En el posoperatorio, no presentó ninguna complicación, por lo que se dio el egreso con manejo farmacológico para su ansiedad y controles ambulatorios con las especialidades tratantes.

Actualmente, la paciente continúa en seguimiento interdisciplinario por el equipo de Pediatría y Psiquiatría para el manejo de la ansiedad asociada a la tricotilomanía y tricofagia,

con una adecuada ganancia ponderal y disminución de los episodios ansiosos.

DISCUSIÓN

Los bezoares gástricos son entidades infrecuentes en las edades pediátricas. La mayoría de los casos corresponden a tricobezoares, que son hallazgos de cabello encontrados en el estómago secundarios a la tricotilomanía y a la tricofagia.⁷ La incidencia de esta enfermedad es rara y solo se han reportados algunos casos en el mundo;⁸ el 90 % se presentan en mujeres, y el 80 % de estos ocurren en menores de 30 años,⁹ a diferencia de nuestro caso, en el que llama la atención que ocurre en una paciente de sexo femenino en edad escolar. En la literatura, hay muy pocos casos reportados en este grupo etario. En nuestro medio, no existen estudios que evalúen la frecuencia de esta enfermedad. En general, los bezoares se pueden encontrar en el estómago en menos del 0,5 % de los individuos sometidos a endoscopías de las vías digestivas altas. Sin embargo, la prevalencia de bezoares, probablemente, varía entre grupos étnicos y ubicaciones geográficas.¹⁰

El espectro clínico de estos pacientes es variable; la mayoría de ellos, en el inicio,

Figura 2. Tricobezoar gigante encontrado en la cavidad gástrica



pueden permanecer asintomáticos por largos períodos. Los síntomas, típicamente, comprenden zonas de alopecia, dolor abdominal, náuseas, vómitos, pérdida de peso, anorexia, saciedad temprana y síntomas relacionados con la anemia, como mareo, palpitaciones y cansancio.¹ Esta presentación es similar a la encontrada en nuestro caso, dado que la paciente presentaba, al momento de la inspección, áreas de alopecia que indicaron la tricotilomanía y la posible tricofagia, asociadas al dolor abdominal crónico, por el que había consultado previamente, pero sin un diagnóstico claro. Al momento de la realización del diagnóstico, se presentaban náuseas y pérdida de peso, aunque sin alteraciones relacionadas con síntomas anémicos.

Las masas palpables en el abdomen también se encuentran dentro del espectro clínico.¹¹ Este hallazgo fue fundamental en nuestro caso para realizar un correcto abordaje clínico y el posterior diagnóstico.

Para el diagnóstico de esta entidad, se debe iniciar con un abordaje adecuado del paciente y una historia clínica completa. Dentro de los estudios imagenológicos, está la ecografía de abdomen, en la cual se puede observar un área ecogénica con sombra acústica posterior. También en la tomografía computarizada de abdomen, se pueden detectar bezoares gástricos y del intestino delgado, al visualizar una masa en el tracto gastrointestinal con burbujas de aire retenidas y con apariencia moteada.¹⁰ Sin embargo, el estándar de oro lo constituye la endoscopia de las vías digestivas altas, que desempeña un papel fundamental en su diagnóstico y tratamiento cuando es posible.¹²

El abordaje integral en estos pacientes es fundamental. Inicialmente, se intenta la extracción endoscópica, siempre y cuando sea factible. En aquellos casos en los que no lo es, el abordaje quirúrgico se convierte en el tratamiento de elección. En nuestra paciente, se intentó la extracción endoscópica sin tener éxito por la falta de avance esofágico. Se recurrió a la gastrotomía,¹³ debido al tamaño del tricobezoar, por las posibles complicaciones al intentar un abordaje laparoscópico, como la perforación de víscera hueca, lesión de órgano sólido, lesión vascular mayor y neumoperitoneo residual doloroso. Además del manejo quirúrgico, el abordaje por el equipo de Psiquiatría es fundamental para prevenir la recurrencia de estos casos, la cual alcanza cifras de hasta el 20 % si no se controlan los factores de ansiedad, como la tricofagia.

Por ello, es importante identificar las causas asociadas al trastorno, que, en nuestro caso, fueron el maltrato físico previamente recibido por la paciente y las escenas asociadas a este, que causaban ansiedad.¹⁴

Finalmente, el seguimiento interdisciplinario se convierte en una importante herramienta para explorar y tratar las causas psicoemocionales subyacentes, así como la psicoeducación hacia los pacientes y sus familiares sobre los riesgos que conlleva la recidiva del cuadro clínico. En este caso, al tratarse de una paciente que se encuentra en un ciclo vital temprano, el fortalecimiento y la adecuada estructuración de una personalidad sólida son preponderantes para evitar posteriores recurrencias. ■

REFERENCIAS

1. Akbar S, Akbar L, Akbar N, Nawras A. Trichobezoar-Induced Heartburn in a Teenage Girl: A Case Report. *J Invest Med High Impact Case Rep*. 2018;6:2324709618776345.
2. Gorter R, Kneepkens C, Mattens E, Aronson D, et al. Management of trichobezoar: Case report and literature review. *Pediatr Surg Int*. 2010; 26(5):457-63.
3. Naik S, Gupta V, Naik S, Rangole A, et al. Rapunzel syndrome reviewed and redefined. *Dig Surg*. 2007; 24(3):157-61.
4. Couceiro A, Viveiro C, Capelão G, Nobre J, et al. Trichobezoar—a rare cause of abdominal mass and gastric outlet obstruction. *GE Port J Gastroenterol*. 2015; 23(1):50-3.
5. Phillips MR, Zaheer S, Drugas GT. Gastric trichobezoar: case report and literature review. *Mayo Clin Proc*. 1998; 73(7): 653-6.
6. Calabuig R, Navarro S, Carrió I, Artigas V, et al. Gastric emptying and bezoars. *Am J Surg*. 1989; 157(3):287-90.
7. Marique L, Wirtz M, Henkens A, Delchambre E, et al. Gastric Perforation due to Giant Trichobezoar in a 13-Year-Old Child. *J Gastrointest Surg*. 2017; 21(6):1093-4.
8. Nettikadan A, Ravi MJ, Shivaprasad M. Recurrent Rapunzel syndrome – A rare tale of a hairy tail. *Int J Surg Case Rep*. 2018; 45:83-6.
9. Bargas-Ochoa M, Xacur-Hernández M, Espadas-Torres M, Quintana Gamboa A, et al. Síndrome de Rapunzel con doble tricobezoar simultáneo en una adolescente: Reporte de caso. *Rev Chil Pediatr*. 2018; 89(1):98-102.
10. Iwamuro M, Okada H, Matsueda K, Inaba T, et al. Review of the diagnosis and management of gastrointestinal bezoars. *World J Gastrointest Endosc*. 2015; 7(4):336-45.
11. D'Amora M, Cremone G, Rossi E, Zeccolini M. A non-occlusive bezoar of caecum in a 7-year-old child: ultrasound detection and multimodality imaging management. *J Ultrasound*. 2015; 19(3):223-6.
12. Zhao J, Zhao W, Wang Y. Endoscopic retrieval of gastric trichophytobezoar: case report of a 12-year-old girl with trichophagia. *Medicine (Baltimore)*. 2017; 96(3):e5969.
13. Coronel C, Martínez Arguello D, Cáceres R, Vera A. Síndrome de retención gástrica por tricobezoar. *Rev Cir Parag*. 2012; 36(2):30-2.
14. Frey AS, McKee M, King RA, Martin A. Hair apparent: Rapunzel syndrome. *Am J Psychiatry*. 2005; 162(2):242-8.

Hallazgos clínicos, bioquímicos y moleculares de la acidemia propiónica. Reporte de un caso

Clinical, biochemical and molecular findings of propionic acidemia

Prof. Francisco Cammarata-Scalisi^a, Dra. Chiu Yen-Hui^b, Dra. Liu Tze-Tze^{b,c}, Prof. Gloria Da Silva^a, Lic. Dianora Araque^a, Dr. Michele Callea^d y Prof. Andrea Avendaño^a

RESUMEN

La acidemia propiónica es un trastorno infrecuente con patrón de herencia autosómico recesivo causado por la deficiencia de la enzima mitocondrial propionil-CoA carboxilasa, que convierte el propionil-CoA a D-metilmalonil-CoA. Se expone el caso de un recién nacido masculino con signos de dificultad respiratoria, vómitos y cansancio durante la alimentación. Presentó acidosis metabólica, cuerpos cetónicos en el suero y la orina positivos, hiperamonemia, anemia, trombocitopenia e hipoproteinemia. El estudio bioquímico por cromatografía de gases acoplada a espectrometría de masas en la muestra de orina fue sugestivo de acidemia propiónica. El estudio molecular en el gen *PCCA* encontró las mutaciones c.893A>G (p.K298R) en el padre y c.937C>T (p.R313X) en la madre. Existe la necesidad de establecer el diagnóstico de esta entidad infrecuente para implementar las medidas terapéuticas disponibles y aportar el oportuno asesoramiento genético.

Palabras clave: acidemia propiónica, propionil-CoA carboxilasa, gen *PCCA*, asesoramiento genético.

ABSTRACT

Propionic acidemia is an infrequent disorder with an autosomal recessive inheritance pattern caused by the deficiency of the mitochondrial enzyme propionyl-CoA carboxylase that converts propionyl-CoA to D-methylmalonyl-CoA. We present the case of a male newborn who showed signs of respiratory distress, vomiting and tiredness during feeding. He presented metabolic acidosis, positive serum and urine ketone bodies, hyperammonemia, anemia, thrombocytopenia and hypoproteinemia. The biochemical study by gas chromatography coupled to mass spectrometry in a urine sample was suggestive of propionic acidemia.

The molecular study in the *PCCA* gene found the mutations c.893A>G (p.K298R) in the father and c.937C>T (p.R313X) in the mother. There is a need to establish the diagnosis of this infrequent entity to implement the therapeutic measures available and provide the appropriate genetic counseling.

Key words: propionic acidemia, propionyl-CoA carboxylase, *PCCA* gene, genetic counseling.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2019.e288>

Cómo citar: Cammarata-Scalisi F, Yen-Hui C, Tze-Tze L, Da Silva G, et al. Hallazgos clínicos, bioquímicos y moleculares de la acidemia propiónica. Reporte de un caso. *Arch Argent Pediatr* 2019;117(3):e288-e291.

INTRODUCCIÓN

La acidemia propiónica (AP, OMIM #606054) es una entidad metabólica hereditaria de los ácidos orgánicos que presenta un patrón de herencia autosómico recesivo, causado por la deficiencia de la enzima mitocondrial propionil-CoA carboxilasa (PCC), la cual está compuesta de dos subunidades, una α (*PCCA*, OMIM #232000), cuyo gen se localiza en 13q32, y una β (*PCCB*, OMIM #232050), localizada en 6p21. Esta enzima es dependiente de biotina y cataliza la carboxilación de propionil-CoA a D-metilmalonil-CoA, que se encuentra involucrada en el catabolismo de los aminoácidos de cadena ramificada, ácidos grasos de cadena impar,¹⁻⁴ cadenas laterales del colesterol, timina y uracilo,¹ y fermentación bacteriana de los carbohidratos en el intestino.⁴ La incidencia mundial estimada es de 1 en 50 000-100 000 recién nacidos. No obstante, puede presentarse desde 1 en 1000 en Groenlandia hasta 1 en 660 000 en Taiwán.⁵

Alrededor del 80 % de los pacientes presenta la forma de aparición temprana o neonatal aguda (diagnosticada antes de los tres meses de edad). Corresponde la forma clásica y más grave, caracterizada por presentar síntomas clínicos sugestivos de intolerancia a las proteínas, como descompensación grave, determinada por acidosis metabólica e hiperamonemia, además de letargia, vómitos, rechazo al alimento, deshidratación, hipotonía, convulsiones y arritmias cardíacas,

- Unidad de Genética Médica, Departamento de Puericultura y Pediatría, Universidad de Los Andes, Mérida, Venezuela.
- Department of Education and Research, Taipei City Hospital, Taipei, Taiwan.
- VYM Genome Research Center, National Yang-Ming University, Taipei, Taiwan.
- Unit of Dentistry, Bambino Gesù Children's Hospital, IRCCS, Rome, Italy.

Correspondencia:

Prof. Francisco Cammarata-Scalisi:
francocammarata19@gmail.com

Financiamiento: Ninguno.

Conflicto de intereses: Ninguno que declarar.

Recibido: 28-7-2018

Aceptado: 2-1-2019

que pueden causar la muerte a edades tempranas. La segunda forma de aparición es la tardía o progresiva crónica, la cual muestra retardo en el crecimiento y del desarrollo.^{3,6-9} Esta entidad se asocia, por lo general, con complicaciones neurológicas;^{2,3,7,8} además, puede presentar miocardiopatía,^{2,8} mayormente dilatada. Se ha asociado con el síndrome de QT largo,² alteraciones gastrointestinales, renales, hematológicas, inmunológicas, dermatológicas^{3,10} y trastorno del espectro autista.¹¹

Se expone el caso de un recién nacido con hallazgos clínicos y bioquímicos de AP para dar a conocer la forma de presentación más común y, así, facilitar la sospecha diagnóstica y el rápido reconocimiento por parte de neonatólogos y pediatras.

CASO CLÍNICO

Recién nacido masculino, producto de padres sanos y no consanguíneos. La madre era segunda gesta, con un aborto previo no estudiado. El embarazo fue controlado, complicado con infección de las vías urinarias al final de la gestación. Nació por cesárea segmentaria a las 38 semanas, sin complicación. El peso al nacer fue de 3000 g, con puntaje z -0,6, y la talla, de 51 cm, con puntaje z 0,7.

Al tercer día de nacido, presentó signos de dificultad respiratoria y decaimiento, sin fiebre ni cianosis. Fue hospitalizado con los diagnósticos iniciales de sepsis y deshidratación. Al momento del examen físico de ingreso, se evidenció mucosa oral seca, frecuencia respiratoria de 90 respiraciones por minuto, aleteo nasal, tiraje intercostal y subcostal. Ante la auscultación, murmullo vesicular rudo con *roncus* bilaterales, y el resto de la exploración, dentro de la normalidad.

Los cultivos de líquido cefalorraquídeo, sangre, orina y heces no arrojaron la presencia de agentes patógenos. El perfil de toxoplasmosis, rubeola, citomegalovirus, herpes simple y otros agentes (*toxoplasmosis, rubella, cytomegalovirus, herpes simplex virus and other agents; TORCH*, por sus siglas en inglés) fue igualmente negativo. Las transaminasas hepáticas y el perfil tiroideo se encontraron dentro de la normalidad. Presentó elevación en las cifras de lactato deshidrogenasa, cuerpos cetónicos en el suero y la orina positivos, hipocalcemia e hiperfosfatemia. Se evidenció hiperamonemia (con valores que oscilaron entre 208 y 1470 $\mu\text{g/dl}$), que fue tratada con cese del aporte proteico, alto aporte calórico y carnitina.

No pudieron usarse quelantes de amonio ante la sospecha de acidemia orgánica y hemodiálisis por el bajo peso del paciente. Presentó, además, episodios de hipo- e hiperglucemia. A los 14 días de nacido, sufrió hipoproteinemia con disminución de las cifras de albúmina e hiperbilirrubinemia a expensas de la indirecta. Permaneció hospitalizado en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales, sin evidenciar evolución clínica satisfactoria hasta los 32 días de nacido.

La ecografía transfontanelar realizada a los seis días de nacido fue normal y la renal mostró doble sistema pielocalicial izquierdo. La evaluación cardiovascular evidenció insuficiencia aórtica leve y displasia tricúspide con regurgitación moderada.

Luego de una leve mejoría a los 53 días, presentó vómito de contenido alimentario en dos oportunidades. Concomitantemente, disminución en la succión y cansancio durante la alimentación, por lo que fue hospitalizado de nuevo. La hematología completa evidenció anemia grave de 3,5 g/dl y plaquetopenia de 17 000 mm^3 , por lo cual recibió transfusiones sanguíneas en dos oportunidades, sin presentar mejoría. Se encontró, además, en acidosis metabólica por estudios de gases arteriales. El estudio bioquímico por cromatografía de gases acoplada a espectrometría de masas en la muestra de orina mostró excreción aumentada de 2-hidroxibutirato, 3-hidroxipropionato, 3-hidroxibutirato, propionilglicina PG1 y PG2, metilcitrato, 3-hidroxivalerato, tiglicina TG1 y TG2 y glicina. Ante estos hallazgos, se inició el uso de fórmula indicada para la AP.

A los 59 de días, presentó cianosis, convulsión tónico clónica, por lo que se ingresó a la Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos y recibió respiración asistida. Se evidenció una leve mejoría, con medidas nutricionales y fórmula láctea específica para AP. Sin embargo, se mantuvo la hiperamonemia con cifras de 289 $\mu\text{g/dl}$ y, a los dos meses y 20 días, presentó un paro cardiorrespiratorio, el cual no respondió a las maniobras de reanimación.

Posteriormente al fallecimiento del paciente, se dispuso del estudio molecular por secuenciación de Sanger en los genes *PCCA* y *PCCB* en los progenitores, para confirmar su estado de portador, y se encontraron las mutaciones c.893A>G (p.K298R) en el padre y c.937C>T (p.R313X) en la madre, ambas en el gen *PCCA* (Figura 1).

DISCUSIÓN

La AP es causada por la baja actividad de la PCC, que produce la generación tóxica del ácido propiónico a partir de la propionil-CoA acumulado en la matriz de las mitocondrias.^{8,9} Este defecto genera la acumulación de intermediarios metabólicos, como el ácido 3-hidroxipropiónico y metilcitrato en la orina y la propionilcarnitina en la sangre. La hiperamonemia descrita puede ser debida a la inhibición del ciclo de la urea, que contribuye a la morbilidad.⁶

La acumulación de ácidos orgánicos, transportada a través de la barrera hematoencefálica o sintetizada en el sistema nervioso central, conduce a las alteraciones metabólicas debido a su toxicidad. Esto causa daño cerebral e inhibición del metabolismo mitocondrial, que explica la acidosis, la hipoglucemia y la hiperamonemia. Además, un déficit secundario de carnitina genera la disminución en la energía y el estrés oxidativo se debe a la disminución de la capacidad antioxidante.³

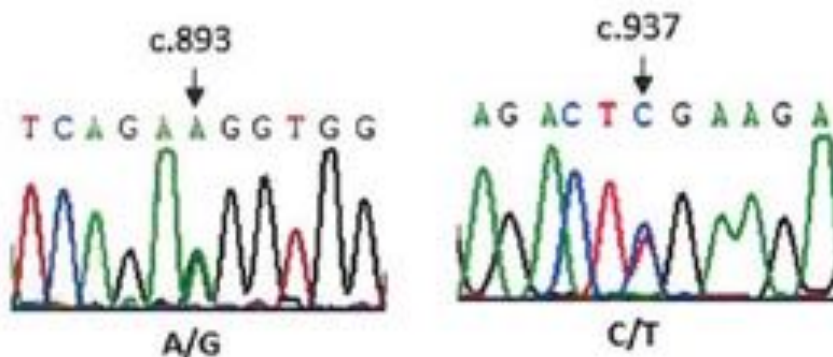
En la actualidad, no existe tratamiento curativo para la AP, por lo que el manejo es sintomático, con dieta baja en proteínas de alta energía o el suplemento con mezclas específicas libres de sustratos propiogénicos o precursores del propionil CoA, como los aminoácidos de cadena ramificada (valina, isoleucina, metionina, treonina) y ácidos grasos de cadena impar,^{6,8} con el objeto de minimizar la producción de metabolitos tóxicos.⁵ Se debe aumentar la ingesta de carbohidratos, evitar largos períodos de ayuno, suplir con L-carnitina para eliminar el exceso de ácido propiónico,^{4,5,7} emplear laxantes para tratar o prevenir la constipación y antibióticos

(metronidazol) para prevenir el sobrecrecimiento bacteriano.⁴ El trasplante de hígado se ha usado para mejorar los síntomas de la hiperamonemia,⁷ la supervivencia, la calidad de vida, para prevenir el deterioro neurológico¹² y para la reversión de la cardiomiopatía.¹³ Sin embargo, estos solo mejoran parcialmente los síntomas y el resultado general en la forma grave sigue siendo decepcionante. Por lo tanto, existe la necesidad de desarrollar un tratamiento alternativo duradero y seguro.⁹

Entre las complicaciones presentes en el trasplante de hígado en dos centros europeos, la mortalidad estuvo en el 58 % con empeoramiento de la función renal. No obstante, se recomienda monitorear las funciones cardíacas y renales antes y después de la intervención, usando inmunosupresión renal. Se sospecha que algunas de las complicaciones pueden estar relacionadas con la toxicidad acumulada por el defecto.¹⁴

Después del fallecimiento del paciente, y ante el seguimiento en los progenitores, se dispuso y se realizó un estudio molecular en ellos y se encontró una nueva mutación tipo cambio de sentido en el gen *PCCA* en el padre, el cual resultó patogénica según el programa PolyPhen-2. Por su parte, la madre presentó una mutación sin sentido en el mismo gen, por lo que se podría intuir que el paciente estudiado fue heterocigoto compuesto. Las mutaciones en el gen *PCCA* fueron las más frecuentes en una serie de 25 pacientes, pues se encontró en 18 de ellos. La mutación encontrada en la madre estuvo presente en 9 alelos (cuatro pacientes como homocigotos y uno como heterocigoto compuesto), asociada a la aparición temprana de la entidad y a la muerte antes del año de edad.¹⁵

FIGURA 1. Secuenciación de Sanger. Izquierda (padre): mutación c.893A>G (p.K298R); derecha (madre): c.937C>T (p.R313X); en ambos casos, en el gen *PCCA*



En conclusión, después del descarte de infección y otras alteraciones comunes en el período neonatal e infantil que pueden llevar, en ocasiones, a una evolución tórpida, se debe plantear la presencia de un error innato del metabolismo. El diagnóstico clínico en la AP se puede confirmar por estudios bioquímicos y el análisis molecular del gen *PCCA* o *PCCB*. Por lo general, estos estudios son de difícil acceso en nuestra región y pueden retrasar el diagnóstico. Ante los hallazgos clínicos y de laboratorio presentes de forma precoz en el niño, se solicitó el estudio bioquímico para establecer el diagnóstico de AP. Además, se identificó el estado de portador sano en sus progenitores. A pesar del manejo sintomático brindado al paciente, la evolución fue desfavorable. Ante la presencia de una entidad con patrón de herencia autosómico recesivo, se debe brindar un oportuno asesoramiento genético familiar con riesgo de recurrencia del 25 % para futuras gestaciones de la pareja. ■

Agradecimientos

Al Doctor Emanuele Bellacchio, Research Laboratories, Bambino Gesù Children's Hospital, IRCCS, Rome, Italy.

A la Licenciada Rosalía Gumina F., directora de la Biblioteca del Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes, Universidad de Los Andes.

REFERENCIAS

- Grünert SC, Bodi I, Odening KE. Possible mechanisms for sensorineural hearing loss and deafness in patients with propionic acidemia. *Orphanet J Rare Dis*. 2017; 12(1):30.
- Fuertes Moure A, Centeno Jiménez M, Álvarez García-Rovés R, Gil Villanueva N, et al. Acidemias propiónicas y síndrome QT largo: una asociación potencialmente grave. *An Pediatr (Barc)*. 2015; 83(4):281-2.
- Arias C, Raimann E, Peredo P, Cabello J, et al. Propionic acidemia and optic neuropathy: a report of two cases. *JIMD Rep*. 2014; 12:1-4.
- Daly A, Pinto A, Evans S, Almeida MF, et al. Dietary practices in propionic acidemia: A European survey. *Mol Genet Metab Rep*. 2017; 13:83-9.
- Chiu YH, Liu YN, Liao WL, Chang YC, et al. Two frequent mutations associated with the classic form of propionic acidemia in Taiwan. *Biochem Genet*. 2014; 52(9-10):415-29.
- Chapman KA, Collado MS, Figler RA, Hoang SA, et al. Recapitulation of metabolic defects in a model of propionic acidemia using patient-derived primary hepatocytes. *Mol Genet Metab*. 2016; 117(3):355-62.
- Rafique M. Emerging trends in management of propionic acidemia. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2014; 58(3):237-42.
- Gotoh K, Nakajima Y, Tajima G, Watanabe Y, et al. Determination of methylmalonyl coenzyme A by ultra high-performance liquid chromatography tandem mass spectrometry for measuring propionyl coenzyme A carboxylase activity in patients with propionic acidemia. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*. 2017; 1046:195-9.
- Darvish-Damavandi M, Ho HK, Kang TS. Towards the development of an enzyme replacement therapy for the metabolic disorder propionic acidemia. *Mol Genet Metab Rep*. 2016; 8:51-60.
- Grünert SC, Müllerleile S, De Silva L, Barth M, et al. Propionic acidemia: clinical course and outcome in 55 pediatric and adolescent patients. *Orphanet J Rare Dis*. 2013; 8:6.
- Witters P, Debbold E, Crivelly K, Vande Kerckhove K, et al. Autism in patients with propionic acidemia. *Mol Genet Metab*. 2016; 119(4):317-21.
- Li M, Dick A, Montenegro M, Horslen S, et al. Cost-effectiveness of liver transplantation in methylmalonic and propionic acidemias. *Liver Transpl*. 2015; 21(9):1208-18.
- Arrizza C, De Gottardi A, Foglia E, Baumgartner M, et al. Reversal of cardiomyopathy in propionic acidemia after liver transplantation: a 10-year follow-up. *Transpl Int*. 2015; 28(12):1447-50.
- Charbit-Henrion F, Lacaille F, McKiernan P, Girard M, et al. Early and late complications after liver transplantation for propionic acidemia in children: a two centers study. *Am J Transplant*. 2015; 15(3):786-91.
- Gupta D, Bijarnia-Mahay S, Kohli S, Saxena R, et al. Seventeen novel mutations in *PCCA* and *PCCB* genes in Indian propionic acidemia patients, and their outcomes. *Genet Test Mol Biomarkers*. 2016; 20(7):373-82.

Síndrome de Kartagener: diagnóstico neonatal. A propósito de un caso

Kartagener syndrome: neonatal diagnosis. A case report

Dra. Ma. del Rocío Pérez Crespo^a, Dra. Mercedes Fariñas Salto^a, Dra. Rocío Chacón Aguilar^a,
Dra. Adriana Navas Carretero^a, Dra. Eva Sanavia Morán^a, Dra. Salomé Albi Rodríguez^b y
Dra. Begoña Pérez-Moneo Agapito^a

RESUMEN

El síndrome de Kartagener es una enfermedad hereditaria autosómica recesiva caracterizada por la asociación de discinesia ciliar primaria y la tríada situs inversus total, sinusitis crónicas y bronquiectasias. Su prevalencia varía en 1/15 000-1/30 000, pero se estima que muchos pacientes con discinesia ciliar primaria no han sido diagnosticados. Su presentación clínica es inespecífica y heterogénea, y no hay una única prueba gold standard para su diagnóstico. Esto, unido a las limitaciones y no disponibilidad de las pruebas, hace que el diagnóstico se retrase. Un diagnóstico y tratamiento adecuados de forma precoz modifican el pronóstico. En los últimos años, las sociedades han publicado algoritmos diagnósticos para pacientes con clínica sugestiva. Por ello, es importante una puesta al día y enfatizar en la necesidad de una sospecha clínica ante las manifestaciones clínicas de esta enfermedad.

Se presenta a un recién nacido con este síndrome diagnosticado por estudio genético en un hospital secundario.

Palabras clave: síndrome de Kartagener, discinesia ciliar primaria, situs inversus, síndrome de dificultad respiratoria del recién nacido.

ABSTRACT

Kartagener Syndrome is an inherited autosomal recessive disorder characterized by primary ciliary dyskinesia and the triad of situs inversus viscerum, chronic sinus disease and bronchiectasis. Its prevalence varies from 1/15 000 to 1/30 000 but it is estimated that a lot of patients with primary ciliary dyskinesia have not been diagnosed as such. Its clinical presentation is non-specific and heterogeneous, and there is not a single, gold standard, diagnostic test. The diagnosis is often delayed because of these reasons and limitations and no availability of diagnostic tests. Early diagnosis and treatment change patient's prognosis. In addition, Scientific Societies have published recent diagnostic algorithm to evaluate the patient with suspected primary ciliary dyskinesia. Therefore,

it is important to keep up to date with all the latest articles. We present the case of a newborn with this syndrome diagnosed by genetic analysis in a secondary care hospital.

Key words: Kartagener syndrome, primary ciliary dyskinesia, situs inversus, newborn respiratory distress syndrome.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2019.e292>

Cómo citar: Pérez Crespo MR, Fariñas Salto M, Chacón Aguilar R, Navas Carretero A, et al. Síndrome de Kartagener: diagnóstico neonatal. A propósito de un caso. *Arch Argent Pediatr* 2019;117(3):e292-e296.

INTRODUCCIÓN

El síndrome de Kartagener es una enfermedad genética poco frecuente, definido por la tríada clínica característica situs inversus total, sinusitis crónicas y bronquiectasias. Fue descrito por primera vez por el neumólogo Manes Kartagener en 1933.¹ Los pacientes con esta patología se incluyen entre los afectados por otro síndrome más amplio denominado discinesia ciliar rimaria (DCP). Esta se hereda con patrón autosómico recesivo y conlleva una alteración de la función y estructura del flagelo que afecta a todos los epitelios ciliados del organismo.^{2,3}

La prevalencia estimada es de 1/15 000-1/30 000 personas, aunque trabajos recientes la sitúan en 1/10 000 recién nacidos vivos.³ En 2006, se creó el primer grupo de trabajo internacional de la European Respiratory Society con el objetivo de mejorar la disponibilidad de los datos mediante un estudio de cohorte retrospectivo y la creación de un registro internacional prospectivo,⁴ lo que favoreció el conocimiento de esta patología y la elaboración de guías diagnósticas y terapéuticas.^{5,6}

Actualmente, dado que, en el período neonatal, las bronquiectasias y sinusitis no están presentes y que un manejo adecuado y precoz mejora el pronóstico, este síndrome podría sospecharse por la presencia de DCP y situs inversus.^{2,7}

a. Hospital Universitario Infanta Leonor, Madrid, España.

b. Hospital Universitario 12 de Octubre, España.

Correspondencia:

Dra. M.^a del Rocío Pérez Crespo: rociperez@hotmail.com

Financiamiento: Ninguno.

Conflicto de intereses: Ninguno que declarar.

Recibido: 30-7-2018

Aceptado: 3-1-2019

Se describe un caso de síndrome de Kartagener que se manifestó precozmente con distrés respiratorio neonatal.

CASO CLÍNICO

Recién nacida a término (39 semanas) con peso al nacer de 2730 g (p11), primera hija de padre y madre sanos, no consanguíneos. Gestación controlada con analíticas y ecografías prenatales que no detectaban alteraciones significativas. Parto instrumental con fórceps, APGAR 9/10; no precisó reanimación al nacer. Sin antecedentes familiares de interés.

A las 41 horas de vida, ingresó desde la planta de obstetricia por el inicio de dificultad respiratoria. En la exploración física, presentaba tiraje, polipnea, regular estado general, mala coloración mucocutánea, y llamó la atención la auscultación del latido cardíaco desplazado a la derecha. Ante la sospecha de sepsis clínica, se extrajeron análisis de laboratorio, que constataron como dato de relevancia un aumento máximo de proteína C reactiva (PCR) de 21 mg/L, hemocultivos negativos, y se inició antibioterapia empírica con ampicilina y gentamicina. El citoquímico del líquido cefalorraquídeo era normal. En la radiografía de tórax realizada, se observaron corazón y fundus gástrico en el lado derecho e hígado en el izquierdo, con campos pulmonares sin signos de condensación ni escapes aéreos (Figura 1).

FIGURA 1. Radiografía de tórax-abdomen: situs inversus completo. Punta cardíaca a la derecha. Hígado en el hipocondrio izquierdo y fundus gástrico en el hipocondrio derecho



Como estudios complementarios, se realizaron ecografías transfontanelar y abdominal, en las que se confirmó el situs inversus total, sin otras malformaciones asociadas. Ecocardiograma: situs inversus, dextrocardia, dextroápex, corazón estructural y funcionalmente normal con signos indirectos de hipertensión pulmonar leve del recién nacido.

Precisó, desde su ingreso, soporte respiratorio, inicialmente, con presión positiva continua en las vías respiratorias (*continuous positive airway pressure*; CPAP, por sus siglas en inglés) nasal durante 2 días y, luego, con oxigenoterapia de alto flujo, flujo máximo de 5 latidos por minuto (lpm). Continuó con dificultad respiratoria moderada en los días sucesivos, a pesar de haber completado el tratamiento antibiótico, sin confirmación de infección por cultivos negativos, virológico de secreciones nasofaríngeas y controles de laboratorio normales. Ante la persistencia de la dificultad respiratoria inexplicable por otros motivos, unido a la presencia de situs inversus, se pensó en atribuir su causa al síndrome de Kartagener, por lo que se solicitó su estudio genético.

La evolución clínica posterior fue lenta pero favorable, sin necesidad de asociar otras medidas terapéuticas, lo que permitió la retirada de oxigenoterapia a los 20 días y el alta hospitalaria antes del mes de vida. De forma ambulatoria, se remitió para el seguimiento en consultas externas de Neumología y Fisioterapia Respiratoria. En el estudio genético, se detectaron dos variantes del gen *CCDC39*: c.357+1G>C asociada a la DCP y c.1362G>A (p.Gln454Gln), que no había sido reportada previamente y, por tanto, su significado clínico aún era desconocido. Ambas tenían una frecuencia muy baja en la población normal. Actualmente, la paciente tiene 5 meses de vida, presenta adecuada curva de ganancia ponderal y no ha presentado complicaciones ni requerimientos de oxigenoterapia asociados a su patología.

DISCUSIÓN

La DCP es la forma más frecuente de "ciliopatía";⁸ en la que se ve afectada la motilidad de los cilios, lo que produce un aclaramiento mucociliar deficiente.⁹ Existe una gran variabilidad fenotípica debido a que los cilios móviles se encuentran, fundamentalmente, en la superficie apical del epitelio respiratorio, cilíndrico ciliado pseudoestratificado, que tapiza la vía aérea, pero también el oído medio, los

senos paranasales, el epéndimo cerebral, las trompas de Falopio y los espermatozoides, entre otras localizaciones. Además, los cilios nodales embrionarios también son móviles y establecen la asimetría visceral y lateralidad del cuerpo; su ineficiencia da lugar a la aparición de situs inversus.⁸ El 50 % de las DCP tienen un situs inversus total, que aparece tan solo en el 0,001 % de la población general, y el 25 % de los pacientes con situs inversus total presentan una DCP.²

Las manifestaciones clínicas varían en función de la edad. En el período neonatal, más del 75 % de los casos presenta dificultad respiratoria con necesidad de oxígeno sin causa aparente. En la infancia, es frecuente la tos crónica productiva, otitis medias, rinorrea y obstrucción bronquial recurrente tratados erróneamente como asma, pero con mala respuesta al tratamiento, mientras que, en los adolescentes y en los adultos, son más frecuentes las bronquiectasias, sinusitis, cefalea e infertilidad en los varones.^{2,3} En un estudio prospectivo publicado en 2016 por Leigh et al., se definieron cuatro características clínicas específicas en la infancia (dificultad respiratoria neonatal con necesidad de oxígeno inexplicable, tos húmeda, congestión nasal todo el año y alteraciones de lateralidad), que, solas o en combinación, eran predictivas de DCP, y presentaron una especificidad mayor del 96 % con, al menos, 3 de estos síntomas.¹⁰

La clínica heterogénea e inespecífica favorece su diagnóstico tardío. Se publicó una encuesta internacional en la que el 35 % de los pacientes

había acudido a su médico más de 40 veces antes de ser remitidos para su diagnóstico.¹¹ El diagnóstico precoz podría disminuir los gastos de tratamiento, tal como se ha demostrado que ocurre en la fibrosis quística.¹²

En la actualidad, no existe una única prueba gold standard para el diagnóstico definitivo de DCP. Clásicamente, el diagnóstico se ha basado en la presencia de clínica sugestiva y demostración objetiva de las alteraciones estructurales del cilio con microscopía electrónica o disfunción ciliar mediante la evaluación de la frecuencia y el patrón de batido ciliar con video de alta resolución. Los inconvenientes son que solo se realizan en centros específicos, pueden existir cambios ciliares similares producidos por infecciones o contaminación y hasta el 30 % de los pacientes presentan cilios con ultraestructura normal.^{2,5-7,13} A estos métodos diagnósticos se ha unido, en los últimos años, la genética que detecta los genes implicados en el 65 % de los casos. Se han descrito más de 30 genes implicados; el *ANAH5* y *DNAI1* son los más frecuentes y se está intentando establecer una correlación genotipo-fenotipo. Pese a los avances, no necesariamente todas las mutaciones encontradas son patogénicas.³ Por ello, el estudio genético se usa para confirmar el diagnóstico en los pacientes con otras pruebas alteradas o alto índice de sospecha clínica.¹³ Otras pruebas diagnósticas son la inmunofluorescencia y la medición del óxido nítrico nasal. La precisión de esta última varía según el tipo de analizador y la edad del

TABLA 1. Protocolo de seguimiento clínico y pruebas complementarias en pacientes con discinesia ciliar primaria recomendado por la Sociedad Española de Neumología Pediátrica

Seguimiento clínico

- Neumología: 2-4 veces/año en los niños y 1-2 veces/año en los adultos.
- Otorrinolaringología: 1-2 veces/año en los niños, cuando sea necesario en los adultos.
- Otros: fisioterapia respiratoria, nutricionista, medicina reproductiva, psicología.

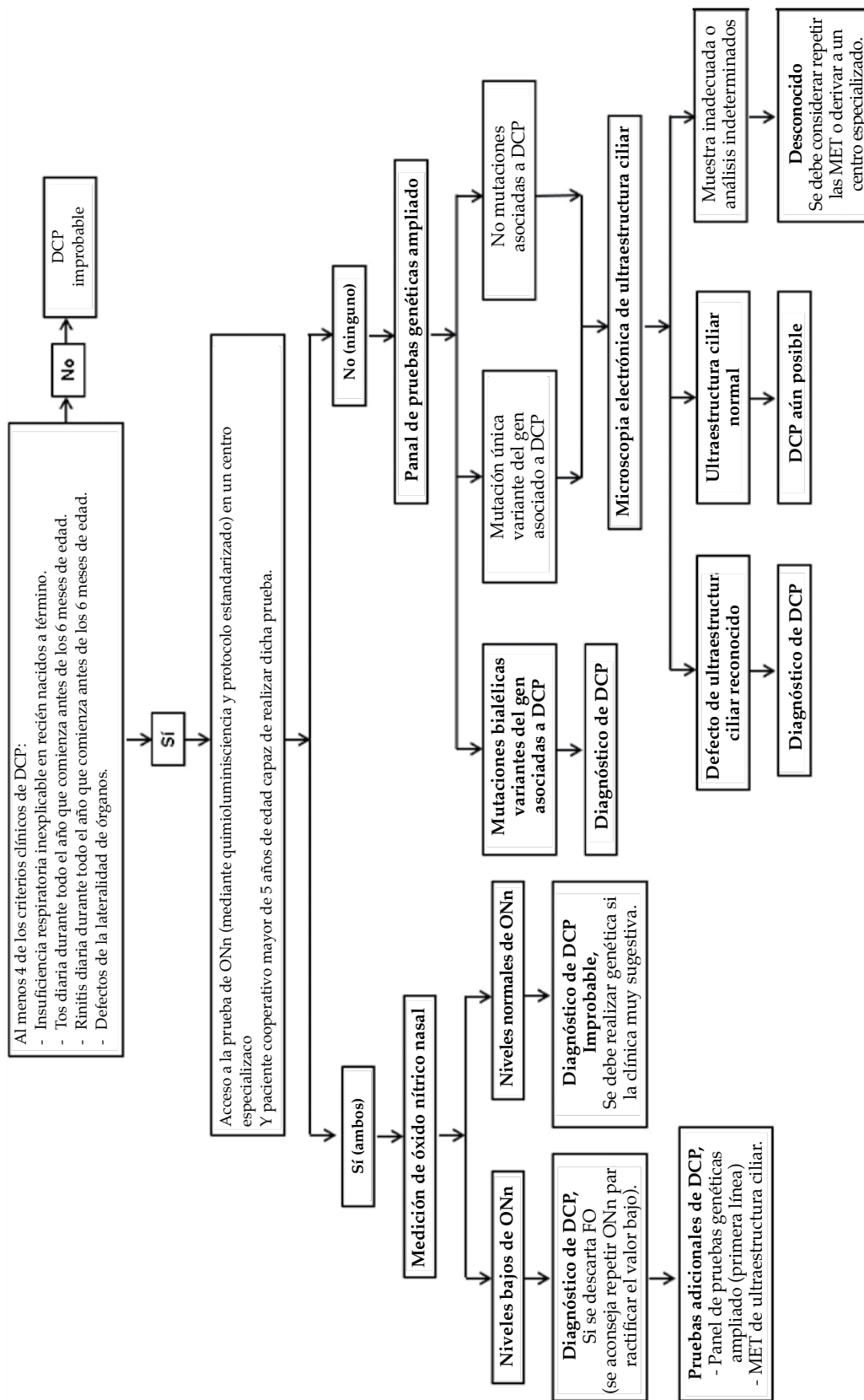
Pruebas complementarias en el seguimiento

- Radiografía de tórax: cada 2-4 años.
- TAC de tórax: a los 5-7 años y cuando se requiera clínicamente según cada caso.
- Microbiología de secreciones respiratorias: 2-4 veces/año.
- Cultivo de micobacterias atípicas: cada 2 años y si hay deterioro clínico sin causa aparente.
- Función pulmonar: 2-4 veces/año.
- Estudio de aspergilosis broncopulmonar alérgica: si hay sibilantes persistentes o deterioro clínico sin causa aparente.

Romero Rubio MT, Rovira Amigo S, Caballero Rabasco MA. Manejo del paciente afecto de discinesia ciliar primaria. *Protoc diagn ter pediatr*. 2017;1:423-437.

TAC: tomografía axial computada.

FIGURA 2. Algoritmo diagnóstico sugerido por la American Thoracic Society para los pacientes con sospecha clínica de discinesia ciliar primaria



ONn: óxido nítrico nasal; DCP: discinesia ciliar primaria; FQ: fibrosis quística; MET: microscopia electrónica de transmisión.

Shapiro AJ, Davis SD, Polineni D, Manion M et al, on behalf of the American Thoracic Society Assembly on Pediatrics. Diagnosis of primary ciliary dyskinesia: An Official American Thoracic Society Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med*. 2018;197(12):24-39.

paciente (tasa de falsos positivos del 36 % en los menores de 5 años),¹³ por lo que se recomienda usarla asociada a otras pruebas. Recientemente, la *American Thoracic Society* ha publicado un algoritmo diagnóstico para pacientes con clínica sugestiva de DCP (Figura 2).⁵ En el caso descrito, se solicitó el estudio genético, ya que existía un alto índice de sospecha, y otras pruebas, además de no estar disponibles, eran técnicamente difíciles de realizar por la edad de la paciente. El hallazgo de una mutación asociada a la DCP reforzó el diagnóstico de sospecha.

El manejo terapéutico actual no es específico; se basa en evidencias extrapoladas de la fibrosis quística, ya que, en su evolución, comparten la clínica de bronquiectasias y sinusopatía crónica. Los pilares del tratamiento son técnicas de aclaramiento mucociliar, fisioterapia respiratoria, ejercicio físico, prevención de infecciones con pautas de vacunación específicas, eliminación de exposición a desencadenantes inflamatorios e inhalaciones nebulizadas para diluir las secreciones, además del tratamiento específico de las complicaciones.^{2,7} En 2017, la Sociedad Española de Neumología Pediátrica publicó un protocolo de seguimiento de estos pacientes (Tabla 1). Cumpliendo el tratamiento y con un seguimiento estrecho, el pronóstico es, generalmente, favorable y llega, incluso, a tener una esperanza de vida normal. Pero, para ello, es fundamental un diagnóstico y tratamiento precoces, ya que su retraso se ha asociado a mayor número de sobreinfecciones y peor calidad de vida a largo plazo. En el futuro, el mejor conocimiento genético y fenotípico podría conducir a la creación de nuevas estrategias terapéuticas específicas.^{3,14} ■

REFERENCIAS

1. Fajardo Dubon GE, Cárcamo Portillo GA, Rivera Rodríguez VM, Flores Raudales BL. Síndrome de Kartagener: Reporte de caso. *Int J Med Surg Sci.* 2017;4(2):1174-7.
2. Escribano Montaner A, Armengot Carceller M. Discinesia ciliar primaria. *An Pediatr Contin.* 2013;11(1):38-45.
3. Romero Rubio MT, Rovira Amigo S, Caballero Rabasco MA. Manejo del paciente afecto de discinesia ciliar primaria. *Protoc Diagn Ter Pediatr.* 2017;1:423-37.
4. Goutaki M, Maurer E, Halbeisen FS, Amirav I, et al. The international primary ciliary dyskinesia cohort (iPCD Cohort): methods and first results. *Eur Respir J.* 2017;49(1):1601181.
5. Shapiro AJ, Davis SD, Polineni D, Manion M, Rosenfeld M, et al. Diagnosis of Primary Ciliary Dyskinesia: An Official American Thoracic Society Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med.* 2018;197(12):e24-39.
6. Lucas JS, Barbato A, Collins SA, Goutaki M, et al. European Respiratory Society guidelines for the diagnosis of primary ciliary dyskinesia. *Eur Respir J.* 2017;49:1601090.
7. Mirra V, Werner C, Santamaria F. Primary Ciliary Dyskinesia: An Update on Clinical Aspects, Genetics, Diagnosis, and Future Treatment Strategies. *Front Pediatr.* 2017;5:135.
8. Penín M, López Neyra A, Albi S, Alonso E, Gimeno A. Actualización en discinesia ciliar primaria: manejo actual y perspectivas de futuro. *Rev Patol Respir.* 2018;21(1):17-24.
9. Rubbo B, Lucas JS. Clinical care for primary ciliary dyskinesia: current challenges and future directions. *Eur Respir Rev.* 2017;26(145):170023.
10. Leigh MW, Ferkol TW, Davis SD, Lee HS, et al. Clinical Features and Associated Likelihood of Primary Ciliary Dyskinesia in Children and Adolescents. *Ann Am Thorac Soc.* 2016;13(8):1305-13.
11. Behan L, Dunn Galvin A, Rubbo B, Masefield S, et al. Diagnosing primary ciliary dyskinesia: an international patient perspective. *Eur Respir J.* 2016;48(4):1096-107.
12. Kuehni CE, Frischer T, Strippoli MPF, Maurer E, et al. Factors influencing age at diagnosis of primary ciliary dyskinesia in European children. *Eur Respir J.* 2010;36(6):1248-58.
13. Kuehni CE, Lucas JS. Diagnosis of primary ciliary dyskinesia: summary of the ERS Task Force report. *Breathe (Sheff).* 2017;13(3):166-78.
14. Behan L, Rubbo B, Lucas JS, Dunn Galvin A. The patient's experience of primary ciliary dyskinesia: a systematic review. *Qual Life Res.* 2017;26(9):2265-85.

Absceso periamigdalino bilateral en pediatría: reporte de un caso

Bilateral peritonsillar abscess in children: case report

Dra. María L. Scatolini^a, Dra. Ana C. Ragoni^a, Dra. Silvina A. Bravo^a, Dra. Liliana Novello^a y Dr. Gerardo L. Fiora^a

RESUMEN

El absceso periamigdalino es la complicación más frecuente de la amigdalitis aguda bacteriana, definido como la presencia de pus entre la cápsula periamigdalina y el músculo constrictor superior de la faringe. Habitualmente, su presentación es unilateral; es rara su afectación bilateral. Es más frecuente en adultos y poco común en niños. Cuando es bilateral, el paciente presenta odinofagia, trismus, sialorrea, fiebre y voz gutural, síntomas que comparte con el absceso unilateral, pero, en el examen físico, se evidencia abombamiento de ambos pilares anteriores, edema de úvula y paladar blando, sin asimetrías de las estructuras faríngeas. Se requiere un alto nivel de sospecha clínica para lograr el diagnóstico temprano. El manejo de la vía aérea, que podría ser dificultoso, es un aspecto importante en el tratamiento. Se presenta el caso clínico de un niño con absceso periamigdalino bilateral; se describe el proceso diagnóstico y terapéutico.

Palabras clave: absceso periamigdalino bilateral, niño.

ABSTRACT

Peritonsillar abscess is the most common complication of acute bacterial tonsillitis, defined as the presence of purulent exudate between the peritonsillar capsule and the superior constrictor muscle of the pharynx. Usually, its presentation is unilateral; its bilateral involvement is rare. It is more common in adults, being uncommon in children. Clinically, it presents odynophagia, trismus, sialorrhea, fever, guttural voice, symptoms that it shares with the unilateral abscess, evidencing in the physical examination bulging of both anterior pillars, edema of the uvula and soft palate, but without asymmetries of pharyngeal structures. A high level of clinical suspicion is required to achieve early diagnosis. The management of the airway, which could be difficult, is an important aspect in the treatment. It is reported the clinical case of a child with bilateral peritonsillar abscess, the diagnostic and therapeutic process.

Key words: bilateral peritonsillar abscesses, child.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2019.e297>

Cómo citar: Scatolini ML, Ragoni AC, Bravo SA, Novello L, Fiora GL. Absceso periamigdalino bilateral en pediatría: reporte de un caso. *Arch Argent Pediatr* 2019;117(3):e297-e300.

a. Hospital Policial Churrusca Visca, Ciudad de Buenos Aires, Argentina.

Correspondencia:
Dra. María L. Scatolini: mlscatolini@hotmail.com

Financiamiento: Ninguno.

Conflicto de intereses: Ninguno que declarar.

Recibido: 9-8-2018
Aceptado: 26-12-2018

INTRODUCCIÓN

El absceso periamigdalino es una colección de material purulento entre la cápsula periamigdalina y el músculo constrictor superior de la faringe. Representa la complicación más frecuente de la amigdalitis aguda bacteriana y afecta, en Estados Unidos, a 30 pacientes por cada 100 000 habitantes, con, aproximadamente, 45 000 casos por año.¹ Existen varias teorías acerca de su etiopatogenia; se postula que se produce por una extensión de la criptitis amigdalina, la cual genera periamigdalitis y, por último, la progresión de la infección a través de la cápsula, con la consiguiente formación del absceso periamigdalino.^{2,3} La presentación más frecuente es unilateral; la evidencia respecto a la presentación bilateral se limita a reportes de casos y series de casos. Además, la incidencia de esta forma atípica de presentación es mayor en los adultos y es poco común en los niños.⁴

Clínicamente, presenta síntomas sistémicos de infección, odinofagia, trismus, sialorrea y voz gutural, y se evidencia, en el examen físico, abombamiento de ambos pilares anteriores, edema del paladar blando y la úvula, la cual se ubica en la línea media. A diferencia de su presentación unilateral, no se evidencian asimetrías en la exploración de las fauces, situación que puede generar dificultades en la sospecha diagnóstica, con la consiguiente demora en el inicio del tratamiento.

Al igual que en los casos de presentación unilateral, el tratamiento se basa en antibioticoterapia endovenosa, corticoides, punción-aspiración, drenaje quirúrgico y/o amigdalectomía, pero, además, se debe considerar la posibilidad de que estos pacientes presenten, en su evolución, el compromiso de la vía aérea e intubación dificultosa, al igual que en los casos unilaterales de gran tamaño.

El objetivo de este reporte es presentar el caso clínico de un niño con absceso periamigdalino bilateral, compararlo con la bibliografía actual y enfatizar los puntos clave que ayudan en el diagnóstico temprano y en el tratamiento oportuno, poniendo especial interés en el manejo de la vía aérea.

CASO CLÍNICO

Paciente de sexo masculino, de 13 años de edad, con antecedentes médicos de obstrucción bronquial recurrente. Consultó a la Guardia de Emergencias Pediátricas por odinofagia, sialorrea, trismus, voz gutural y registros febriles de 5 días de evolución. Se realizó el test rápido para la detección de *Streptococcus pyogenes*, que fue negativo, por lo que se indicaron analgésicos y medidas generales. Persistió con la sintomatología y se agregó la imposibilidad de la ingesta oral, por lo que fue evaluado por Otorrinolaringología.

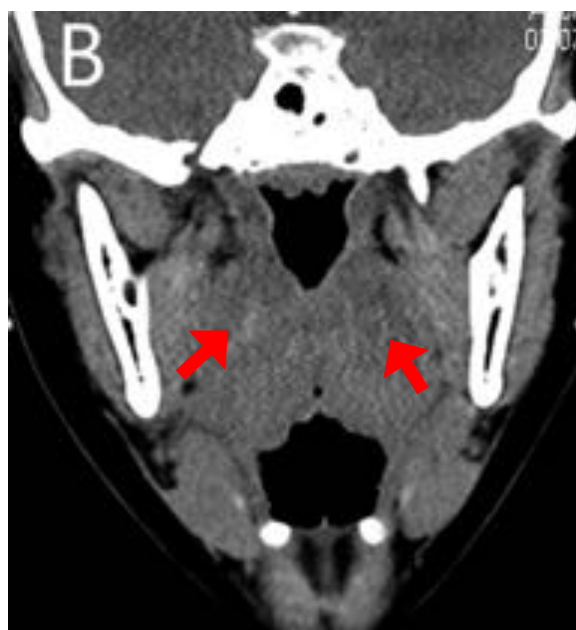
Al momento del examen físico, presentó abombamiento bilateral de los pilares amigdalinos anteriores sin desplazamiento de la úvula respecto a la línea media, asociado a exudado blanquecino en ambas amígdalas palatinas (Figura 1). Por la sospecha de colección periamigdalina bilateral, se realizó una tomografía computada de cuello y se evidenció un absceso periamigdalino bilateral (Figura 2. A y B). Se realizó una punción-aspiración con aguja de ambos lados y se obtuvo abundante material purulento. Se comenzó el tratamiento antibiótico endovenoso con ampicilina-sulbactam, asociado a corticoterapia. A las 48 horas de tratamiento, el paciente presentaba persistencia

de los síntomas, con abombamiento de ambos pilares en la inspección, por lo que se realizó un drenaje quirúrgico bilateral bajo anestesia general. Durante la inducción anestésica, presentó dificultades en la ventilación con máscara por obstrucción orofaríngea, por lo que se realizó la

FIGURA 1. Fauces. Abombamiento de ambos pilares anteriores. Úvula en la línea media



FIGURA 2. Tomografía computada, corte axial (A) y coronal (B). Colección de material de densidad intermedia en espacios periamigdalinos (flechas)



intubación nasotraqueal guiada con fibroscopio y se logró asegurar la vía aérea.

En el cultivo del material de drenaje, se identificó *Streptococcus mitis* sensible a penicilina. Evolucionó afebril, con disminución marcada del trismus y la odinofagia, y se otorgó el alta hospitalaria a las 72 horas posoperatorias. Completó el antibiótico por vía oral durante 10 días. La amigdalectomía se realizó a los 2 meses posoperatorios sin complicaciones.

DISCUSIÓN

El absceso periamigdalino es la complicación más común de la amigdalitis bacteriana; su incidencia reportada es de 1:6500 a 10 000 pacientes por año.^{5,6} Su presentación bilateral es infrecuente, con una incidencia desconocida, más aún en la población pediátrica. La bibliografía se limita a reporte de casos.^{1,4,7-10} Se ha informado con mayor frecuencia (el 1,9-24 %) el hallazgo de una colección contralateral, no manifiesta clínicamente, durante amigdalectomías “en caliente” realizadas por abscesos unilaterales. Se postula que este hallazgo puede corresponderse a diferentes momentos evolutivos de la patología presente en ambos espacios periamigdalinos. La respuesta inmune individual y el tratamiento antibiótico interrumpirían la evolución del proceso flegmonoso a la colección.^{11,12}

La presentación clínica del absceso periamigdalino bilateral no es tan típica como su manifestación unilateral. La inspección de las fauces no muestra la clásica asimetría amigdalina y del paladar blando ni la desviación de la úvula respecto a la línea media. Por el contrario, en los casos reportados, al igual que en nuestro paciente, la apariencia de la orofaringe presenta simetría en el abombamiento de los pilares, lo que genera que no se sospeche la posibilidad de una colección purulenta. Otros diagnósticos pueden ser pensados, con mayor frecuencia, por presentar afección de ambas áreas amigdalinas, como, por ejemplo, amigdalitis grave sin colección asociada, mononucleosis infecciosa y, menos frecuentemente, de presentación bilateral, linfoma o tumor de las glándulas salivales.

Por la dificultad en el diagnóstico al basarse exclusivamente en los hallazgos durante el examen físico, se sugiere el uso de la tomografía computada con contraste en los pacientes con sintomatología infecciosa, trismus y sin evidencia de signos de colección unilateral.¹³ Si este método de imagen no se encuentra disponible, y existe una alta sospecha diagnóstica de colección

periamigdalina bilateral, se sugiere realizar una punción-aspiración con aguja fina de ambos espacios periamigdalinos, ya que la obtención de material purulento confirma el diagnóstico.⁴ A su vez, otros autores reportaron, con buenos resultados, el uso de ultrasonografía intraoral, pero este método requiere la habilidad del operador y la colaboración del paciente para obtener resultados útiles para el diagnóstico.¹⁴

En el presente caso, se utilizó para el diagnóstico la tomografía computada, ya que la correcta determinación del sitio de colección previa a la realización de la punción y/o del drenaje quirúrgico es una herramienta médico-legal de valor, que permite informar al paciente y a su familia con certeza acerca de la patología que padece y evaluar la extensión del proceso en los diferentes espacios del cuello. Sin embargo, si este método de diagnóstico por imágenes no se encuentra disponible, no se debería retrasar el tratamiento oportuno.

Otro punto de relevancia respecto a la presentación bilateral del absceso periamigdalino es la posibilidad de obstrucción de la vía aérea por marcada reducción del espacio orofaríngeo. Es por ello por lo que, dentro del planteo terapéutico, se debe incluir la posibilidad de dificultades en la ventilación y/o intubación, sobre todo, durante la inducción anestésica previa a su drenaje. El equipo tratante debe estar preparado para esta situación y contar con personal y equipamiento adecuado para su resolución.

Respecto al tratamiento quirúrgico, al igual que en su presentación unilateral, algunos autores sostienen que se puede realizar la resección completa de la amígdala durante el curso del proceso infeccioso, mientras que otros eligen drenar la colección y diferir la amigdalectomía para cuando la infección haya sido resuelta.^{6,11}

En el caso expuesto, al igual que en presentaciones unilaterales, se prefirió la realización de la amigdalectomía en diferido, cuando el paciente no padecía un cuadro toxoinfeccioso sistémico ni local.

En conclusión, el absceso periamigdalino bilateral es una patología infrecuente y, más aún, en los niños y en los adolescentes. La dificultad diagnóstica debido a la falta de asimetría en el examen de fauces, típica de los casos unilaterales, obliga al médico a tener un alto nivel de sospecha del cuadro. Es relevante el manejo de la vía aérea por personal entrenado y con disponibilidad de instrumentos adecuados por su posible obstrucción, especialmente, durante la inducción anestésica. ■

REFERENCIAS

1. AlAwadh I, Aldrees T, AlQaryan S, Alharethy S, et al. Bilateral peritonsillar abscess: A case report and pertinent literature review. *Int J Surg Case Rep.* 2017; 36:34-7.
2. Blair AB, Booth R, Baugh R. A unifying theory tonsillitis, intratonsillar abscess and peritonsillar abscess. *Am J Otolaryngol.* 2015; 36(4):517-20.
3. Marom T, Cinamon U, Itskoviz D, Roth Y. Changing trends of peritonsillar abscess. *Am J Otolaryngol.* 2010; 31(3):162-7.
4. Papacharalampous GX, Vlastarakos PV, Kotsis G, et al. Bilateral peritonsillar abscesses: a case presentation and review of the current literature with regards to the controversies in diagnosis and treatment. *Case Rep Med.* 2011:981924.
5. Hanna BC, McMullan R, Gallagher G, Hedderwick S. The epidemiology of peritonsillar abscess disease in Northern Ireland. *J Infect.* 2006; 52(4):247-53.
6. Mehanna HM, Al-Bahnasawi L, White A. National audit of the management of peritonsillar abscess. *Postgrad Med J.* 2002; 78(923):545-8.
7. Pham V, Gungor A. Bilateral peritonsillar abscess: case report and literature review. *Am J Otolaryngol.* 2012; 33(1):163-7.
8. Lin YY, Lee JC. Bilateral peritonsillar abscess complicating acute tonsillitis. *CMAJ.* 2011; 183(11):1276-9.
9. Simons JP, Branstetter BF 4th, Mandell DL. Bilateral peritonsillar abscesses: case report and literature review. *Am J Otolaryngol.* 2006; 27(6):443-5.
10. Seerig M, Chueri L, Jacques J, De Mello MF, et al. Bilateral peritonsillar abscess in an Infant: an unusual presentation of sore throat. *Case Rep Otolaryngol.* 2017:4670152.
11. Dalton RE, Abedi E, Sismanis A. Bilateral peritonsillar abscesses and quinsy tonsillectomy. *J Natl Med Assoc.* 1985; 77(10):807-12.
12. Fasano CJ, Chudnofsky C, Vanderbeek P. Bilateral peritonsillar abscesses: not your usual sore throat. *J Emerg Med.* 2005; 29(1):45-7.
13. Patel KS, Ahmad S, O'Leary G, Michel M. The role of computed tomography in the management of peritonsillar abscess. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 1992; 107(6 Pt 1):727-32.
14. Lyon M, Glisson P, Blaivas M. Bilateral peritonsillar abscess diagnosed on the basis of intraoral sonography. *J Ultrasound Med.* 2003; 22(9):993-6.

Schwannoma del nervio facial como diagnóstico diferencial en tumores de la región parotídea en pediatría

Facial nerve schwannoma as differential diagnosis of parotid tumors in pediatrics

Dra. Carla Coraglia^a, Dra. Julia Udaquiola^a, Dr. Pablo Lobos^a, Dr. Juan M. Moldes Larribas^a y Dr. Daniel H. Liberto^a

RESUMEN

El schwannoma es un tumor benigno originado de las células de Schwann y puede producirse a lo largo de cualquier nervio en el que estas células formen parte de su vaina. Los schwannomas del nervio facial extratemporales son infrecuentes y se presentan como masas indoloras en la región parotídea, de lento crecimiento y con compromiso del nervio facial. Se los debe tener en cuenta como diagnóstico diferencial en masas parotídeas en los niños, aunque sean raros. La utilización de la punción aspirativa con aguja fina y la resonancia magnética nuclear evidencian la mejor aproximación diagnóstica. El tratamiento quirúrgico de elección en la localización intraparotídea es la parotidectomía superficial. Otra opción es la tumorectomía completa con electroestimulación intraoperatoria y preservación del nervio facial. Se presenta un caso de schwannoma intraparotídeo en una paciente pediátrica operada con esta última técnica.

Palabras clave: schwannoma, neoplasias, glándula parotídea, pediatría, nervio facial.

ABSTRACT

Schwannomas are benign tumors which arise from Schwann cells and take place along peripheral nerves. Extra-temporal facial nerve schwannomas are infrequent and present as painless masses in the parotid region, slow-growing and involvement of the facial nerve. Although rare, they should be taken into account as a differential diagnosis in parotid masses in children. Surgical strategies include superficial parotidectomy and surgical tumor resection with electrical nerve stimulation and nerve preservation. The following case describes a paediatric patient treated with the previously mentioned nerve sparing surgical technique.

Key words: schwannoma, neoplasms, parotid gland, paediatrics, facial nerve.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2019.e301>

Cómo citar: Coraglia C, Udaquiola J, Lobos P, Moldes Larribas JM, Liberto DH. Schwannoma del nervio facial como diagnóstico diferencial en tumores de la región parotídea en pediatría. *Arch Argent Pediatr* 2019;117(3):e301-e304.

a. Servicio de Cirugía y Urología Pediátrica, Hospital Italiano de Buenos Aires.

Correspondencia:

Dra. Carla Coraglia: carla.coraglia@hospitalitaliano.org.ar

Financiamiento: Ninguno.

Conflicto de intereses: Ninguno que declarar.

Recibido: 22-8-2018

Aceptado: 12-12-2018

INTRODUCCIÓN

El schwannoma (neurilemoma) es un tumor benigno que surge de las células de Schwann. Puede producirse a lo largo de cualquier nervio craneal o espinal en el que estas células formen parte de su vaina. Los schwannomas del nervio facial son infrecuentes; la mayoría son originados de su región intratemporal. Solo el 9 % de los casos derivan de la porción intraparotídea del nervio, lo que representa del 0,2 % al 1,5 % de todos los tumores de la región parotídea.¹ La mayoría de estos tumores en pediatría son benignos; los más frecuentes son los que se originan en la glándula, como los adenomas pleomorfos y las anomalías vasculares.² Los tumores que se originan del tejido nervioso, como los schwannomas, son aún más raros, pero deben incluirse entre los diagnósticos diferenciales.² Se presentan como masas sólidas, indoloras y de lento crecimiento, con diferente grado de afectación del nervio facial. Dada la escasa sintomatología con la cual aparecen, es difícil pensar en ellos como diagnóstico.³ Se reporta un caso clínico en una paciente pediátrica con diagnóstico de schwannoma intraparotídeo.

CASO CLÍNICO

Paciente de 16 años de edad, de sexo femenino, que consultó por presentar una tumoración en la región parotídea derecha, indolora, de 4 años de evolución. No refería síntomas acompañantes. Al momento del examen físico, se constató una lesión duro-elástica, polilobulada, con la piel de coloración normal, sin aumento de la temperatura local ni compromiso del nervio facial.

Se realizó una ecografía, que informó una formación sólida heterogénea de 35 x 24 mm en la región parotídea superior derecha. Para complementar el plan de estudio y descartar el compromiso de estructuras profundas, se realizó una resonancia magnética nuclear (RMN), que mostró una formación heterogénea de 30,5 x 28 x 36 mm (Figura 1). Como parte del algoritmo diagnóstico, se realizó una punción aspirativa con aguja fina (PAAF), que informó una proliferación fusocelular benigna vinculable

con schwannoma. La inmunohistoquímica fue S100 positivo. Con estos hallazgos, se decidió la conducta quirúrgica. Se realizó una exéresis completa de la lesión, con electroestimulación intraoperatoria para identificar y evaluar la funcionalidad del nervio (Figura 3). La anatomía patológica confirmó el diagnóstico (Figura 2).

Para observar el compromiso del nervio facial, se utilizó la Escala de Gradación de la Función Muscular Facial de House-Brackmann en la evaluación pre- y posoperatoria, que resultó normal en todos los territorios (House-Brackmann I).

Presentó buena evolución posoperatoria sin intercurencias. En el seguimiento a largo plazo a 5 años, no se constató recidiva, con conservación completa de la función nerviosa y buena apariencia estética.

DISCUSIÓN

Los schwannomas son tumores benignos que surgen de las células de Schwann de cualquier vaina nerviosa, ya sea periférica o craneal. Los del nervio facial pueden surgir de cualquier parte del nervio en todo su trayecto intra- o extratemporal, desde la unión con la célula glial-schwann al ángulo pontocerebeloso hasta sus ramas periféricas en la cara. Rara vez, surgen de la porción intraparotídea del nervio facial,³ como en el caso de nuestra paciente. Clásicamente, se presentan como masas parotídeas sólidas, móviles, de larga evolución, asintomáticas, con debilidad facial progresiva o parálisis facial periférica, debido a la compresión nerviosa por el crecimiento tumoral.⁴ Cuando el dolor o la parálisis facial no se resuelven, hay que sospechar malignidad.

FIGURA 1. Resonancia magnética nuclear: ponderación T2, cortes coronal (A), axial (B) y parasagital (C). Se observa una lesión hiperintensa, heterogénea de 30,5 x 28 x 36 mm en la región parotídea

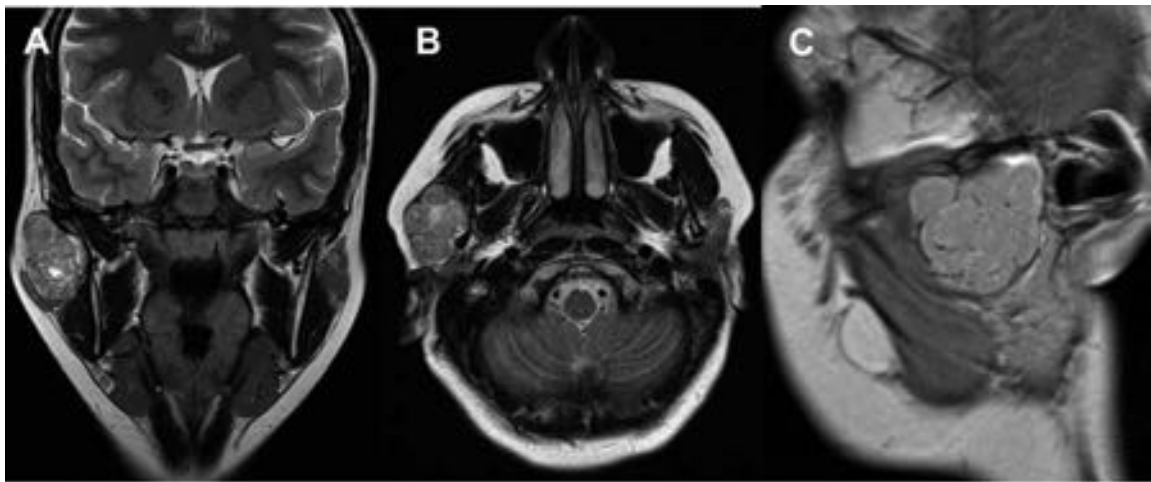
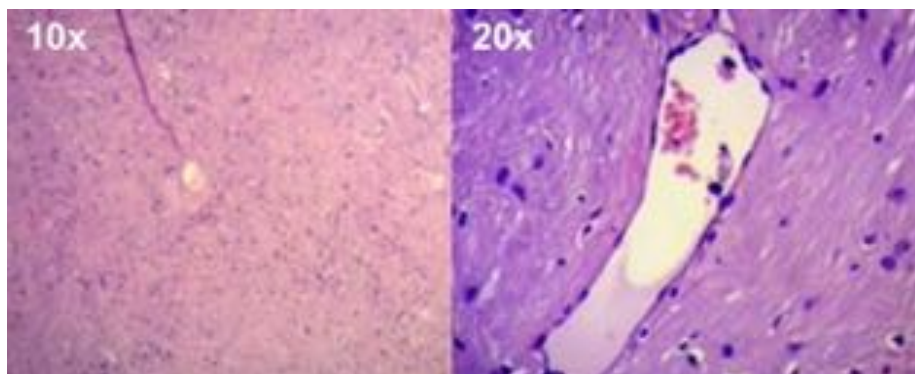


FIGURA 2. Anatomía patológica de la punción aspirativa con aguja fina guiada por ecografía. Tinción HyE. Se observa una proliferación fusocelular benigna vinculable con schwannoma, a. 10x, b. 20x



Son tumores raros en la población pediátrica; el primer reporte de la literatura inglesa es del año 1996 por Kumar y colaboradores.³

El diagnóstico preoperatorio es fundamental para la planificación quirúrgica, pero es difícil, debido a la baja frecuencia que presenta y los pocos signos típicos asociados.⁵ No hay imágenes patognomónicas de este tipo de tumores. En la ecografía, se presentan como masas hipocogénicas con forma de huso y áreas quísticas, pero su utilidad es limitada, ya que no permite localizar con certeza la ubicación del nervio facial y su compromiso. En la tomografía computada, se muestran como masas de superficie lisa, bien delimitadas, y permite, además, evaluar si existe compromiso óseo.⁵

En la actualidad, el método no invasivo por excelencia para la evaluación preoperatoria es la RMN.^{1,5} Brinda información sobre la localización del tumor dentro del recorrido del nervio, la profundidad y la afectación de la glándula parótida. Además, ayuda a orientar sobre el origen neurogénico de la lesión, debido a que se presentan, característicamente, como tumores bien definidos originados de la vaina nerviosa del nervio, que son isointensos en T1, con aumento de la intensidad en la periferia y disminución de la intensidad central en T2 (signo diana).¹ Este método permite también determinar la extensión de la resección que será necesario llevar a cabo. La RMN fue el método elegido para evaluar la lesión en nuestra paciente.

Se puede realizar una PAAF de la lesión para obtener la muestra citológica y lograr el diagnóstico definitivo; sin embargo, esto es posible solo en el 17,6 % de los casos,⁵

debido a que, si el schwannoma tiene áreas de degeneración quística o mixoide, o una alta proporción de colágeno, la punción puede ser no diagnóstica e, incluso, algunas veces, tener un resultado preoperatorio erróneo.^{1,6} En nuestro caso, la PAAF nos permitió arribar al diagnóstico. Histológicamente, se presentan como una lesión sólida, bien delimitada y encapsulada que no invade el tejido circundante. Dentro de la masa, se observa una arquitectura bifásica conformada con áreas hipocelulares con abundante material acelular y otras áreas hiper celulares con abundantes núcleos y citoplasma.⁶

Las tinciones inmunohistoquímicas pueden ayudar al diagnóstico diferencial. Los marcadores más usados son el S100, actina del músculo liso, CD68, pancitoqueratina y calretinina. Estos tumores son muy positivos para la tinción S100, que es el más específico para su diagnóstico.⁶ La actina del músculo liso sirve para diferenciarlos de aquellos tumores de origen muscular. El CD68 puede ser utilizado para descartar una lesión histiocítica. La pancitoqueratina lo diferencia de los tumores de origen epitelial. La calretinina es útil para distinguir el schwannoma del neurofibroma, dado que el primero mostrará una tinción difusa, mientras que el segundo se teñirá débilmente o no lo hará.⁶

Para evaluar de manera objetiva la función del nervio facial tanto pre- como posoperatorio, se puede utilizar la Escala de Gradación de la Función Facial de House-Brackmann (*Figura 4*), que establece seis categorías o grados de disfunción, que van desde grado I o función normal de todos los territorios nerviosos hasta grado VI con parálisis total y pérdida del tono.^{7,8}

FIGURA 3. A. Aspecto preoperatorio. B y C. Exéresis tumoral. Se observa la glándula parótida indemne por debajo del tumor (*). D. Pieza quirúrgica



La decisión final de resear un schwannoma del nervio facial sigue siendo controvertida, en parte, debido al crecimiento benigno y lento del tumor versus el riesgo de posibilidad de lesión nerviosa permanente durante la resección. Algunos autores prefieren la resección en casi todos los casos, mientras que otros han demostrado que la descompresión del nervio facial o incluso solo la observación pueden ser alternativas útiles.⁹

Si el nervio facial está gravemente afectado (House-Brackmann V o VI), entonces, la elección es la extirpación del tumor y el injerto nervioso si es factible. Con la función del nervio facial conservada, se puede optar por la resección, la descompresión o la observación con un seguimiento con electroneurografía e imágenes.^{1,4-9}

En la localización intraparotídea, la parotidectomía superficial es la técnica de elección. Durante esta, la disección tumoral suele ser difícil, lo que aumenta el riesgo de sección del nervio facial. Esto se puede evitar mediante la localización del nervio con estimulación eléctrica. La electroestimulación del tumor es un método muy característico que da como

resultado el movimiento de los músculos faciales afectados.⁹ La dificultad intraoperatoria para localizar el nervio facial durante la extirpación del tumor es una característica diagnóstica del schwannoma del nervio facial intraparotídeo.¹⁰ Debe considerarse, según la experiencia del equipo tratante, la tumorectomía completa con preservación del nervio.

En nuestro caso, la correcta identificación del nervio facial antes de iniciar la exéresis tumoral, asociada al uso de la técnica de electroestimulación intraoperatoria, permitió evitar su sección y disminuir la morbilidad de la paciente. Las recidivas son inusuales luego de la extirpación quirúrgica y el pronóstico es excelente.^{9,10}

En conclusión, toda masa parotídea en los niños debe ser investigada antes de planificar un tratamiento quirúrgico. La utilización de la RMN y la PAAF ayuda a la mejor aproximación diagnóstica. Debido a la rareza de los schwannomas, para la toma de decisiones quirúrgicas, se sugiere guiarse por la experiencia del equipo y considerar la Escala de House-Brackmann para evaluar el compromiso nervioso. ■

FIGURA 4. Escala de Gradación de la Función Muscular Facial de House-Brackmann⁸

Grado I	Función normal en todos los territorios.
Grado II	Disfunción leve. Ligera o leve debilidad de la musculatura, apreciable tan solo ante la inspección metódica. En reposo, simetría normal. Sin sincinesias ni contracturas ni espasmos faciales.
Grado III	Disfunción moderada. Diferencia clara entre ambos lados sin ser desfigurante. Incompetencia para el cierre palpebral completo; hay movimiento de la región frontal, asimetría de la comisura bucal en movimientos máximos. En reposos, simetría y tono normal.
Grado IV	Disfunción moderada-grave. Debilidad o asimetría desfiguradora. En reposo, simetría y tono normal. No hay movimiento de la región frontal; imposibilidad de cerrar el ojo totalmente. Sincinesias. Espasmo facial.
Grado V	Disfunción grave. Tan solo ligera actividad motora perceptible. En reposo, asimetría.
Grado VI	Parálisis total. No hay movimiento facial. Pérdida total del tono.

REFERENCIAS

- Shimizu K, Iwai H, Ikeda K, Sakaida N, et al. Intraparotid Facial Nerve Schwannoma: A Report of Five Cases and an Analysis of MR Imaging Results. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2005; 26(6):1328-30.
- Osterreich R, Udaquiola J, Lobos P, Moldes J, et al. Diagnóstico y tratamiento de los tumores de la región parotídea en pediátrica: cohorte. *Cir Pediatr*. 2016; 29(4):135-41.
- Kumar B, Wash M, Walter N, Path N, et al. Intraparotid facial nerve schwannoma in a child. *J Laryngol Otol*. 1996; 110(12):1169-70.
- Cauchey R, May M, Schaitkin B. Intraparotid facial nerve schwannoma: Diagnosis and management. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2004; 130(5):586-92.
- Lobos A, Cardemil F, Villagrán D. Schwannoma del nervio facial como diagnóstico diferencial de tumor parotídeo. Reporte de un caso. *Rev Chil Cir*. 2009; 61(6):556-9.
- McCarthy WA, Cox BL. Intraparotid Schwannoma. *Arch Pathol Lab Med*. 2014; 138(7):982-5.
- House JW, Brackmann DE. Facial nerve grading system. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 1985; 93(2):146-7.
- Marchioni D, Alicandri Ciuffelli M, Presutti L. Intraparotid facial nerve schwannoma: literature review and classification proposal. *J Laryngol Otol*. 2007; 121(8):707-12.
- Kisil Y, Yilmaz M, Aydil Ü, Ermen O, et al. Facial schwannoma of the parotid gland in a child. *Kulak Burun Bogaz Ihtis Derg*. 2008; 18(3):175-8.
- Sneige N, Batsakis J. Primary tumors of the facial (extracranial) nerve. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 1991; 100(7):604-6.

Úlcera de Lipschütz, un diagnóstico para considerar en la población pediátrica

Ulcer of Lipschütz, a diagnosis to consider in the pediatric population

Dr. Javier Arellano^{a,b}, Lic. Eliseo Fuentes^c, Dra. Patricia Moreno^d y Dra. Yamile Corredoira^e

RESUMEN

La úlcera vulvar aguda o úlcera de Lipschütz corresponde a una entidad poco frecuente, por lo general, subdiagnosticada. Se caracteriza por la aparición súbita o aguda de lesiones ulcerosas y dolorosas en la vulva, la vagina y/o el periné, sin antecedente de contacto sexual en niñas y adolescentes. Su etiología permanece desconocida en la mayoría de los casos, aunque se ha asociado a agentes infecciosos. Para su estudio, se deben sospechar infecciones de transmisión sexual, reacciones adversas a medicamentos, enfermedades autoinmunes e inmunosupresión. Las lesiones ulcerosas desaparecen espontáneamente, de manera habitual, sin secuelas ni recurrencias a largo plazo. Se presenta el caso de una paciente adolescente de 11 años, sin inicio de actividad sexual ni menarquia y que consultó por un cuadro prodrómico de cuatro días, seguido del desarrollo agudo de úlceras genitales. Se discuten sus causas, presentación clínica, diagnósticos diferenciales y tratamiento.

Palabras clave: úlcera de Lipschütz, enfermedad genital femenina, aguda.

ABSTRACT

Acute vulvar ulcer or ulcer of Lipschütz corresponds to a rare disease, being usually underdiagnosed. It is characterized by a sudden or acute development of ulcerous and painful lesions in the vulva, vagina and/or perineum, without a previous history of sexual contact in girls and teenagers. Its etiology remains unknown in most cases, although they have been associated with infectious agents. Their study includes the suspicion of sexually transmitted infections, adverse drug reactions, autoimmune diseases and immunosuppression. The

ulcerative lesions disappear spontaneously, usually without sequelae or recurrences in the long term. We present the case of an 11-year-old adolescent patient, without sexual initiation, or menarche and who consulted due to a four-day prodromal condition, followed by the acute development of genital ulcers. Its causes, clinical presentation, differential diagnosis and treatment are discussed.

Key words: Lipschütz ulcer, genital disease female, acute.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2019.e305>

Cómo citar: Arellano J, Fuentes E, Moreno P, Corredoira Y. Úlcera de Lipschütz, un diagnóstico para considerar en la población pediátrica. *Arch Argent Pediatr* 2019;117(3):e305-e308.

INTRODUCCIÓN

Las úlceras genitales presentan una etiología diversa con múltiples agentes infecciosos involucrados. Los más prevalentes a nivel mundial son las infecciones de transmisión sexual, específicamente, causadas por el virus herpes simple (VHS).¹ En cambio, la úlcera de Lipschütz es la causa más frecuente en la población pediátrica, la cual corresponde a una patología de etiología desconocida e infrecuente que afecta, sobre todo, a niñas y a adolescentes sin contacto sexual previo.² Se caracteriza por el desarrollo agudo de úlceras vulvovaginales, que se pueden asociar, durante el desarrollo de las lesiones, a síntomas prodrómicos.²⁻⁴

Las lesiones pueden debutar como vesículas eritematovioláceas, que, en su totalidad, evolucionan a úlceras dolorosas de bordes irregulares y fondo necrótico, y presentan una resolución espontánea en 2 o 3 semanas, sin tendencia a la recidiva ni cicatrices.²⁻⁵ Su diagnóstico es esencialmente clínico, y se reserva la biopsia de la piel para casos particulares, como duda diagnóstica, sospecha de abuso sexual o malignidad, tanto por lo traumático del procedimiento como por la edad del paciente.⁴⁻⁷

El tratamiento de esta enfermedad, en los casos leves, es sintomático y, en los casos moderados, incluye corticoides tópicos. En los casos graves, persistentes o refractarios, debe considerarse la hospitalización para el tratamiento antibiótico

- a. Departamento de Dermatología, Sede Centro, Facultad de Medicina, Universidad de Chile.
- b. Servicio de Dermatología, Hospital Clínico San Borja-Arriarán.
- c. Facultad de Medicina, Universidad de Chile.
- d. Universidad de Chile.
- e. Departamento de Anatomía Patológica, Sede Centro, Facultad de Medicina, Universidad de Chile. Santiago, Chile.

Correspondencia:
Dr. Javier Arellano: drjavierarlo@gmail.com

Financiamiento: Ninguno.

Conflicto de intereses: Ninguno que declarar.

Recibido: 28-8-2018
Aceptado: 8-1-2019

oral o endovenoso, corticoides sistémicos y la eventual debridación quirúrgica.⁷⁻¹⁰

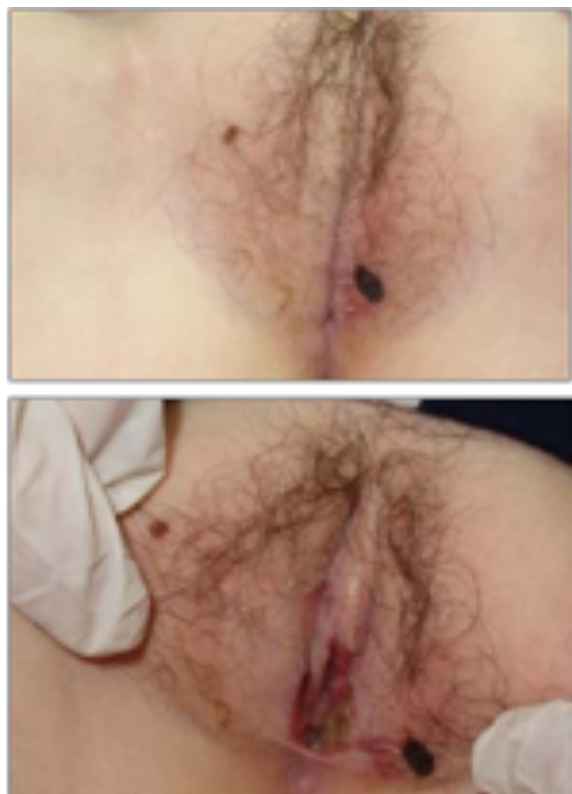
Se presenta a una adolescente de 11 años de edad con diagnóstico de una úlcera de Lipschütz, con clínica e histología compatible.

CASO CLÍNICO

Paciente de sexo femenino, de 11 años y 4 meses de edad, sin antecedentes personales patológicos, sin uso de medicación, sin menarquia ni inicio de actividad sexual. No presentaba antecedentes familiares de relevancia.

Consultó por un cuadro de 4 días de evolución caracterizado por cefalea, náuseas, anorexia, astenia, adinamia y fiebre (39 °C), y se agregó dolor vulvovaginal y desarrollo de lesiones vesiculares eritematosas. Evaluada ambulatoriamente el segundo día del cuadro clínico, con diagnóstico presuntivo de infección herpética, fue tratada con aciclovir y mupirocina con pobre respuesta clínica, por lo cual se decidió hospitalizar.

FIGURA 1. Úlceras de bordes netos en la zona mucosa vulvar y en el labio mayor



La paciente ingresó con diagnóstico de síndrome ulceroso vulvovaginal. Al momento del examen, se presentaba febril y se destacaba la presencia de úlceras necróticas vulvovaginales, dispuestas en espejo (*kissing pattern*) y con borde eritematoso, con secreción mucosa y placa necrótica de 2 cm, aproximadamente, en el labio mayor izquierdo. Además, se observaba, en el labio mayor derecho, un nevo melanocítico de 1 cm (Figura 1).

Se realizó un estudio para el virus de inmunodeficiencia humana (VIH), sífilis por medio de *venereal disease research laboratory* (VDRL), reacción en cadena de la polimerasa (*polymerase chain reaction*; PCR, por sus siglas en inglés) para VHS 1 y 2, PCR para *Treponema pallidum*, cultivo corriente y para hongos, y fueron negativos los resultados de todos los estudios mencionados.

Evaluada por Dermatología, con sospecha de úlceras de Lipschütz, se decidió realizar un estudio histopatológico de las úlceras vulvovaginales y, así, realizar el diagnóstico diferencial de una histiocitosis por las características de la lesión. La histopatología de la biopsia presentó una dermatitis perivascular intersticial mixta mononuclear y polimorfonuclear, con hemorragias recientes, focos de necrosis dérmica, hiperplasia epidérmica reactiva, sin evidencia de acción citopática viral herpética ni por virus del papiloma, ni elementos de tipo micótico, ni granulomas, ni vasculitis. La historia clínica presentada, asociada a una histopatología que descartaba otros diagnósticos, era consistente con el diagnóstico de úlceras de Lipschütz (Figura 2).

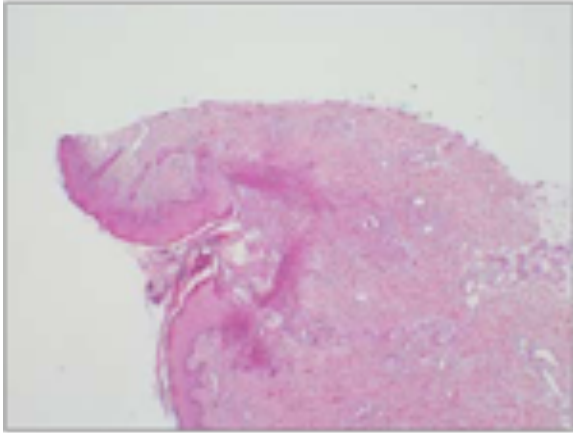
La paciente se siguió a diario durante la hospitalización y se trató con corticoides orales, prednisona a razón de 1 mg/kg en un esquema de descenso durante 2 meses, y evolucionó con reducción del dolor, de la temperatura y del tamaño de la lesión. Tuvo 2 controles ambulatorios en Dermatología, al primer y segundo mes, con la resolución completa de la lesión al mes, sin recidivas posteriores.

DISCUSIÓN

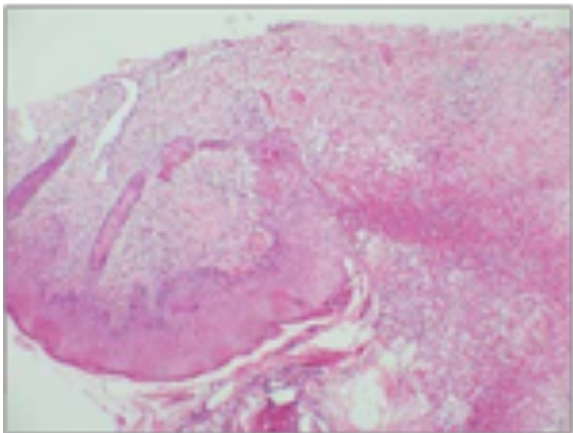
La úlcera de Lipschütz fue expuesta por primera vez en 1913, por Lipschütz, quien describió la aparición súbita de úlceras genitales dolorosas, asociadas a fiebre, linfadenopatías en mujeres adolescentes sin antecedentes de contactos sexuales.²

FIGURA 2. Biopsia de la piel de las úlceras vulvovaginales

2 (A)



2 (B)



Biopsias de la piel en tinción H/E. En las imágenes con menor aumento (A), se observa una úlcera de bordes netos, constituidos por un epitelio escamoso ligeramente hiperplásico, con un lecho cubierto, en la superficie, por un exudado pseudomembranoso fibrinohemorrágico con detritus celulares. En la dermis subyacente, se observa infiltrado inflamatorio. En las imágenes con mayor aumento (B), se muestra el epitelio hiperplásico y el lecho ulceroso cubierto por fibrina y detritus celulares, con exudado inflamatorio mixto, y, en la lámina propia, dilatación vascular con infiltrado leucocitario tanto mono- como polimorfonuclear, sin signos de especificidad. H/E: hematoxilina/eosina.

El cuadro clínico se caracteriza por presentar una fase prodrómica, en el 50 % de los casos, con cefalea, odinofagia, aftosis orales, fiebre, astenia, adinamia, anorexia, mialgias y, ocasionalmente, adenopatías inguinales o generalizadas.^{2-4, 10} Tras esto, suele presentarse gran dolor en los genitales, que precede a la aparición de la úlcera, la cual puede ser única o múltiple, con compromiso bilateral descrito en espejo o en *kissing pattern*, profunda, dolorosa, de base indurada, rodeada por un halo eritematoso, con edema perilesional y cubierta por una membrana necrótica. En ocasiones, se acompaña de lesiones satélites y adenopatías regionales.^{3, 4, 10}

La incidencia es aún desconocida; es una enfermedad infrecuente. Tampoco se conoce su etiopatogenia^{3-5, 10-15} y cerca del 70 % son clasificadas como idiopáticas. Sin embargo, estudios recientes han demostrado una asociación con agentes infecciosos. El virus de Epstein-Barr (VEB) es el agente que se ha relacionado con más frecuencia con las úlceras de Lipschütz,¹¹ mientras que el citomegalovirus, el virus de la influenza A, *Salmonella paratyphi*, ureaplasma, *Toxoplasma gondii* se han asociado en forma ocasional.^{5, 11-14}

La actual relación entre la úlcera de Lipschütz y diferentes agentes etiológicos no debe nublar la visión del clínico de buscar otras patologías. Por esto, ante la presencia de una erosión o úlcera genital, lo primero que se debe descartar son infecciones de transmisión sexual, otras infecciones, enfermedades sistémicas, como síndrome de Behçet, enfermedades autoinmunes, entre estas, la bullosa y el síndrome de Sjögren, y alteraciones hormonales.^{2-4, 15}

El diagnóstico de úlceras de Lipschütz se realiza por exclusión. Se establecen criterios mayores y menores para su diagnóstico en el año 2017 (Tabla 1). Son necesarios 5 criterios mayores más 1 o 2 criterios menores, los cuales deben ser

TABLA 1. Criterios diagnósticos de la úlcera de Lipschütz

Criterios mayores:

- Paciente menor de 20 años
- Presentación de un primer brote de úlcera genital aguda.
- Ausencia de contacto sexual durante los 3 meses previos.
- Comienzo abrupto y curación sin cicatriz dentro de 6 semanas.
- Ausencia de inmunodeficiencia.

Criterios menores:*

- Úlcera(s) dolorosa(s) bien delimitada(s) con un centro necrótico y/o fibrinoso.
- Patrón de beso o *kissing pattern* (distribución vulvar en espejo).

* Evaluación macroscópica de las lesiones ulcerosas en los genitales femeninos.

Adaptación a tabla de criterios diagnósticos. Eizaguirre F, Lucea L, Artola E, Goiri K. Úlcera genital aguda no relacionada con enfermedad de transmisión sexual. *Anales de Pediatría*. 2012;76(3):170-172.

aplicados tras excluir los diagnósticos de aftosis recurrente y enfermedades de transmisión sexual, especialmente, herpes genital. Es importante tener en cuenta que esta lesión se ha asociado con el desarrollo *a posteriori* de enfermedades autoinmunes, como el síndrome de Sjögren, por lo que se recomienda el seguimiento de estos pacientes por la predisposición genética a respuestas inmunes a antígenos propios ante procesos inflamatorios e infecciones.¹⁵

El tratamiento consiste en el control sintomático y una adecuada higiene de la zona genital.²⁻⁶ Debe enfocarse en el alivio del dolor, para lo cual se han usado anestésicos tópicos, como lidocaína, antiinflamatorios no esteroides, corticoides tópicos y orales (sin evidencia de que modifiquen el curso de la enfermedad) y antibióticos tópicos u orales de amplio espectro, aunque el curso de la enfermedad es autolimitado.^{3,4} Sí se ha demostrado la utilidad de antibióticos ante la sospecha de sobreinfección bacteriana y en las formas gangrenosas.^{5,10} La utilización de baños de asiento proporciona el alivio del dolor y facilita el desprendimiento del tejido necrótico, aunque, en ocasiones, se requerirá del desbridamiento quirúrgico de este.^{2,3,5,10}

Aún en la actualidad, esta patología se encuentra subdiagnosticada por su baja incidencia y por la falta de conocimiento, por lo que se han establecido criterios diagnósticos que facilitan el reconocimiento y el tratamiento de las úlceras de Lipschütz. Por último, es fundamental hacer un diagnóstico oportuno que permita un manejo dirigido, reforzar el carácter autolimitado de este cuadro a los padres y realizar un seguimiento cuando sea pertinente.^{2-4,15} ■

REFERENCIAS

- Gomes CM, Giraldo PC, Gomes Fde A, Amaral R, et al. Genital ulcers in women: Clinical, microbiologic and histopathologic characteristics. *Braz J Infect Dis*. 2007;11(2):254-60.
- Levy Bencheton A, Agostini A, Mortier I, Sadoun C, Gamarre M. Ulcère de Lipschütz, un diagnostic méconmu. *Gynecol Obstet Fertil*. 2011;39(3):e58-60.
- Huppert JS. Lipschütz ulcers: evaluation and management of acute genital ulcers in women. *Dermatol Ther*. 2010;23(5):533-40.
- Brinca A, Canelas MM, Carvalho MJ, Vieira R, Figueiredo A. Lipschütz ulcer (ulcus vulvae acutum): a rare cause of genital lesion. *An Bras Dermatol*. 2012;87(4):622-4.
- Farhi D, Wendling J, Molinari E, Raynal J, et al. Non-sexually related acute genital ulcers in 13 pubertal girls: a clinical and microbiological study. *Arch Dermatol*. 2009;145(1):38-45.
- García Reymundo M, Montero Salas A, González Álvarez C, Real Terrón R. Úlcera de Lipschütz: causa poco conocida de úlcera genital aguda. *An Pediatr (Barc)*. 2010;72(6):443-4.
- Bandow GD. Diagnosis and management of vulvar ulcers. *Dermatol Clin*. 2010;28(4):753-63.
- Rosman IS, Berk DR, Bayliss SJ, White AJ, Merritt DF. Acute genital ulcers in nonsexually active young girls: case series, review of the literature, and evaluation and management recommendations. *Pediatr Dermatol*. 2012;29(2):147-53.
- Eizaguirre F, Lucea L, Artola E, Goiri K. Úlcera genital aguda no relacionada con enfermedad de transmisión sexual. *An Pediatr (Barc)*. 2012;76(3):170-2.
- Lehman J, Bruce A, Wetter D, Ferguson S, Rogers R 3rd. Reactive nonsexually related acute genital ulcers: Review of cases evaluated at Mayo Clinic. *J Am Acad Dermatol*. 2010;63(1):44-51.
- Burguete Archel E, Ruiz Goikoetxea M, Recari Elizalde E, Beristain Rementería X, et al. Lipschütz ulcer in a 17-month-old girl: a rare manifestation of Epstein-Barr primoinfection. *Eur J Pediatr*. 2013;172(8):1121-3.
- Martin JM, Godoy R, Calduch L, Villalon G, Jordá E. Lipschütz acute vulval ulcers associated with primary cytomegalovirus infection. *Pediatr Dermatol*. 2008;25(1):113-5.
- Huppert JS, Gerber MA, Deitch HR, Mortensen JE, et al. Vulvar ulcers in young females: a manifestation of aphthosis. *J Pediatr Adolesc Gynecol*. 2006;19(3):195-204.
- Pelletier F, Aubin F, Puzenat E, Deprez P, et al. Lipschütz genital ulceration: a rare manifestation of paratyphoid fever. *Eur J Dermatol*. 2003;13(3):297-8.
- De Castro Coelho F, Amaral M, Correia L, Nunes Campos M, et al. Lipschütz Genital Ulceration as Initial Manifestation of Primary Sjögren's Syndrome. *Case Rep Obstet Gynecol*. 2018;2018:3507484.

Competencias de los residentes de Atención Primaria en el manejo de los problemas prevalentes de oído, nariz y garganta

Competencies of Primary Care residents in the management of prevalent problems of the ear, nose and throat

Dra. Gabriela M. Pérez-Raffo^a, Dra. María de las N. Ganiele^b, Dra. María D. Arceo^b, Dr. Carlos M. Boccio^a y Dr. Eduardo Durante^b

RESUMEN

Los problemas de oído, nariz y garganta son un motivo frecuente de consulta en Atención Primaria. Numerosos estudios han reportado que los médicos de Atención Primaria perciben una capacitación insuficiente en el manejo de estos problemas.

El objetivo de este estudio fue evaluar las competencias en el diagnóstico y tratamiento de problemas prevalentes de Otorrinolaringología de médicos residentes de Atención Primaria en un hospital universitario, en Buenos Aires, Argentina, mediante la implementación de un examen clínico objetivo estructurado.

Participaron 25 residentes, de Pediatría (7), de Medicina Interna (10) y de Medicina Familiar (8). Los de Medicina Familiar y Pediatría tuvieron mejor desempeño que los de Medicina Interna. Los residentes de Atención Primaria demostraron competencias disímiles en el manejo de problemas prevalentes de Otorrinolaringología. Se detectaron áreas de oportunidad de mejora comunes para los tres grupos, que proporcionaron dirección y motivación en futuros aprendizajes, tanto en conocimientos como en habilidades.

Palabras clave: Otorrinolaringología, educación médica, atención primaria de salud, examen clínico objetivo estructurado, competencia clínica.

ABSTRACT

Ear, nose and throat problems are very common in Primary Care settings. Numerous studies have reported that Primary Care physicians feel dissatisfied with their performance and insufficient training to diagnose and manage these problems.

The objective of this study was to assess the competency in diagnosis and management of prevalent ear, nose and throat problems in medical residents of Family Medicine, Internal Medicine and Pediatrics at a University Hospital in Buenos Aires, Argentina, using an Objective Structured Clinical Examination.

The participants were 25 residents of Pediatrics (7), Internal Medicine (10) and Family Medicine (8). Residents of Family Medicine and Pediatrics showed better performance than residents of Internal Medicine.

Residents of Primary Care demonstrated dissimilar competencies in the management of prevalent ear, nose and throat problems. Areas

of common improvement opportunities were detected for the three groups, which provided direction and motivation in future learnings in both knowledge and skills.

Keywords: Otorhinolaryngology, medical education, primary health care, objective structured clinical examination, clinical competence.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2019.e309>

Cómo citar: Pérez-Raffo GM, Ganiele M de las N, Arceo MD, Boccio CM, Durante E. Competencias de los residentes de Atención Primaria en el manejo de los problemas prevalentes de oído, nariz y garganta. Arch Argent Pediatr 2019;117(3):e309-e313.

- a. Servicio de Otorrinolaringología, Hospital Italiano de Buenos Aires, Argentina. Instituto Universitario, Hospital Italiano, Buenos Aires, Argentina.
- b. Servicio de Medicina Familiar, Hospital Italiano de Buenos Aires, Argentina. Instituto Universitario, Hospital Italiano, Buenos Aires, Argentina.

Correspondencia:
Dra. Gabriela Pérez Raffo:
gabriela.perezraffo@hospitalitaliano.org.ar

Financiamiento:
Este proyecto obtuvo, por concurso, un subsidio del Instituto Universitario del Hospital Italiano en la categoría "Dr. Caruso: subsidio anual a la investigación relacionada con la Educación para Profesionales de la Salud", edición 2015.

Conflicto de intereses:
Ninguno que declarar.

Recibido: 5-6-2018
Aceptado: 10-1-2019

INTRODUCCIÓN

Los problemas de otorrinolaringología son muy frecuentes,¹ especialmente en el ámbito de la atención primaria. Numerosos estudios reportan que el 10-20 % de las consultas en ese campo están relacionadas con la vía aérea "superior".^{2,3} En Estados Unidos, el médico de Atención Primaria maneja el 80 % de los problemas de garganta, nariz y oído.⁴ En Irlanda, en el área pediátrica, el 50 % de las derivaciones de la práctica general son realizadas a Otorrinolaringología.⁵

Se conjetura, entonces, que la competencia del médico de Atención Primaria debería ser adecuada para permitirle evaluar y aplicar el tratamiento apropiado a los problemas prevalentes de otorrinolaringología.⁶

Existe una gran variabilidad en los tiempos y la metodología de enseñanza de los problemas de otorrinolaringología en los planes

de estudio en las facultades. Muchos de estos planes no la incluyen como rotación obligatoria. En países como Estados Unidos, Reino Unido y Canadá, los porcentajes de obligatoriedad en el currículo de esta rotación son del 34 %, del 38 % y del 78 %, respectivamente,⁷ y solo el 15 % de los programas de entrenamiento de los médicos de Atención Primaria la tienen incorporada.^{8,9}

Varios trabajos han reportado, a través de entrevistas y encuestas realizadas a médicos de Atención Primaria, una falta de satisfacción en su desempeño y falta de entrenamiento en el diagnóstico y manejo de los problemas de otorrinolaringología.⁹⁻¹¹ Ninguno de ellos evalúa directamente competencias en el diagnóstico y el manejo de dichos problemas.

Este estudio se propone evaluar dichas competencias en los residentes cuyas especialidades pertenecen al ámbito de la atención primaria a través de una Evaluación Clínica Objetiva Estructurada (ECO-E).¹²

MATERIALES Y MÉTODOS

Se identificaron los motivos de consulta de Otorrinolaringología más frecuentes en el ámbito de atención primaria a través del método Delphi con la participación de diez expertos. En la encuesta, también se determinaron las competencias esperables en el diagnóstico y el manejo de los problemas prevalentes de otorrinolaringología en los médicos de Atención Primaria.

Alcanzado el consenso, se elaboró una tabla global de especificaciones y se diseñó un ECO-E para evaluar a los residentes de 3.º y 4.º año de las residencias de Pediatría, Medicina Familiar (MF) y Medicina Interna (MI). Los residentes participaron del estudio en forma voluntaria.

El ECO-E contó con dos circuitos de 6 estaciones cada uno: uno que presentaba problemas de otorrinolaringología en edades pediátricas y otro en el adulto. Se estipuló un tiempo de 8 minutos para cada estación. Se incluyeron 9 casos clínicos con pacientes estandarizados y una estación de habilidades con un simulador de baja fidelidad. Los residentes de Pediatría fueron evaluados en las estaciones con problemas de otorrinolaringología en edades pediátricas (6 estaciones); los residentes de MI, en las estaciones con problemas de otorrinolaringología en el adulto (6 estaciones), y los residentes de MF fueron evaluados en todas las estaciones (10 estaciones). Las estaciones de sinusitis aguda y odinofagia fueron comunes para adultos y niños

(Tabla 1). La validez de contenido de cada estación fue evaluada por el juicio de expertos. Se llevó a cabo una prueba piloto con residentes que no participarían del ECO-E. El estudio se realizó en dos sesiones.

Se llevó a cabo en un hospital universitario de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires en agosto de 2015. Se trataba de un hospital polivalente, de alta complejidad, en el cual se realizaban 280000 consultas y 52000 cirugías anuales. En la institución, se desarrollaban 48 programas de residencia con más de 700 residentes de todas las especialidades.

Los residentes fueron invitados a participar en forma voluntaria por correo electrónico, asegurándoles la confidencialidad de los resultados individuales.

La evaluación del residente en cada estación se realizó mediante la observación directa utilizando una lista de cotejo con ítems dicotómicos y ponderados. Los observadores fueron invitados a participar de manera voluntaria y seleccionados entre los docentes de las diferentes residencias. Fueron entrenados en el uso de las listas de cotejo de la estación correspondiente, pero desconocían la ponderación de cada ítem. Se consideró la puntuación final obtenida por cada residente y la media de la puntuación obtenida en todas las estaciones realizadas.

También fueron evaluadas las competencias globales de comunicación y organización de la consulta. Se utilizó una escala de cuatro valores: "pobre", "límite", "adecuado" y "superior". El punto de corte fue definido a través del método de "borderline" de grupo.¹² Los resultados se informaron a los responsables docentes de las residencias involucradas.

Para el análisis estadístico, se utilizó el *software* STATA 14.0 (CollegeStation, Texas 77845 USA). Se utilizó el análisis de la varianza (*analysis of variance*; ANOVA, por sus siglas en inglés) y se consideró significativa una *p* inferior a 0,05.

El protocolo fue aprobado por el Comité de Ética de Protocolos de Investigación de la institución.

RESULTADOS

De un total de 45 residentes de 3.º y 4.º año de MI, Pediatría y MF, participaron voluntariamente en este estudio 25 residentes (el 55 %). No intervinieron 20 (el 45 %) por causas relacionadas con su disponibilidad laboral. Tomaron parte de la evaluación 8/8 de los residentes de MF, 10/21 de los residentes de MI y 7/16 de los residentes de

Pediatría. Trece residentes (el 52 %) pertenecían a 3.º año y 12 (el 48 %), a 4.º año. El promedio de edad fue de 29 años; 17 (el 68 %), de sexo femenino.

Respecto al promedio de la puntuación obtenido del total de las estaciones, la media fue de 62,47 sobre un total máximo de 100. Para los residentes de Pediatría (estaciones 1-6), la media fue de 67,3; para los residentes de MF (estaciones 1-10), la media fue de 64,6, y, para los residentes de MI, la media (estaciones 5-10) fue de 55,8 (Tabla 2). Se comparó la media de las puntuaciones obtenidas por los residentes de las tres especialidades; las diferencias entre los resultados obtenidos por los residentes de MF, MI y Pediatría fueron significativas (F: 6,13/p: 0,0076).

Los residentes de 3.º año mostraron mejor desempeño que los de 4.º año en las tres especialidades, aunque estos resultados no demostraron ser estadísticamente significativos.

En el circuito pediátrico, la media de puntuación conseguida por los residentes de Pediatría fue 67,38 y 63,21 fue la de los de MF (p = ns). En el circuito de adultos, la media de los residentes de MF fue 64,22 y 55,80 fue la de los de MI (p = 0,02). Se obtuvo un punto de corte de 55,77 para el circuito pediátrico y 55,55 para el circuito adultos (Tabla 3). Los residentes obtuvieron una calificación "superior" o "adecuada" en el 71,4 % de las mediciones (30/42) para Pediatría; en el 66 % (50/76 mediciones), para MF, y, en el 46,7 % (28/60 mediciones), para MI.

TABLA 1. Tabla global de especificaciones del examen clínico objetivo estructurado

Circuito	Estación	Anamnesis	Examen físico	Estudios complementarios	Diagnóstico	Tratamiento	Comunicación	Total
Pediátrico	Hipoacusia (otitis media con efusión)	0	0	30	25	30	15	100
	Epistaxis (fibroangioma nasofaríngeo)	30	10	5	10	25	20	100
	Ronquido (apnea del sueño)	45	0	10	5	30	10	100
	Otalgia (otitis media aguda)	30	15	0	5	40	10	100
Pediátrico y adulto	Rinorrea-fiebre (sinusitis aguda)	30	0	10	10	40	10	100
	Dolor de garganta	20	25	20	10	15	10	100
Adulto	Epistaxis (taponaje anterior)	0	0	0	0	100	0	100
	Hipoacusia unilateral	25	0	25	20	15	15	100
	Disfonía	40	0	0	0	45	15	100
	Vértigo (paroxístico posicional benigno)	0	20	0	15	50	15	100
	Puntuación	220	70	100	100	390	120	1000
	%	22	7	10	10	39	12	100

TABLA 2. Resultados globales, según la residencia y el año de residencia

	Total n = 25	Medicina Familiar n = 8 10 estaciones	Medicina Interna n = 10 6 estaciones	Pediatría n = 7 6 estaciones
Global (media, DE)	62,47 (3,20)	62,39 (4,57)	55,80 (9,72)	67,38 (3,36)
R3 (media, DE)	64,73 (5,18)	66,45 (5,64)	58,90 (12,54)	68,83 (3,01)
R4 (media, DE)	60,21 (6,67)	62,48 (5,78)	52,70 (5,59)	65,44 (3,22)

DE: desviación estándar. R3: residentes de 3.º año. R4: residentes de 4.º año.

Seis residentes de MI no aprobaron. Todos los de MF y Pediatría aprobaron el ECOE. Las puntuaciones más bajas se obtuvieron en la estación de taponaje nasal y sinusitis aguda (tasa de desaprobados = el 68 % y el 36 %, respectivamente) (Figura 1).

El coeficiente alfa de Cronbach global fue de 0,70 (circuito pediátrico = 0,56 y circuito adultos = 0,64).

DISCUSIÓN

Este estudio evalúa las competencias en el diagnóstico y el manejo de problemas de otorrinolaringología en residentes de especialidades de la atención primaria.

La competencia es contextual y refleja la relación entre las habilidades personales y las tareas por realizar en determinadas situaciones en el mundo real.¹³

En nuestro caso, la competencia es definida como el manejo de problemas de otorrinolaringología en el contexto de la atención primaria. Se seleccionó como método evaluativo el ECOE, con reconocidas evidencias de su confiabilidad, validez, impacto educativo y flexibilidad, que permitía la evaluación de competencias clínicas cognitivas y no cognitivas *in vitro*.¹⁴

La evaluación fue de carácter formativo para proporcionar a los residentes *feedback* sobre su aprendizaje, así como también realizar un *feedback* global con los resultados generales de cada residencia para realizar las intervenciones educativas adecuadas a cada situación.

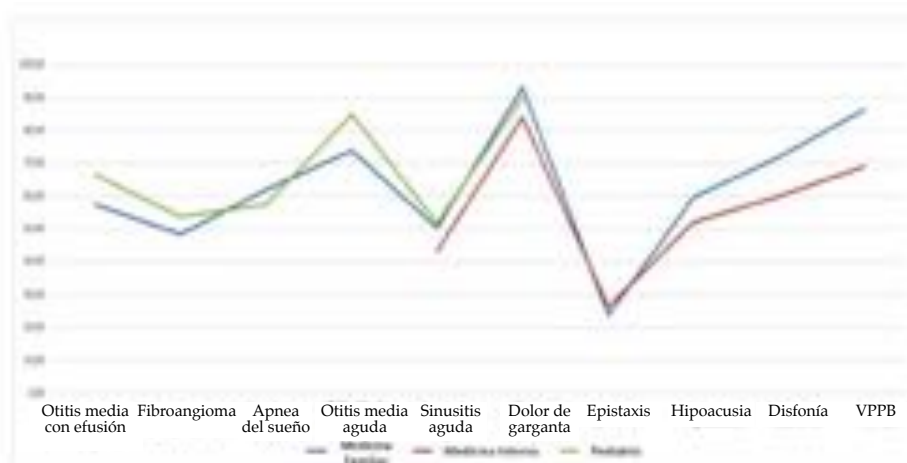
Una de las mayores fortalezas de esta investigación es el proceso por el que se aseguró la validez de contenido.

TABLA 3. Resultados por circuitos

	Circuito pediátrico			Circuito adulto		
	Medicina Familiar (n = 8)	Pediatría (n = 7)	p	Medicina Familiar (n = 8)	Medicina Interna (n = 10)	p
Puntuación global promedio (DE)	63,21 (5,12)	67,38 (3,36)	ns	64,22 (4,49)	55,80 (9,72)	0,02
Punto de corte	55,77			55,55		

DE: desviación estándar; ns: no significativo.

FIGURA 1. Resultados globales por estación y por residencia



VPPB: vértigo paroxístico posicional benigno.

En cuanto a la demostración de la competencia, queda en evidencia que, comparando la media de los resultados del ECOE en las tres residencias, existe una diferencia entre los residentes de Pediatría, seguidos por los de MF y los de MI. Si bien el ECOE realizado a cada una de las especialidades estuvo compuesto por distintas estaciones, en su confección, se tuvieron en cuenta los problemas prevalentes y las edades de los pacientes que cada especialidad manejaba habitualmente. En consonancia con estos hallazgos, la competencia global se comportó de la misma manera.

No se encontraron diferencias significativas al comparar las medias de los resultados obtenidos en las estaciones pediátricas entre los residentes de MF y Pediatría.

Se identificaron tres estaciones en las que los residentes demostraron un desempeño por debajo del punto de corte, sinusitis aguda y epistaxis en el contexto pediátrico y una de habilidades en la que los residentes debían realizar un taponamiento nasal anterior.

Se deberían planear intervenciones educativas con el objetivo de mejorar las competencias en el diagnóstico y el manejo de los problemas prevalentes en otorrinolaringología haciendo mayor hincapié en aquellas enfermedades que se identificaron como críticas.

Además, en la evaluación del desempeño global por estación, se observó que la estación de odinofagia, común para las tres residencias, fue aquella con mejor media de puntuaciones generales.

Se podría mencionar como limitación que el estudio se llevó a cabo en una sola institución con un número reducido de participantes y esto podría dar lugar a un sesgo de selección. Se necesitarán otros estudios a mayor escala que incluyan todo tipo instituciones para una mejor comprensión del grado de competencia en el manejo de estos problemas en los residentes de Atención Primaria.

Sería muy interesante llevar a cabo una evaluación similar en médicos de Atención Primaria que hubieran finalizado la residencia y tuvieran algunos años de experiencia laboral.

Estos resultados proporcionarán dirección y motivación para futuros aprendizajes, tanto en conocimientos como en habilidades.

CONCLUSIONES

Los residentes de Atención Primaria demostraron competencias disímiles en el manejo de problemas prevalentes de otorrinolaringología.

Se identificó un buen desempeño de los residentes en las estaciones de otitis media aguda en el circuito pediátrico y de vértigo paroxístico posicional benigno en el circuito de pacientes adultos. En la estación de odinofagia, los tres grupos mostraron un muy buen desempeño.

Se detectaron áreas de oportunidad de mejora comunes para los tres grupos, en las estaciones de sinusitis aguda y epistaxis. ■

REFERENCIAS

1. Hannaford PC, Simpson JA, Bisset AF, Davis A, et al. The prevalence of ear, nose and throat problems in the community: results from a national cross-sectional postal survey in Scotland. *Fam Pract.* 2005;22(3):227-33.
2. Griffiths E. Incidence of ENT problems in general practice. *J R Soc Med.* 1979;72(10):740-2.
3. Farooq M, Ghani S, Hussain S. Prevalence of ear, nose and throat diseases and adequacy of ENT training among general physicians. *Int J Pathol.* 2016;14(3):113-5.
4. Sun GH, Cain-Nielsen A, Moloci NM. Who's Managing Otolaryngologic Conditions in the United States? *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2017;157(3):416-8.
5. Donnelly MJ, Quraishi MS, McShane DP. ENT and general practice: a study of paediatric ENT problems seen in general practice and recommendations for general practitioner training in ENT in Ireland. *Ir J Med Sci.* 1995;164(3):209-11.
6. Khan MM, Saeed SR. Provision of undergraduate otorhinolaryngology teaching within General Medical Council approved UK medical schools: what is current practice? *J Laryngol Otol.* 2012;126(4):340-4.
7. Ishman SL, Stewart CM, Senser E, Stewart RW, et al. Qualitative synthesis and systematic review of otolaryngology in undergraduate medical education. *Laryngoscope.* 2015;125(12):2695-708.
8. Mace AD, Narula AA. Survey of current undergraduate otolaryngology training in the United Kingdom. *J Laryngol Otol.* 2004;118(3):217-20.
9. Hu A, Sardesai MG, Meyer TK. A need for otolaryngology education among primary care providers. *Med Educ Online.* 2012;17:17350.
10. Lennon P, O'Donovan JP, O'Donoghue S, Fenton JE. The otolaryngology, head and neck training appraisal questionnaire: a national general practice perspective. *Ir J Med Sci.* 2013;182(4):609-14.
11. Sharma A, Machen K, Clarke B, Howard D. Is undergraduate otorhinolaryngology teaching relevant to junior doctors working in accident and emergency departments? *J Laryngol Otol.* 2006;120(11):949-51.
12. McInley DW, Norcini JJ. How to set standards on performance-based examinations: AMEE Guide No. 85. *Med Teach.* 2014;36(2):97-110.
13. Kane MT. The assessment of professional competence. *Eval Health Prof.* 1992;15(2):163-82.
14. Harden R, Lilley P, Patricio M. The Definitive Guide to the OSCE: The Objective Structured Clinical Examination as a performance assessment. Edinburgh: Elsevier; 2015.

Resolución del caso presentado en el número anterior

Localización infrecuente de un sarcoma de Ewing en pediatría

Uncommon location of an Ewing's sarcoma in pediatrics

Dra. Ana F. Dragovetzky^a, Dra. Eliana Bagnara^a y Dra. Mariana Nastrid^a

CASO CLÍNICO

Paciente femenina de 13 años que consultó por una tumoración indolora en el puente nasal, que asociaba cefalea y epistaxis.

Se solicitó la evaluación por el Servicio de Otorrinolaringología, que informó una lesión ocupante en el techo de ambas fosas nasales.

Se realizó el análisis de laboratorio de lisis, sin particularidades, y se ampliaron los estudios con una tomografía de cerebro, que evidenció una lesión osteolítica que comprometía los huesos propios de la nariz y el puente nasal. Además, se hizo una resonancia magnética nuclear (RMN), que mostró una formación sólida que se reforzaba con contraste.

Se programó la biopsia, que fue compatible con sarcoma de Ewing, y se evaluó la extensión de la enfermedad. Se confirmó la presencia de un tumor localizado, por lo que se inició quimioterapia según el protocolo.

SARCOMA DE EWING EN PEDIATRÍA

La patología oncológica es la primera causa de muerte por enfermedad en los niños de entre 5 y 15 años de edad, solo precedida por causas externas.

Según publicaciones realizadas por el Registro Oncopediátrico Hospitalario Argentino (ROHA), si se evalúa la distribución de los casos de cáncer registrados anualmente en nuestro país según la

Clasificación Internacional de Cáncer Pediátrico, los tumores más frecuentes en pediatría siguen siendo las leucemias (el 36,8 %), seguidas por los tumores del sistema nervioso central (el 18,8 %) y los linfomas en el tercer lugar (el 12,7 %).

Los tumores óseos se encuentran en el sexto lugar (el 5 %) y, dentro de estos, el sarcoma de Ewing representa, aproximadamente, el 10 % de los tumores óseos primarios, que son más frecuentes entre los 10 y los 15 años. Su incidencia anual es de 0,6 casos nuevos por millón de menores de 15 años.

El sarcoma de Ewing es una neoplasia derivada de las células madre mesenquimatosas primitivas de la médula ósea. Si bien no se conoce su etiología, se sabe de su relación con una translocación característica entre los cromosomas 11 y 22 con la formación del gen de fusión *EWS-FK11*.

Los huesos más frecuentemente afectados son los miembros inferiores (el 41 %), la pelvis (el 26 %), el tórax (el 16 %), los miembros superiores (el 9 %), la columna (el 6 %), los pies/ las manos (el 3 %) y, en último lugar, el cráneo (el 2 %).

A su vez, puede existir una afectación localizada o presentarse con metástasis a nivel óseo, cerebral y/o pulmonar.

La forma de presentación de estos tumores depende, en gran medida, del tamaño, de la localización y de la extensión de la enfermedad. Dentro de los síntomas que, con más frecuencia, tienen que hacer sospechar esta patología, se pueden citar los siguientes:

- Dolor óseo intenso que no calma con analgésicos comunes y puede despertar al niño por la noche.
- Tumefacción, generalmente, sin signos de flogosis.
- Fracturas patológicas.
- Síntomas generales, como fiebre, astenia, pérdida de peso.

Dentro de los diagnósticos diferenciales, se deben plantear los siguientes:

- Osteomielitis.
- Tumores benignos, como el osteoma osteoide.
- Infiltración leucémica.

a. Servicio de Bajo Riesgo. Hospital Nacional de Pediatría SAMIC "Prof. Dr. Juan P. Garrahan", Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Correspondencia:
Dra. Ana F. Dragovetzky: anaflord2@gmail.com

Financiamiento: Ninguno.

Conflicto de intereses: Ninguno que declarar.

Recibido: 27-10-2018
Aceptado: 3-12-2018

Como citar: Dragovetzky AF, Bagnara E, Nastrid M. Localización infrecuente de un sarcoma de Ewing en pediatría. *Arch Argent Pediatr* 2019;117(3):206-207.

- Otras neoplasias óseas malignas, como el osteosarcoma.
- Metástasis.
- Histiocitosis.

Plan de estudios

- Radiografía simple del sitio afectado: lesión lítica que produce destrucción del hueso cortical y penetra bajo el periostio y da una imagen característica multilaminada “en catáfilas de cebolla”. Otro dato radiológico característico es el aspecto “en rayos de sol” producido por la neformación de hueso a lo largo de los vasos del periostio que atraviesan en forma perpendicular entre la corteza y el periostio sobreelevado.
- RMN del sitio afectado
- Biopsia para la confirmación:
 - La anatomía patológica muestra, característicamente, un tumor de células pequeñas, redondas, azules, que se debe diferenciar del linfoma y del rhabdomyosarcoma.
 - Inmunohistoquímica: proteína S100 +, enolasa neuronal específica +, CD99 +.
 - Biología molecular: translocación 11:22 t (8:22). Rearreglo de la región cromosómica 22q12 (gen *EWS*).
- Estudios de extensión de enfermedad:
 - Tomografía de tórax
 - Análisis de laboratorio con hemograma, eritrosedimentación, *lactato deshidrogenasa* (LDH), hepatograma, creatinina, fosfatasa alcalina (FAL)
 - Punción-aspiración de la médula ósea
 - Centellograma óseo
 - Emisión de positrones-tomografía computada (*Positron Emission Tomography-Computed Tomography; PET CT*, por sus siglas en inglés), que permite obtener información metabólica

Los factores pronósticos de esta enfermedad dependen tanto de características del paciente como del tumor y de su respuesta al tratamiento.

- Localización: mejor pronóstico en las extremidades distales que en las axiales y las proximales.
- Los tumores extraóseos tienen mejor pronóstico.
- Tamaño tumoral: cuanto más grande, peor pronóstico (el valor de corte es el volumen

tumoral entre 100 y 200 ml).

- Edad: los más pequeños tienen mejor pronóstico.
- Sexo: el femenino tiene mejor pronóstico.
- LDH: los valores altos al momento del diagnóstico, en general, se asocian con un volumen tumoral mayor y, por ende, con peor pronóstico.
- Presencia de metástasis: factor de mal pronóstico (es peor en las extrapulmonares).
- La posibilidad o no de resección completa antes de la quimioterapia y la respuesta inicial al tratamiento determinan el pronóstico de esta enfermedad (el valor de corte es un 90 % de necrosis tumoral tras la quimioterapia).

Una vez realizado el diagnóstico y según la extensión, la localización y el volumen tumoral, el especialista indicará tratamiento quirúrgico, quimioterápico y, eventualmente, radioterapia.

El esquema quimioterápico incluye vincristina, ifosfamida, doxorubicina y etopósido. Generalmente, se administran 6 ciclos antes de la resección quirúrgica (cuando es posible) o radioterapia (en los tumores que progresan o son irresecables o cuando existe residuo tumoral).

Luego se continúa con un mantenimiento con ciclos de vincristina, ciclofosfamida y actinomicina D. ■

REFERENCIAS

1. Rey G. Sarcomas en pediatría. *Rev Hosp Niños B Aires*. 2011; 53(241):56-69.
2. Rodriguez-Galindo C, Navid F, Khoury J, Krasin M. Ewing Sarcoma Family of Tumors. In: Pappo A (ed). *Pediatric Bone and Soft Tissue Sarcomas*. Heidelberg: Springer; 2006: 181-217. [Consulta: 4 de diciembre de 2018]. Disponible en: https://link.springer.com/chapter/10.1007%2F3-540-29447-3_9#citeas.
3. Sánchez de Lorenzo-Cáceres MB, Acosta González S, López Pino MA, Sirvent SI, et al. Sarcoma de Ewing: formas de presentación infrecuentes y atípicas. Póster presentado en el 32 Congreso Nacional SERAM. Del 22 al 25 de mayo de 2014. Oviedo, ES: Palacio de Exposiciones y Congresos; 2014:S-1339. [Consulta: 4 de diciembre de 2018]. Disponible en: https://postereng.netkey.at/esr/viewing/index.php?module=viewing_poster&task=viewsection&pi=123333&ti=412374&searchkey=.
4. Moreno F, Cacciavillano W, Cipolla M, Coirini M, et al. Childhood osteosarcoma: incidence and survival in Argentina. Report from the National Pediatric Cancer Registry, ROHA Network 2000–2013. *Pediatr Blood Cancer*. 2017; 64(10):e26533.
5. Instituto Nacional del Cáncer. Tratamiento del sarcoma de Ewing (PDQ®)-Versión para profesionales de salud. [Consulta: 4 de diciembre de 2018]. Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/tipos/hueso/pro/tratamiento-ewing-pdq>.

JUNIO DE 1944

ALERGIA TUBERCULOSA (*)

POR EL

Dr. ALBERTO CHATTAS

La identificación del germen de la tuberculosis fué seguida por las investigaciones para obtener un tratamiento específico de la enfermedad.

Cuando Roberto Koch hizo en 1890 la sensacional comunicación sobre el descubrimiento de la "*Heilmittel*" —su remedio contra la tuberculosis— estaba lejos de pensar que el producto por él obtenido del microbacterium tuberculoso —que más tarde Otto Bujwid denominó tuberculina— constituye desde hace más de 50 años uno de los recursos diagnósticos más fieles de la medicina.

El mismo Koch anunció otros hechos en base a sus experiencias en el animal, que los sintetizó en el conocido "fenómeno de Koch", que refleja el distinto modo de reaccionar frente al bacilo tuberculoso, de un cobayo virgen o previamente infectado de tuberculosis. El mismo Koch tampoco pensó esta vez que su fenómeno llegaría a ser con el tiempo, la piedra fundamental de todos nuestros conocimientos sobre hipersensibilidad e inmunidad y que serviría de arranque a los trabajos experimentales que son la base de nuestra concepción actual sobre la alergia tuberculosa.

Los trabajos ulteriores defraudaron las esperanzas depositadas en el "remedio" de Koch; pero sirvieron para establecer que la tuberculina inyectada a un animal no infectado era inocua a cualquier dosis, mientras que producía reacciones locales, focales y generales en el animal infectado, lo que significa que éste último está sensibilizado a la tuberculina, es decir, que está alergizado. No es mi propósito referirme a todas estas modalidades de la alergia en general, pero considerando a la alergia como un aumento de la susceptibilidad, capaz de condicionar reacciones especiales bajo determinados agentes provocadores y entre éstos, los microorganismos causantes de las enfermedades crónicas; es fácil comprender la importancia de la *alergia tuberculosa*, ya que su etiología es definida.

La observación de la tuberculinoterapia, condujo indirectamente al tuberculinodiagnóstico y el mismo Koch, se refirió con precisión, a la reacción que el uso de la tuberculina provocaba en el tuberculoso y que

(*) Conferencia dictada en el Primer Curso para Graduados de Clínica de Enfermedades Alérgicas. Facultad de Medicina. (Córdoba).

— 505 —

se manifestaba por fiebre, escalofrío, tos, expectoración, taquicardia y malestar general. Observó también sin darle mayor significado la *reacción en el sitio de inyección*.

La zona inyectada fué estudiada en su valor diagnóstico, por Escherich y sus discípulos: Von Pfaundler, Moro, Hamburger y Von Pirquet. Este último en 1907 dió una definición de la alergia y un método personal para ponerla en evidencia. El dijo: "Que ella nos refleja un cambio en el modo con que el organismo reacciona a un determinado agente, cambio que es la consecuencia de que el organismo ha reaccionado contra ese mismo agente". Su método es hacer con una lanceta una escarificación a través de una gota de tuberculina bruta. Simultaneamente Moro propone el método percutáneo; Wolf, Eisner y Calmette, proponen el método conjuntival; Hamburger la prueba subcutánea que fué original de Epstein y Escherich; Mendel y Mantoux la intracutánea (1908); luego nos referiremos a algunas de estas técnicas. Consideraremos antes la composición de la tuberculina.

La *vieja tuberculina de Koch* que se usó en los primeros experimentos y que hoy vuelve a ser usada por su fidelidad, está compuesta del líquido en que se cultivó el bacilo tuberculoso. Este cultivo se hierva durante una hora, es luego filtrado y concentrado al bañomaría hasta que queda al 1/10 de su volumen original. La *nueva tuberculina de Koch* lleva bacilos tuberculosos triturados y suspendidos en una solución hidroglicerina al 50 %.

No entraremos a considerar todas las tuberculinas descriptas —nos llevaría más allá de nuestros propósitos— pero por ser de más actualidad nos referiremos a las proteínas derivadas del cultivo del bacilo de Koch.

La necesidad de uniformar los resultados en el uso de la tuberculina, indujo a la National Tuberculosis Association a encomendar en 1926 a Siebert y Long el hallazgo de un cuerpo obtenido del bacilo de Koch, de fácil empleo y de resultados constantes. Estos investigadores retomaron los trabajos realizados en 1894 por Proskauer y Beck y observaron que en medio no proteico, el cultivo del bacilo de Koch determinaba la formación de un cuerpo proteínico o al menos de desintegración del mismo. El cultivo era sometido a un proceso de ultrafiltración al través de una membrana de colodion. La proteína era precipitada por ácido tricloroacético y secada. Se obtenía una tuberculina protéica que se designó T. P. T. (tubérculoproteína total). Los trabajos americanos de 1931 indicaban que 0.0001 mg provocaba una reacción en los tuberculosos.

Otros trabajos de ese entonces anunciaban iguales resultados con otro producto obtenido por Masucci y Mc Alpine en 1929, denominado M. A. —100 y que representa una proteína aislada del bacilo de Koch tipo humano.

Purificaciones ulteriores hechas al T. P. T. condujeron a Siebert y

Long a la obtención de una proteína derivativa de un menor peso molecular que se denomina P. P. D. [Purified Protein Derivative (*)].

La acción tuberculínica específica es igual en los tres productos pero siendo la M. A.—100 de un peso molecular de 25.000 el T. P. T. de 4000 8000 y la P. P. D. de 2000 a a 4000, Long sostiene que las proteínas de mayor peso molecular son capaces de ser sensibilizantes. Este hecho unido a la constancia de la acción y eficacia así como el de ser suficiente pequeñísimas dosis del producto, hace del P. P. D. una tuberculina recomendable. Hay dos dosis: la débil que contiene 0.00002 y la fuerte que contiene 0.005 mgr.

Su uso no presenta dificultades, sólo que hay que hacer la solución de las tabletas en el momento de emplearlas. Su conservación en pastillas, fácil en todas las latitudes, hace que su acción sea constante. Sin embargo, es aún un producto caro.

Haremos ligeras consideraciones sobre las técnicas más corrientes para la investigación tuberculínica.

La reacción de Von Pirquet no necesita ser descripta, es bien conocida; sólo es necesario recordar un detalle de técnica. Generalmente se hacen tres escarificaciones o punturas, siendo aconsejable aplicar dos gotas de tuberculina bruta y luego al través de las mismas hacer las dos escarificaciones, dejando la tercera del control. Efectuada la lectura a las 48 y 72 horas; se considera positiva cuando la infiltración pasa los tres milímetros.

La reacción de Mantoux también es bien conocida. Las diluciones de tuberculina más empleadas en esta técnica son: 1×1000 , 1×100 , 1×10 , cuyo contenido en tuberculina bruta es: 0.1 y 1 y 10 mgr. respectivamente. En algunos casos es aconsejable emplear soluciones más débiles, 1×5000 ó 1×10.000 , especialmente cuando se sospeche la posibilidad de un cuadro congestivo o hemoptóico de origen tuberculoso o cuando no se desea producir molestias al enfermo.

La lectura de los resultados debe hacerse generalmente a las 48 horas, aunque a veces es necesario hacer una segunda lectura a las 72 horas.

Siendo necesario uniformar, con fines estadísticos, la interpretación de los resultados, la National Tuberculosis Association adoptó la escala de lectura propuesta por Aronson, y que fué también recomendada por la ULAST (*).

La lectura se hace a las 48 horas, midiendo el tamaño del infiltrado que se palpa en la zona de inyección y se anota con las siguientes equivalencias: 1 cruz, de 5 a 10 mm. de diámetro; 2 cruces, de 10 a 20 mm.; 3 cruces, cuando pasa los 20 mm. y 4 cruces, cuando se acompaña de flictenas, o puntos equimóticos o necrosis, linfangitis, etc.

Se considera negativa sólo aquella que no produce reacción alguna

(*) Se expenden en tabletas (Parke Davis & Cia. y Mulford).

(*) Unión Latino Americana de Sociedades de Tisiología.

y dudosa cuando la infiltración no alcanza los 5 mm. En esos casos se debe repetir a la semana con la solución más concentrada y si aún al cabo de 7 días una Mantoux hecha con 10 mgr. fuese negativa, se deben repetir las reacciones al cabo de un mes, iniciando las pruebas con 0.1 mgr. y luego con 1 y 10 mgr.

Si bien por lo general el infiltrado se acompaña de un eritema de tamaño igual o mayor, la práctica aconseja tener en consideración solamente el infiltrado por ser la expresión más real de la reacción específica.

La *oftalmorreacción* fué dejada de lado por tener inconvenientes su aplicación. Las *reacciones percutáneas de Moro*, usadas al comienzo de este siglo, vuelven a ser puestas en uso en los Estados Unidos con modificaciones de la técnica. La de Wolff y Hurtwitz, que se hace en la piel de la región infraclavicular, previa higiene con acetona; es un caldo de cultivo con bacilos humanos, homogenizado y concentrado. Se coloca una gota de esa tuberculina en un lado y en el lado opuesto, como control, se aplica una gota de caldo concentrado. Se cubre con tela adhesiva que se retira a las 48 horas y la lectura se hace a las 72 horas. Cuando la reacción es positiva se produce un punteado rojo de aspecto característico y un infiltrado que hace recordar por su aspecto la piel de naranja, especialmente cuando se hace un pliegue de la misma entre el índice y el pulgar.

En 1937, Vollmer y Goldberger, anuncian una nueva técnica de reacción percutánea que se conoció luego como "*Patch Test*". Es un parche adhesivo que viene listo para el uso. Lleva tres pequeños trozos de papel de filtro embebidos con tuberculina y caldo de control, se aplica en la región esternal y la lectura se hace igual que en la técnica anterior. Debemos decir que en los últimos años estas reacciones percutáneas ganan cada vez más el favor del cuerpo médico, debido a su aplicación fácil e indolora, que lógicamente provoca menos resistencia en los padres de los niños y permite sin instrumental alguno, hacer la investigación alérgica en masa, especialmente entre los grupos escolares. Su sensibilidad si bien es menor que la de la Mantoux al 1 %, en un 2 a un 5 %, permite sin embargo, las investigaciones epidemiológicas con resultados equivalentes al uso de 0.01 ó 0.1 de tuberculina.

Así como fué necesario uniformar la interpretación de las reacciones, también es necesario saber la sensibilidad del tipo de tuberculina en uso. Vimos ya cómo este asunto preocupó a la National Tuberculosis Association y como nació la T. P. T. y P. P. D. Sin embargo, repetidos estudios comparativos, en base a miles de reacciones efectuadas, entre éstas proteínas derivativas y una buena tuberculina vieja de Koch, permitieron ver que es tan sensible la una como la otra, con la ventaja que tiene la última sobre las primeras que, preparada la solución de tuberculina, ésta puede conservarse muchos días, mientras que la solución de P. P. D. se debe usar dentro de las 48 horas de preparada. Si a esto agregamos el

elevado costo de la misma, es fácil comprender las ventajas que en el momento actual tiene la tuberculina vieja.

Para uniformar los resultados, se trata de usar en todos los países una *tuberculina patrón*.

El control para determinar la actividad de una tuberculina se puede hacer in vitro o in vivo. El primer método es por precipitación según Dreyer-Vollum o por fijación del complemento, como lo hicieron Burroughs y Wellcome. Estos métodos son muy inferiores a los biológicos que usa Doenitz (cantidad mínima para matar un cobayo tuberculoso) o la *espermatoct tuberculin reaction* de Long (que determina necrosis de coagulación en las espermátides y espermatoctos del cobayo sensibilizado).

En Sudamérica la ULSAT propuso el uso de la tuberculina del Instituto Bacteriológico Nacional de Buenos Aires, como tipo. La preparada por Arlindo de Assín, en Río de Janeiro, es la más usada en el Brasil.

Conocida la composición de la tuberculina y existiendo ya un criterio uniforme para leer sus resultados, entraremos a considerar *la naturaleza de la reacción tuberculínica* e interpretar *el significado de la misma*.

Ya en 1903, Clemente Von Pirquet y Bela Shick dieron una explicación que aún hoy tiene cabida en nuestras concepciones modernas del problema. Ellos dijeron que: la entrada del bacilo tuberculoso en el organismo determina la formación de una sustancia anticuerpo; éste se combina con la tuberculina para formar una sustancia tóxica. Rich y Lewis no creen que el anticuerpo debe ser circulante para producir la reacción. Tanto ellos como Kahn, creen en la existencia de un anticuerpo en la célula. Lo probable es que ambos factores —celular y humoral— jueguen su papel, aunque se debe aceptar que la proteína produce un cambio en las células fijas, que se modificaría según que esté o no presente el cuerpo microbiano vivo, sin el cual la alergia tiende a desaparecer.

En la actualidad las tuberculinas son en general consideradas como antígenos receptores y no provocadores como son llamados los otros alérgenos.

Para comprender mejor la especificidad de la reacción tuberculínica resulta de utilidad establecer una comparación entre las reacciones celulares y tisulares que determinan tanto el bacilo de Koch como la tuberculina, en un organismo infectado. Entonces será fácil ver como existen elementos comunes a ambos.

Klingmüller, fué el primero (1903), en estudiar la histología de las reacciones tuberculínicas y establecer la estructura tubercular de las mismas. Burnet-Ferrand y Lemaire (1907), estudiaron las cutirreacciones de doce a quince días de antigüedad constatando toda la escala de modificaciones que suceden a la entrada de tuberculina bruta en una piel sensibilizada.

Cuando se habla de *alergia tuberculosa*, generalmente se expresa la reacción específica producida por el bacilo de Koch virulento y puesta de

manifiesto por la tuberculina. En cierto modo ello es así, pero en sentido estricto el problema es más complejo.

Los trabajos que siguieron al famoso experimento de Koch, permitieron ver que no sólo el bacilo virulento es capaz de determinar sensibilidad a la tuberculina, también la inyección de bacilos con virulencia atenuada (cepa R1), o con bacilos muertos o con bacilos avirulentos (B. C. G.), o con bacilos envueltos en aceite de vaselina, es capaz de producir alergia. Para ser breves, diremos que por ser estas alergias distintas en el modo de aparecer, evolucionar y en su tiempo de duración permiten establecer diferencias marcadas entre ellas.

Antes de seguir adelante con el estudio de las distintas modalidades de la alergia, queremos recordar el significado actual de las diferentes respuestas de la alergia tuberculosa.

Se denomina *analergia* al estado en el que nunca hubo entrada de bacilos al organismo. Preferimos usar este término y no el *de anergia absoluta* porque se presta menos a confusiones. Desde el momento en que se produce la entrada del germen, hasta aquel en que las respuestas tuberculinicas se vuelven positivas, se denomina *período prealérgico* que experimental y clínicamente ya se estableció de 4 a 8 semanas.

La prueba irrefutable sobre la duración en el niño del período prealérgico se tuvo a raíz del desastre de Lubeck, que tiene todo el valor de una experiencia humana sin paralelo. En esos 251 niños se sabía la fecha exacta de la entrada del bacilo de Koch virulento, que se les administró por error en lugar de B. C. G. El estudio seriado hecho por Kleinschmidt y sus colaboradores, estableció que la alergia aparecía desde los veinte y dos días en algunos niños, hasta las 10 semanas en otros, pero en la gran mayoría la duración del período prealérgico fué de 4 a 6 semanas.

Anergia.—Se presenta en individuos que previamente reaccionaron positivamente a la tuberculina y luego llegan a perder la alergia. Las causas que producen esta falta de capacidad reaccional, pueden ser debidas a que el individuo ha superado su infección en forma tal que llegó no sólo a la curación clínica, sino también bacteriológica de su enfermedad. Este tipo de anergia se denomina *anergia positiva*, siendo un hecho comprobado experimentalmente y en la clínica, su existencia real fué demostrada.

En 1939, publicamos con Myers-Tortone-Stewart y Streukens, los resultados obtenidos al revisar el material del Lymanhurst Health Center de Minneapolis ("Am. J. Dis Child.", jul. 1939, pág. 92), y entre otras conclusiones anotamos el hecho que de 629 niños que fueron alérgicos, al cabo de los 5 años de observación, 2 dejaron de reaccionar a la tuberculina (3.5 %). El mismo Myers en trabajos hechos con Bitter en 1927 ("Am. Rev. Tb."), encuentra 1077 niños con calcificaciones hiliares, de los cuales el 44 % daban respuestas negativas a la reacción de Pirquet,

Mc Phedran y Opie (1935), Nelson, Mitchell y Brown (1938), obtienen el 5 % y 17 % respectivamente de reacciones negativas en los estudios hechos en sujetos con calcificaciones pulmonares seguras. Abelardo Sáenz resumiendo sus experiencias con Canetti (1942), al referirse a los trabajos que constituyen el sustratum de la extinción de la alergia, lo afirma en base a sus experiencias con el B. C. G. inoculado. Ellos no aceptan la creencia de la indefinida virulencia del bacilo de Koch en las lesiones tuberculosas, y así sobre un total de 202 inoculaciones hechas al cobayo con material extraído de lesiones caseosas, el 51 % fueron negativas; en 525 inoculaciones de material con lesiones calcificadas, el 82 % fueron negativas y sobre 134 inoculaciones hechas de tejidos con lesiones al estado fibroso, el 85 % de los resultados fueron negativos.

Aceptando la esterilización de los focos y necesitando la alergia para existir la presencia del bacilo activo o al menos librando sus agentes químicos de intoxicación, es fácil comprender la posibilidad de una pérdida de la alergia al cabo de cierto tiempo que el organismo se libera del huésped microbiano. En resumen: la producción y difusión de los antígenos sensibilizantes se encuentran condicionadas por la vitalidad de los bacilos infectantes y por las destrucciones bacilares que suceden en la intimidad de las células.

Por otro lado, entre los individuos que reaccionan a la tuberculina, hay algunos que pueden llegar a perder su alergia por causas debidas a la misma infección o ajenas a ella. A ese estado se denomina *anergia negativa*.

Entre las causas inherentes a la infección tenemos la caquexia, así como en las formas graves de la enfermedad, con fiebre y gran intoxicación. En estos enfermos se anula la capacidad de reaccionar de los tejidos en general y de la piel en particular. En la granulía y en la meningitis no suele haber reacción alérgica, especialmente en las formas postprimarias de marcha agudísima. Igualmente se hacen negativas las reacciones cuando hay una infección masiva que llega a bloquear los mecanismos productores de la sensibilidad.

Entre las causas anergizantes ajenas a la infección tuberculosa están la neumonía, el sarampión, la escarlatina, la tos ferina, la difteria, la tifoidea, el R. P. A. En la menstruación, embarazo y lactancia también puede observarse este tipo de anergia, al igual que en la hipo o avitaminosis o después de la tiroidectomía. Seríamos más precisos en denominar a estas formas *anergias transitorias*, y que pasada la causa vuelve la alergia a reaparecer. Muchas de éstas anergias no serían clasificadas como tales si se emplea una concentración mayor de tuberculina que las de uso habitual. Queremos también recordar lo que Long denomina *anergia constitucional*, al referirse a los casos que no responden a la prueba tuberculínica nunca, habiendo la seguridad de contagio. Este grupo en el momento actual, es cada vez más problemático, ya que los trabajos de Sáenz explicarían los casos en que hay desaparición del bacilo y los

trabajos sobre la posibilidad de buscar la alergia por medios más sensibles que la tuberculina, reducirían cada vez más los casos encuadrados en este grupo.

La inyección repetida de dosis crecientes de tuberculina conduce a veces a la pérdida de la sensibilidad cutánea, hecho que fué denominado por Birkhaud: *Intergia*.

La tuberculina si bien es capaz de desensibilizar al individuo alérgico cuando se usa reiteradamente y a dosis progresiva, no puede crear por sí sola dicha sensibilidad. Hasta hace pocos años había discrepancias al respecto; pero los últimos trabajos son terminantes en ese sentido. Queremos aquí sólo consignar el de Milton Levine ("Am. J. Dis. Child", Dic.-1942), sobre 1000 niños no vacunados que son seguidos en Nueva York. A un total de 62 analérgicos se les hizo de 3 a 61 veces pruebas tuberculínicas en dosis variables de 0.1 a 100 mgr. sin que las mismas pudieran poner en evidencia una sensibilidad de los tejidos.

Hay individuos en quienes la piel por su mal estado trófico no es capaz de reaccionar, entonces se puede recurrir para establecer la respuesta cutánea a la *prueba de Pilcher*, usando 0.1 c.c. de una solución al 1 % de codeína que, a los 10 minutos de inyectada intradérmicamente produce un eritema y edema de 1 a 1.5 cm.

Alvimar de Carvalho, denomina *alergia heterotópica* cuando dos escarificaciones hechas en el mismo individuo responden en forma distinta aún usando la misma tuberculina; siendo posible —dice él— que alguna región de la piel tenga una sensibilidad menor que pudiera alejar los resultados de la realidad; aconseja efectuar dos escarificaciones, lejos una de otra. Exámenes comparativos permiten a veces ver diferencias en los resultados de las reacciones hechas en los dos antebrazos.

Si revisamos los trabajos que se refieren al índice tuberculínico en niños o adultos infectados o afectados de tuberculosis en cualquiera de sus formas, aún en aquellas que se presentan como manifestaciones de hipergergia, como serían el eritema nudoso y la queratoconjuntivitis flictenular, llama la atención el hecho de que siempre es posible observar un porcentaje que no responden a la tuberculina. En nuestro trabajo con Myers comprobamos que ciertos niños con nódulos y ganglios calcificados de segura etiología tuberculosa no respondían a la tuberculina. Sería largo enumerar aquí los trabajos que nos refieren casos de infección tuberculosa probada que son anérgicos en largos períodos.

Falta de alergia sucede en dos períodos del desarrollo de la misma: en el inicial, que es aquél que transcurre desde el momento en que entra el germen al organismo hasta la aparición de la sensibilidad tuberculínica —al que ya nos referimos antes— y que se denomina período prealérgico y el otro, en el que se va *extinguiendo la sensibilidad* hasta hacerse negativa. Estas respuestas negativas en los infectados así como en los períodos iniciales y finales de la infección, a la luz de las modernas experiencias son

cada vez más reducidas. Podemos decir casi sin temor de equivocarnos, que son el resultado de nuestras deficientes técnicas actuales para poner en evidencia los grados más débiles de la sensibilidad tuberculínica.

El trabajo experimental hecho por Willis en el cobayo inició esta clase de investigaciones. El observó que inoculando animales con cepa R1 (poco virulenta), éstos perdían su sensibilidad a la tuberculina. Después al inocular los mismos con gérmenes más virulentos (H), reapareció la alergia al cuarto día, hecho que no sucede en los analérgicos. El denominó a este estado, *alergia latente*. Sayé observó el mismo hecho en los calmetizados y Urquijo lo denominó fenómeno de Willis-Sayé.

En 1937, juntamente con Arena, efectuamos, un mes más tarde en los niños vacunados con B. C. G. en el Instituto de Maternidad, la revacunación y pudimos observar en aquellos en los cuales la prueba tuberculínica era positiva, que la reacción local producida por la segunda inyección de B. C. G., se caracterizaba por presentar en las primeras 48 horas respuestas del tipo tuberculínico, pero de una mayor intensidad y duración. En algunos calmetizados donde la Mantoux era negativa —y aquí está el hecho más interesante— la reacción revacunal del B. C. G. era francamente positiva. Sayago y Degoy, retoman este hecho e inician un tipo de revacunación que llaman “acelerada” y que les permitió certificar una serie de hechos interesantes relacionados con la alergia (Arch. Arg. de Ped., 1942, pág. 217).

No sólo observamos este hecho en niños revacunados con el B. C. G. en el período prealérgico, sino en aquellos que tenían *extinción de la alergia* frente a la tuberculina, que en el vacunado generalmente sucede uno o dos años más tarde. En niños revacunados 1 ó 2 años más tarde y cuyas respuestas fueron negativas con 10 miligramos de tuberculina, presentaban a las 48 horas reacciones del tipo tuberculínico en el punto de entrada de la segunda inyección del B. C. G. y la reaparición de la alergia en poco tiempo. Evidentemente había en estos vacunados una *alergia residual* que se puso de manifiesto usando el B. C. G. que representa ser un antígeno más sensible que la tuberculina. También la inyección de B. C. G. sirvió para poner de manifiesto en breve plazo lo que Assis llama muy acertadamente *alergia infratuberculosa*.

En el vacunado las cosas son fáciles, con revacunar se pone de manifiesto esta alergia, pero en el infectado los hechos cambian. Arlindo de Assis propone el uso del B. C. G. muerto como activador de esta alergia infratuberculínica y más aún, como uno de los tests de rutina en la investigación alérgica.

En dos trabajos sucesivos Assis y Alvimar de Carvalho, estudian en 81 niños analérgicos, el comportamiento de la alergia provocada por el B. C. G. muerto, con respecto a la alergia de un grupo de niños seguramente infectados por tuberculosis y que no respondían aún con repetidas pruebas, empleando 10 mgr. de tuberculina. Se inyectó al grupo de niños

infectados 0.1 mgr. de B. C. G. muerto y se observó a los pocos días, un viraje bien neto de la reacción acompañado de síntomas clínicos locales y generales; mientras que inyectando el B. C. G. muerto a los analérgicos se obtenía una respuesta tuberculínica tardía y distinta. Con un recurso tan fácil, ellos permitieron poner en evidencia ora el residuo infratuberculínico de la alergia en vacunados o infectados, ora la escasa impregnación bacilar de algunas infecciones virulentas, y otras veces acortando el período prealérgico de los infectados o de los calmetizados.

Como vemos, pues, la no existencia de una *alergia integral* no debe hacernos pensar que ella falte, ya que es posible ponerla de manifiesto por medios sensibles que la vieja tuberculina de Koch.

El uso del B. C. G. como detector de la alergia tuberculosa es de una gran utilidad en la práctica, cuando las respuestas tuberculínicas no existen, como lo comprueban las experiencias hechas a fines del año 1937 por nosotros, así como las de Sayago, Arena, Degoy, Assis, Carvalho, Guedes-Pereira, Sayé y otros.

En nuestros calmetizados observamos otro hecho que creemos de interés consignar: hecha la Mantoux con 10 mgr. en un niño vacunado, ésta resultó negativa; en el mismo brazo lo revacunamos con B. C. G. y la Mantoux se enciende volviéndose positiva en el mismo lugar donde días antes no reaccionara. Denominamos a esta observación como de *reviviscencia de la tuberculina*.

Se llama *viraje de la alergia* a la transformación de las pruebas tuberculínicas negativas en positivas o viceversa. Entonces está permitido decir en el primer caso *viraje positivo* y *viraje negativo* en el segundo.

Como vemos el fenómeno de la alergia tuberculosa es algo más complejo y la interpretación de una prueba tuberculínica debe tener en cuenta las diversas modalidades de la misma y los hechos que pueden incidir sobre ella.

Hoy con mayores motivos podemos decir que la tuberculina es uno de los test más fieles, porque conocemos mejor su mecanismo y estamos mejor pertrechados para reducir al mínimo ese grupo de pseudonegativos que tanto desorientan al pediatra y al tisiólogo.

Siendo el B. C. G. un recurso profiláctico de uso cada vez más amplio, y pudiendo provocar confusiones en la interpretación clínica, la alergia tuberculínica que él mismo provoca, creo necesario especificar las características diferenciales entre la alergia de infección y la de vacunación. La *alergia de infección* se pone en evidencia con soluciones más débiles de tuberculina y en los niños por lo general se acompaña de intensa reacción, la *alergia vacunal* se manifiesta recién con soluciones más concentradas. En relación a su persistencia, la primera, salvo los virajes negativos que vimos más arriba, es constante y desaparece por excepción, mientras que por lo general la *alergia por B. C. G.* se extingue al cabo de 2 ó 3 años.

Hemos aprendido a interpretar la alergia tuberculosa a través de su investigación con la tuberculina, pero el estado alérgico del individuo infectado no sólo es puesto de manifiesto con el empleo de la tuberculina. La evolución del cuadro clinicorradiológico nos permite a veces ver reacciones espontáneas, especialmente en el pulmón; otras veces se presenta esta alergia en forma de un eritema nudoso o de una queratoconjuntivitis flictenular.

Clínicamente es difícil establecer las diferencias, cuando tienen la misma antigüedad, entre un elemento del eritema nudoso y una tuberculina hecha en la misma zona de aquél. Es de frecuente observación que se reproduce el eritema cuando se hace una intradermoreacción tuberculínica. Sobre su etiología tuberculosa hoy ya hay una conciencia hecha, no sólo por las comprobaciones alérgicas, sino por la frecuencia de lesiones tuberculosas recientes, hallazgos de bacilo de Koch en el lavado gástrico, elemento tubercular típico en los cortes histológicos del eritema y lo más importante, la comprobación del bacilo de Koch en el tejido folicular, hecha repetidas veces, pero por primera vez en el mundo por Cíbils Aguirre y Arena.

Podemos decir repitiendo las palabras de Elizalde que, se considera al eritema nudoso como una toxialergia tuberculosa, por tuberculina puesta en libertad "in situ" como consecuencia de la lisis de los cuerpos bacilares.

La misma etiología se acepta hoy para la queratoconjuntivitis flictenular y todos los oculistas saben que la evolución del proceso está en íntima dependencia con la marcha del cuadro pulmonar. En ambos procesos —eritema y conjuntivitis flictenular— se constata una marcada hiperergia que regresa en intensidad, paralelamente a las manifestaciones clínicas.

En resumen: Se puede decir que la reacción tuberculínica es el test que puede afirmarnos la existencia de un estado alérgico y que es factible el poner de manifiesto a nivel de la piel.

Este estado alérgico es mantenido por el bacilo de Koch virulento, atenuado o muerto, esté o no suspendido en caldo o envuelto en vaselina líquida.

Como en la clínica humana debemos considerar sólo al bacilo de Koch y al B. C. G. como determinantes de la alergia y es fácil establecer el diagnóstico entre ellas (antecedente y tipo de alergia), podemos decir que frente a una reacción tuberculínica positiva, estamos en condiciones de afirmar la existencia de un contagio tuberculoso. Pero decir infección tuberculosa no quiere decir enfermedad tuberculosa. La alergia por infección no tiene el mismo significado cuando responde con 1 cruz que con 4 cruces; en el último caso —hiperergia— denota una respuesta exaltada que nos habla de una hipersensibilidad, que al decir de Sayago, Sayé y Toley favorece la progresión de la enfermedad y las siembras hemáticas.

Al parecer la alergia se desarrolla no bien se inicia la formación del tubérculo y se pone en evidencia la respuesta a la tubérculoproteína, muchos días antes de ser denunciada por el examen alérgico de rutina, por el estudio microscópico de la zona inyectada con la tuberculina. Schminke dice que la enfermedad tuberculosa se inicia con una gran sensibilidad alérgica a la que suceden períodos de una mayor inmunidad. Sin embargo, este cambio no es definitivo y ya Ranke por medio de su esquema, nos enseñó como es posible pasar de una forma a otra de la alergia, dando lugar a nuevos períodos de la enfermedad.

En la actualidad no se puede aceptar la alergia tuberculosa sin ninguno de sus dos componentes: sensibilidad e inmunidad. Hay individuos alérgicos que nunca acusaron signo de enfermedad y viven en contacto con enfermos sin sufrir trastornos. En otros en cambio, junto a la alergia tienen signos evidentes de una tuberculosis frente a la cual no pareciera existir resistencia de ninguna clase. Cetrángolo presentó en el IX Curso de Perfeccionamiento de Tisiología de Córdoba, un esquema ingenioso que ayuda a comprender el comportamiento de la alergia en el individuo, en cada cuadro clínico.

La respuesta cutánea sería la manifestación de la reacción anafiláctica que es sólo una faz de la alergia; precisamente la dañina, mientras que la benéfica sería la inmunidad. Shick dice: Sería un retroceso en nuestros conocimientos aceptar que la alergia no tiene nada que ver con la inmunidad.

¿Es la alergia un fenómeno de desear o no en el hombre? Este es el nudo sobre el que cruzan todas las teorías que sirven de base a los distintos caminos en la lucha contra la enfermedad.

Harrington, Myers, Stewarts y toda la escuela de Minnesota —así como Edwards y otros en Estados Unidos— están en contra de la alergia tuberculosa; ven en ella solamente la manifestación de hipersensibilidad causante de todos los cuadros evolutivos de la tuberculosis y como tal un elemento peligroso.

Frente a los resultados presentados por estos autores, debemos recordar las comunicaciones de Heimbeck y Scheel. El primero efectuó a las alumnas enfermeras del Hospital de Ullevaal, de Oslo, la reacción de von Pirquet, obteniendo de 762 candidatas, —496 con respuestas positivas—. De este conjunto de enfermeras estudiadas por él desde 1924 a 1933, enfermaron 94 de las no alérgicas, o sea más de 35 %, y 24 de las alérgicas, o sea el 4.9 %. Del total fallecieron diez, perteneciendo la mayoría al primer grupo. Scheel en 1225 estudiantes de medicina observa que enferman por tuberculosis, 135 % de los que ingresan alérgicos a la carrera y 4.6 % de los no alérgicos al ingreso. Estos trabajos, son la comprobación estadística de la conocida ley que enunciara Marfan en 1886, sobre el papel de una infección anterior curada, en la evolución ulterior de la enfermedad tuberculosa pulmonar.

En todos los centros donde el problema de la vacunación con el B. C. G interesa, se observan de cerca a los niños alérgicos para ver su comportamiento frente a los no alérgicos (ambos grupos en ocasión de contagio), y los resultados obtenidos hablan en favor de los primeros.

Hoy ya no parece dudarse que la infección tuberculosa cuando no conduce a la enfermedad, se traduce en un tipo de alergia en el que domina el factor inmunidad. En Baltimore, Rich y sus colaboradores hacen estudios para separar los elementos de la alergia, especialmente los de la inmunidad.

Lo ideal es obtener una alergia en que el factor hipersensibilidad sea mínimo y el de inmunidad el dominante. La alergia tuberculosa para persistir tiene que ir acompañada de la presencia de gérmenes vivos o elementos de destrucción bacilar. En el momento actual sabemos que en la clínica sólo el bacilo de Koch virulento y el avirulento (B. C. G.), pueden determinarla; el primero con un riesgo de enfermedad, que se traduce en las cifras por un porcentaje respetable y con un peligro potencial que no la hace deseable, especialmente en los niños; la alergia por el bacilo Calmette-Guerin reúne todas las condiciones de la producida por el bacilo de Koch, sin sus inconvenientes. Diremos más aún, es controlable y de escasa hipersensibilidad; ya vimos arriba sus diferencias. Chaussinand, Assis, Sayé, Sayago y nosotros tenemos en los calmetizados ejemplos de pérdida de la alergia integral; pero queda en los niños una alergia residual o infratuberculínica, que es, como ya vimos, posible de poner de manifiesto y que sigue representando como elemento de la inmunidad, un papel defensivo frente al contagio.

En los niños anamitas de la experiencia de Chaussinand, que habían sido calmetizados, que no reaccionaban a la tuberculina; se observó que esos niños habían adquirido una gran inmunidad frente a la tuberculosis, pues no hacían formas graves de la enfermedad pese a que dormían en la misma cama con enfermos bacilíferos; no sucedió lo mismo en los hermanos vacunados, que adquirían la alergia de infección con hipersensibilidad y enfermaban gravemente de tuberculosis.

En el momento actual podemos decir que la reacción tuberculínica encierra una importancia fundamental en nuestros conocimientos de la alergia tuberculosa, que en sentido epidemiológico representa el testigo de la infección tuberculosa, pero en la clínica y en la profilaxis constituye un elemento de extraordinario valor para el médico.

Todavía hay defensores de la tuberculina como método diagnóstico, que dicen que la misma es de utilidad para conocer el tipo de lesión y actividad de la misma. En sentido clínico solamente podemos decir que ella refleja si hubo o no infección tuberculosa, pero para hacer el diagnóstico de lesión y actividad tuberculosa, deben ser empleados los otros recursos diagnósticos, que son más exactos y completan el examen clínico (rayos X, critrosedimentación, etc.).

El uso de la reacción tuberculínica tiene un valor crucial en las investigaciones epidemiológicas, que nos permiten decir con gran aproximación el estado alérgico de los distintos sectores de la población. En las investigaciones colectivas constituye junto con la pesquisa radiográfica, una de las armas más seguras para poder conocer el índice de infección tuberculosa de una población y permite encontrar entre los alérgicos, aquellos tuberculosos supuestos sanos, que constituyen los focos del contagio ignorado y como tal, más peligroso. Por otro lado una pesquisa de los focos sería incompleta, si no pusiera en mejores condiciones de defensa a los analérgicos que el índice tuberculínico denuncia. Estas medidas de defensa deben ser: tratar los focos contagiantes y vacunar a los no infectados.

Recién se puede, gracias al método de la investigación alérgica, despertar una inquietud en el médico no especializado, que le permita estudiar el problema del contagio tuberculoso y colaborar en la lucha contra el mismo.

Del conocimiento de la alergia tuberculosa se desprende lo difícil que es aceptar como recurso terapéutico específico, el empleo de la tuberculina en cualquiera de sus formas.

En Pediatría no se puede investigar el estado alérgico de un niño sin recurrir a la tuberculina. En los primeros años de la vida, por razones fáciles de comprender, una respuesta positiva indica una infección tuberculosa no muy lejana y con toda probabilidad cruzando ese período hiperérgico, cuyas consecuencias no siempre son fáciles de prever. Muchos de los pediatras creían tener razón cuando consideraban a la alergia tuberculosa en el niño como algo no descable y sus temores eran fáciles de comprender, porque era una alergia por gérmenes virulentos, que no siempre preparaba al niño para resistir las reinfecciones, cuando no los llevaba a los cuadros terminales de una meningitis o de una granuloma.

Resulta de todo esto una conclusión cierta y es que una respuesta positiva en un niño es síntoma seguro de infección tuberculosa y que una respuesta negativa, no niega la infección porque pueden suceder algunas de las eventualidades anergizantes de que hablamos más arriba o que la alergia que tengamos que investigar sea de aquellas de las llamadas infra-tuberculínicas que hoy ya es posible poner de manifiesto por recursos de investigación más sensibles, haciendo así de menos actualidad el problema que plantearon en 1939 Paiseau-Valtis y Van Deinse sobre la "infidelidad de la alergia dérmica a la tuberculina en niños tuberculosos" y podemos decir nuevamente, muchos años después que lo expresaran von Pirquet, Shick, Calmette y otros, que: *"la fidelidad de la reacción tuberculínica es real"*.

Primer caso de infección por *Actinotignum sanguinis* en Pediatría

First case of infection by *Actinotignum sanguinis* in children

INTRODUCCIÓN

El género *Actinotignum* contiene tres especies: *A. urinale*, *A. sanguinis* y *A. schaalii*; esta última la más frecuentemente relacionada con infecciones en el ser humano, sobre todo del tracto urinario (ITU), con tan sólo 7 casos descritos hasta el momento en pacientes pediátricos. Aunque la mayoría de los casos publicados hasta la fecha de infecciones causadas por *A. schaalii* son en pacientes adultos, parece haber en la población pediátrica otro grupo susceptible como recientemente se publicó.¹ Presentamos el primer aislamiento de *A. sanguinis* en un paciente pediátrico con balanopostitis, atendido en la Unidad de Urgencias Pediátricas del Hospital Materno Infantil Virgen de las Nieves.

CASO CLÍNICO

Varón de 8 años de edad, con inflamación peneana de 72 horas de evolución y

empeoramiento en las últimas 24 horas. Como antecedentes personales presentó adherencias balanoprepuciales tratadas con corticoide tópico sin mejoría. Tuvo un calendario vacunal completo. No tenía antecedentes familiares de interés. En la exploración física se apreció inflamación y eritema importante a nivel de prepucio y zona distal del cuerpo del pene, sin afectación escrotal (Figura 1). Presentó dolor intenso a la palpación con abundante salida de exudado purulento por meato uretral. Se recogió muestra del exudado para estudio microbiológico. El paciente fue dado de alta con diagnóstico de balanopostitis y tratamiento con lavados de suero salino fisiológico y amoxicilina-ácido clavulánico oral (40 mg/kg/día) durante 5 días, dada la mala evolución previa del cuadro, consiguiéndose resolución completa. El estudio microbiológico del exudado mostró: Negatividad de PCR para *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Mycoplasma* spp. y *Ureaplasma* spp. El exudado fue sembrado en un medio enriquecido con agar sangre/CO₂ encontrándose crecimiento abundante de colonias diminutas (que correspondían con un bacilo grampositivo, ligeramente curvado y con rasgos de las corinebacterias), de crecimiento lento, no hemolíticas y citocromo-oxidasa y catalasa negativa. Se identificaron correctamente mediante espectrometría de masas MALDI-TOF como *A. sanguinis*. El antibiograma mostró las siguientes concentraciones mínimas inhibitorias (mg/L) interpretadas de acuerdo con el CLSI para anaerobios como sensible a moxifloxacino (0,75), ampicilina (0,032), tetraciclina (0,5) y vancomicina (0,19) y resistente a metronidazol (> 256).

FIGURA 1. Balanopostitis con abundante secreción purulenta en paciente de 8 años



Comentarios

La balanopostitis en el paciente pediátrico es más frecuente en pacientes con adherencias balano-prepuciales, como en nuestro caso. La predisposición a la infección en estos pacientes generalmente es el resultado de la falta de higiene o del exceso de la misma, es decir, del empeño de los padres en “bajar” el prepucio y despegar las adherencias balano-prepuciales.² Se trata del primer caso de infección en forma de balanopostitis descrita en la literatura por este germen, suponemos que en parte se deba a la dificultad técnica de su aislamiento, al crecer escasamente en cultivos en medio ambiente y precisar en ocasiones técnicas de estudio moleculares específicas para su aislamiento.³ Hasta el momento, se conocía la relación que *A. schaalii*, tenía con ITU en adultos de

edad avanzada, habiéndose descrito también endocarditis, osteomielitis e infecciones de tejidos blandos.⁴ Conocida, aunque menos reportada, la relación de *A. schaalii* con infecciones en Pediatría.¹ No obstante, no se han descrito casos de infección en adultos ni en pacientes pediátricos por *A. sanguinis*. *A. sanguinis* puede ser una causa tratable de balanopostitis con mala evolución en el paciente pediátrico. Este género es habitualmente resistente a fluroquinolonas y cotrimoxazol, por lo que se recomienda el tratamiento con amoxicilina o cefalosporinas.⁵ Son necesarios más estudios para determinar el pronóstico, sensibilidad antibiótica y posibles complicaciones de la infección producida por esta bacteria en niños. ■

Dr. José María Gómez-Luque ^a
Dr. José Gutiérrez-Fernández^{b,c}

- Unidad de Gestión Clínica de Pediatría y sus áreas específicas, Hospital Virgen de las Nieves, Granada, España.
- Laboratorio de Microbiología, Hospital Virgen de las Nieves, Granada, España.
- Departamento de Microbiología, Facultad de Medicina, Universidad de Granada, Granada, España.

Correspondencia: José Gutiérrez-Fernández: josegf@go.ugr.es

REFERENCIAS

- Ruiz-García C, Muñoz-Hoyos A, Lara-Oya A, Navarro-Marí JM, Gutiérrez-Fernández J. Balanopostitis por *Actinotignum* en niños. Revisión bibliográfica y presentación de un caso. *An Pediatr (Barc)*. 2018; 89(4):246-8.
- Gairdner D. The fate of the foreskin. A study of circumcision. *Br Med J*. 1949; 2(4642):1433-7.
- Lara-Oya A, Navarro-Marí JM, Gutiérrez-Fernández J. *Actinotignum chaalii* (previamente denominado *Actinobaculum chaalii*): Una nueva causa de balanitis. *Med Clín* 2016; 147(3):131-2.
- Lotte R, Lotte L, Ruimy R. *Actinotignum schaalii* (formerly *Actinobaculum schaalii*): A newly recognized pathogen-review of the literature. *Clin Microbiol Infect*. 2016; 22(1):28-36.
- Reinhard M, Prag J, Kemp M, Andresen K, et al. Ten cases of *Actinobaculum schaalii* infection: clinical relevance, bacterial identification, and antibiotic susceptibility. *J Clin Microbiol*. 2005; 43(10):5305-8.

Aspectos psicosociales en la consulta de Genética Médica

Estimado editor

Es importante que los familiares, como muchos profesionales de la salud, comprendan que el objetivo de la consulta de Genética Médica, no es sólo realizar el diagnóstico y brindar un oportuno asesoramiento genético, sino que la atención va mucho más allá, con el seguimiento de la

evolución fenotípica e incluso en la evaluación del grupo familiar.

La obtención de forma correcta de los antecedentes familiares pueden en algunos casos establecer el patrón de herencia de una determinada entidad, con ello establecer los riesgos de recurrencia, incluso en los casos que aún no se conozca el diagnóstico. La realización de una serie de estudios en busca de una aproximación diagnóstica puede desmotivar a los consultantes. Por otro lado, en ocasiones se evidencia cómo la madre busca los recursos para realizar estos estudios, sin el apoyo de su pareja.

Es necesario recordar que existen más de 7000 entidades genéticas y que cada semana se describen cinco nuevas. De estas 5000 tienen una frecuencia menor de 1 en 1 000 000. Por su parte, desde el síndrome de Down, entidad con incidencia de 1 en 681 nacimientos en Venezuela, según el Estudio Colaborativo Latinoamericano de Malformaciones Congénitas durante los años 1998 a 2005,¹ y primera causa de consulta en la Unidad de Genética Médica de la Universidad de Los Andes, fácilmente reconocible desde el punto de vista clínico, hasta una entidad tan inusual que es posible que el genetista la trate por única vez en su experiencia clínica, constituye un evento importante en la dinámica familiar, indistintamente el diagnóstico se realice en el nacimiento, durante el desarrollo o en la edad adulta.

Tomando como ejemplo, el ya comentado síndrome de Down, el médico tratante debe contar con la mejor disposición de transmitir el diagnóstico por primera vez o en ocasiones al confirmarlo. Este aspecto se ha expuesto en diversos estudios sobre como especialmente la madre evalúa la comunicación del diagnóstico (quien lo realizó y de qué forma).² En ocasiones, ante la negación propia por parte de los progenitores, es el médico genetista quien confirmará la presencia de la cromosomopatía. Ante estas circunstancias es común que los padres muestren emociones de tristeza, dolor y hasta de ira en la primera consulta, por lo que el profesional debe saber llevar esta situación, con el objeto de que esa experiencia estimule de forma proactiva al seguimiento y control de su hijo que conllevará posteriormente a la aceptación y aprendizaje.

La situación empeora cuando el diagnóstico no puede establecerse fácilmente. El Instituto Nacional de Salud de los Estados Unidos calcula que cerca de 6 % de todas las enfermedades

denominadas raras no tienen diagnóstico y tal porcentaje se convierte significativamente más alto en el caso de personas con discapacidad intelectual, asociado a defectos congénitos y dismorfismo (hasta 40 %). Por otra parte, el saber que aunque pueden tratarse, estas entidades no tienen cura, puede aumentar aún más la desmotivación. Los padres adolescentes y los que viven en medio rural o procedencia lejana, de bajo recursos, son los más complejos de seguir. No obstante, también en progenitores con alto nivel de instrucción se evidencia dificultad en el manejo ante una situación similar. Por lo tanto, todo esto depende de la forma de cada ser humano afronta sus problemas y pareciera que ello no tiene ninguna relación con el nivel socio-económico, ni el ya comentado de instrucción. Más bien los valores adquiridos en su grupo familiar y las creencias sea cual sea la religión, pueden llevar mejor ese período de transición.

Existe en algunos casos temor de afrontar y acudir a la consulta de Genética, y aquí cabe también preguntarse quien acude a esta consulta. Lamentablemente, no acuden ambos padres en la mayoría de los casos, y lo refiero de este modo porque lo ideal sería que ambos progenitores se formaran y aprendieran sobre las opciones terapéuticas disponibles. En ocasiones la evaluación se inicia de forma tardía y es porque los progenitores desean concebir otro hijo y es allí donde desean establecer el riesgo de recurrencia, pero tristemente la adecuada evaluación médica interdisciplinaria de la persona afectada paso a un segundo plano. Esta problemática se exacerba ante períodos de crisis donde incluso el sistema sanitario puede verse afectado y peor aun cuando no se entendió los beneficios y ventajas que conlleva el estudio integral. Es más triste aún, cuando alguna persona con discapacidad puede ser usada por un familiar para obtener algún beneficio propio y este no produzca mejoría en la situación del individuo afectado.

Ante todo esto el médico genetista debe contar con las herramientas necesarias para saber transmitir de forma sencilla la compleja información referente a la entidad, su etiología, fisiopatología y junto a ello proporcionar las recomendaciones útiles para que en cada caso se busque la integración, así como el compromiso de las partes, encontrando la mejor atención médica y terapéutica en cada caso en particular. Referente a este último aspecto, con el acceso al internet es necesario instruir a los usuarios que en Genética cada caso clínico es particular, que de este medio

debe ser obtenido solo lo necesario para construir de forma armoniosa los cuidados adecuados del paciente.

Ante todo esto, el médico genetista no es sólo un médico tratante, sino también orientador, debe promover la proactividad familiar y del grupo de especialistas tratantes en el adecuado seguimiento, a pesar de las múltiples limitaciones que se presenten. Por lo tanto, no es meramente científica sino también se debe explorar los diversos aspectos psicosociales de cada grupo familiar, con la finalidad de brindarle el apoyo oportuno y que esta forma de abordaje sirva de aprendizaje mutuo.

Prof. Francisco Cammarata-Scalisi

Unidad de Genética Médica. Facultad de Medicina.
Universidad de Los Andes, Mérida, Venezuela
francocammarata19@gmail.com

REFERENCIAS

1. Nazer HJ, Cifuentes OL. Estudio epidemiológico global del síndrome de Down. *Rev Chil Pediatr.* 2011;82(2):105-12.
2. Contreras Calderón AL, Rodríguez A, Vega M, Lacruz-Rengel MA, et al. Reacción de los padres ante la comunicación del diagnóstico de un hijo con síndrome de Down. *AVPP.* 2014;77(2):71-4.

Is chronic hypoxia a disadvantage of asthmatic children?

Dear Editor;

I have read with a great interest the article entitled "*Ischemia-modified albumin levels in children with asthma: a pilot study*" by Dogru et al., published in August 2018 issue of the *Arch Argent Pediatr*.¹ The study participants consisted of 52 children (26 asthmatic patients and 26 controls). The authors investigated the serum levels of ischemia-modified albumin (IMA) in asthmatic patients and controls during both exacerbation and stable periods, and detected that IMA levels of asthmatic patients were higher than those of controls within both exacerbation and stable periods. As a result, the authors suggest that IMA may be helpful to evaluate both inflammation and severity of exacerbation in asthmatic children.

I want to congratulate the authors for this successful article and make some contributions to improve the article as follows:

The authors emphasizes that IMA levels of asthmatic patients were higher even in stable period than those of controls.¹ This result can be interpreted as the exposure to hypoxia in

asthmatic patients even in their asymptomatic period. The possible physiopathology can be explained by the airway inflammation continuing in the asthmatic patients even during the stable period.² Chronic hypoxia may be an indicator of the disadvantages in asthmatic children. However, the insufficient number of the subjects may also have caused the condition.

The authors report that they observed a negative, but statistically insignificant relationship between oxygen saturation and IMA levels.¹ This finding is a good example suggesting that oxygen saturation does not always indicate the adequate tissue perfusion. In our study, we showed that there was no correlation between serum IMA and blood gas parameters.³ This entity may be due to the long half-life of IMA. Previously, various studies demonstrated that IMA increases within minutes after the onset of ischemia, remains elevated for 6-12 h and returns to normal within 24 h.^{4,5}

As different from the authors, I consider that an increase at IMA levels cannot be an indicator of elevated inflammation, because IMA is an increasing parameter in ischemic process, rather than inflammatory process.

There are also some limitations in the study by Dogru et al. The small sample size preclude us from reaching strong conclusions. For example, the authors express that IMA levels were higher in patients with severe asthma exacerbation, compared to those with mild/moderate asthma exacerbation, although there were only two patients with severe asthma in the study. The number of patients with severe asthma is not enough to produce such a statistical result. In addition, if the pulmonary function test could have been performed, it would have added a great value to the study. As a result, I request you to publish this letter in your journal with the thought that it will contribute to the study.

Celebi Kocaoglu, MD

Konya Education and Research Hospital.

Meram, Konya, Turkey

celebikocaoglu@hotmail.com

REFERENCES

1. Dogru M, Akoglu H, Kilinckaya MF, Ulfer G. Ischemia-modified albumin levels in children with asthma: a pilot study. *Arch Argent Pediatr*. 2018; 116(4):e522-8.
2. Global Initiative for Asthma: Global strategy for asthma management and prevention. Updated aug 2015. [Accessed: November 17, 2016]. Available at: http://ginasthma.org/wp-content/uploads/2016/01/GINA_Report_2015_Aug11-1.pdf
3. Kocaoglu C. The Collocation of Ischemia-Modified Albumin and Blood Gas Parameters in the PICU Setting. *Clin Pediatr (Phila)*. 2018; 57(4):417-20.
4. Lippi G, Montagnana M, Salvagno GL, Guidi GC. Potential value for new diagnostic markers in the early recognition of acute coronary syndromes. *CJEM*. 2006; 8(1):27-31.
5. Worster A, Devereaux PJ, Heels-Ansdell D, Guyatt GH, et al. Capability of ischemia-modified albumin to predict serious cardiac outcomes in the short term among patients with potential acute coronary syndrome. *CMAJ*. 2005; 172(13):1685-90.

In response

To the Editor:

We would like to thank the author for evaluating and making valuable comments about our article entitled "*Ischemia-modified albumin levels in children with asthma: a pilot study*".¹ However; some important aspects of author should be clarified.

Firstly, author claimed that the hypoxia in asymptomatic asthmatic children should be the reason for higher IMA values in asthmatic children compared to the controls. Asymptomatic stage can be defined in patients with no symptoms that are related with asthma and also with normal saturation levels (> 95). Pulse oximetry values, which is the main parameter of evaluating hypoxia in clinical practice, were normal in these patients. Furthermore, our study group consisted of asthmatic patients with moderate and mild severity. There were no severe asthmatic patients. Asthma is characterized by recurrent episodes and reversible airflow limitation. We believe that chronic hypoxia is not common in asthmatic children with mild-moderate severity, especially. We also believe that inflammation may be the reason for increased IMA levels in stabile period, instead of hypoxia. In addition to these, author stated that limited number of study group could lead to that conclusion. As it is understood in the name of our article, our study is "pilot study". The small number of our sample was indicated in the limitations.

Author claimed that the negative, but statistically insignificant relationship between oxygen saturation and IMA levels ($p=0,063$) is a good example of the hypothesis that oxygen saturation could not always indicate the tissue hypoxia. According to recent technologies, oxygen saturation is used to evaluate tissue oxygenation. New parameters which are given more appropriate results will be discovered in future. IMA could be the one of these parameters.

Author commented that “I consider that an increase at IMA levels cannot be an indicator of elevated inflammation, because IMA is an increasing parameter in ischemic process, rather than inflammatory process”. As we stated in the introduction part of our study, “besides diseases related with ischemia, IMA levels were found higher in patients with acute rheumatic fever,² chronic obstructive pulmonary disease (COPD),³ inflammatory bowel disease⁴ and Behçet’s disease⁵ compared to controls”. In these diseases, IMA was found to be high compared to controls without ischemia. We think that increased IMA levels in patients with asthma episodes are related with hypoxia and inflammation; increased IMA levels in asymptomatic period are related with inflammation.

Finally, limitations which author is mentioned are stated in discussion section of our study. Statistical methods are also explained in statistical analysis section of our study.

Mahmut Dogru, M.D.¹, Handan Akoglu, M.D.¹
Muhammet Fevzi Kilinckaya, M.D.²
Gozde Ulfer, M.D.³

¹Health Sciences University, Zeynep Kamil Woman and Children’s Diseases Training and Research Hospital, Department of Pediatrics, Istanbul, Turkey.

²Ankara Numune Education and Research Hospital, Department of Biochemistry, Ankara, Turkey.

³Istanbul Medipol University, Department of Biochemistry, Istanbul, Turkey.

E-mail adress: mdmahmut@yahoo.com

REFERENCES

1. Dogru M, Akoglu H, Kilinckaya MF, Ulfer G. Ischemia-modified albumin levels in children with asthma: a pilot study. *Arch Argent Pediatr*. 2018;116(4):e522-8.
2. Toker A, Karatas Z, Altin H, Karaarslan S, et al. Evaluation of serum ischemia modified albumin levels in acute rheumatic fever before and after therapy. *Indian J Pediatr*. 2014;81(2):120-5.
3. Can U, Yerlikaya FH, Yosunkaya S. Role of oxidative stress and serum lipid levels in stable chronic obstructive pulmonary disease. *J Chin Med Assoc*. 2015;78(12):702-8.
4. Kaplan M, Yuksel M, Ates I, Kilic ZM, et al. Is ischemia modified albumin a disease activity marker for inflammatory bowel diseases? *J Gastroenterol Hepatol*. 2016;31(6):1120-5.
5. Ozyazgan S, Andican G, Erman H, Tuzcu A, et al. Relation of protein oxidation parameters and disease activity in patients with Behcet’s disease. *Clin Lab*. 2013;59(7-8):819-25.

Estudio epidemiológico de sepsis grave pediátrica en la República Argentina

Epidemiological study of pediatric severe sepsis in Argentina

Dr. Roberto Jabornisky^a, Dra. Silvia S. Sáenz^a, Dra. Patricia Capocasa^a, Dra. Roxana Jaen^a, Dr. Rodolfo P. Moreno^a, Dr. Luis Landry^a, Dr. Daniel Rufach^a, Dra. Silvia N. Santos^a, Dra. Mabel Berrueta^a, Dr. Joseph Carcillo^b, Dr. Juan Carlos Vassallo^a y los miembros del Grupo de Investigación Clínica y Epidemiológica en Terapia Intensiva Pediátrica de la Sociedad Argentina de Pediatría (SAP)

RESUMEN

Introducción. La sepsis grave (SG) es una de las principales causas de mortalidad pediátrica en Argentina. El objetivo fue describir las características epidemiológicas y analizar los factores asociados a la mortalidad de la SG en pacientes internados en unidades de cuidados intensivos pediátricos (UCIP) de Argentina.

Pacientes y métodos. Estudio observacional, de cohorte prospectiva en pacientes con SG internados en UCIP de Argentina del 1/8/2008 al 30/9/2008.

Resultados. En 59 UCIP, ingresaron 2559 pacientes. Se incluyeron 315 pacientes, que tuvieron 335 eventos. La mediana de edad fue 8 meses (1-182). La frecuencia fue del 13,8 % y la mortalidad a los 28 días, del 31,6 %. Tuvieron mayor mortalidad quienes procedían del ámbito rural, presentaban una comorbilidad al ingresar o antecedentes oncológicos, tenían *shock* o síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA), recibieron corticoides en bajas dosis o drogas vasoactivas o más de 60 ml/kg de fluidos en la primera hora y en las 6 primeras horas, y los desnutridos graves. Al ajustarse por gravedad en un modelo de regresión logística multivariado, solo mantuvieron la asociación con mortalidad a los 28 días el provenir del ámbito rural, tener *shock* o SDRA. El 40 % de los pacientes recibieron antibióticos después de los 60 minutos del diagnóstico.

Conclusiones. La SG es un evento de elevada frecuencia y mortalidad en Argentina. En el análisis multivariado ajustado por gravedad, solo provenir del área rural, la presencia de SDRA y/o de *shock* se asociaron a mayor mortalidad.

Palabras clave: sepsis, pediatría, Cuidados Críticos, fluidoterapia, mortalidad.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2019.S135>

Texto completo en inglés: <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2019.eng.S135>

a. Comité Nacional de Emergencias y Cuidados Críticos, Sociedad Argentina de Pediatría.

b. Children's Hospital of Pittsburgh, Pittsburgh. EE. UU.

Cómo citar: Jabornisky R, Sáenz SS, Capocasa P, Jaen R, et al. Estudio epidemiológico de sepsis grave pediátrica en la República Argentina. *Arch Argent Pediatr* 2019;117 Supl 3:S135-S156.

*Textos completos como Suplemento de Archivos Argentinos de Pediatría,
en formato electrónico, en su sitio web (véase sección "Suplementos")*