



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

Las causas principales de la prematuridad y los muy frecuentes trastornos que ocasionan

J. M. Ceriani Cernadas

Comentarios

La nociva práctica de la indicación de estudios complementarios hechas por personal no médico

H. Lejarraga

Posición de los endocrinólogos pediatras argentinos acerca de la intercambiabilidad de hormonas de crecimiento

G. Alonso, et al.

Artículos originales

Impacto clínico-epidemiológico del virus sincicial respiratorio e identificación de factores de riesgo de enfermedad grave en niños hospitalizados por infección respiratoria aguda

F. M. Ferolla, et al.

Evaluación de la inteligencia sensoriomotriz y del desarrollo psicomotor en lactantes clínicamente sanos asistidos en el sector público de salud

M. F. Romero, et al.

Relación de los índices de masa corporal y cintura-cadera con la capacidad residual funcional pulmonar en niños chilenos obesos versus normopeso: un estudio transversal

R. Muñoz Cofré, et al.

¿El licopeno puede eliminar los efectos perjudiciales de la hiperoxia en los cerebros inmaduros?

A. Ozdemir, et al.

Valores de referencia pediátricos de cromo y mercurio en orina del área de la Ciudad de Buenos Aires y alrededores

G. Areny, et al.

La estructura factorial de la Escala hospitalaria de Ansiedad y Depresión en pacientes adolescentes con enfermedad crónica

S. Valero-Moreno, et al.

Instrumento para evaluar proyectos de investigación que concursan a beca en la Sociedad Argentina de Pediatría: Validación mediante el método Delphi

S. Caino, et al.

Validez y confiabilidad de la escala de Tal modificada en niños chilenos. Estudio multicéntrico

S. Luarte-Martínez, et al.

Percentilos de referencia de la circunferencia y de las áreas muscular y grasa del brazo para la población infantojuvenil argentina (4-14 años)

E. E. Oyhenart, et al.

Prevalencia de microorganismos patógenos respiratorios durante dos temporadas consecutivas de virus sincicial respiratorio en un centro de atención de alta complejidad

K. Celik, et al.

Comunicaciones breves

Tumor de Wilms: experiencia de 15 años en un Hospital de niños, Córdoba, Argentina

C. Seminara, et al.

Caracterización fenotípica y genotípica de la deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa en Argentina.

Estudio retrospectivo y descriptivo

S. Eandi Eberle, et al.

Artículo especial

Enfermedad de Pompe infantil: Diagnóstico y tratamiento

L. B. Bay, et al.

Presentación de casos clínicos

Pediatría práctica

Compromiso neurológico grave por déficit de vitamina B12 en lactantes hijos de madres veganas y vegetarianas

J. A. Aguirre, et al.

Educación médica

Validación transcultural del Cuestionario de Enseñanza Clínica de Maastricht

S.E. Giannasi, et al.

Artículos seleccionados

Resúmenes y comentarios

Archivos hace 75 años

Sobre el granuloma eosinófilo y la enfermedad de Hand-Schüller-Christian

J. P. Garrahan, et al.

Cartas al editor

SUPLEMENTO 4

Subcomisiones, Comités y Grupos de Trabajo

Consenso Nacional de Enfermería sobre el manejo del niño con lesión cerebral por traumatismo de cráneo grave

J. M. Palacio, et al.

Comunicación a través de medios electrónicos en pediatría. Recomendaciones de uso

L. Krynski, 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

- 210 **Las causas principales de la prematuridad y los muy frecuentes trastornos que ocasionan**
José M. Ceriani Cernadas

Comentarios

- 212 **La nociva práctica de la indicación de estudios complementarios hechas por personal no médico**
Horacio Lejarraga
- 213 **Posición de los endocrinólogos pediatras argentinos acerca de la intercambiabilidad de hormonas de crecimiento**
Guillermo Alonso, Viviana Balbi, Cristina Bazán de Casella, Alicia Belgorosky, Ignacio Bergadá, Oscar Brunetto, Hamilton Cassinelli, Marta Ciaccio, Ana Keselman, Mirta B. Miras, Analía Morín y Comité Nacional de Endocrinología Pediátrica

Artículos originales

- 216 **Impacto clínico-epidemiológico del virus sincicial respiratorio e identificación de factores de riesgo de enfermedad grave en niños hospitalizados por infección respiratoria aguda**
Fausto M. Ferolla, Judith Soffe, Alicia Mistchenko, María M. Contrini y Eduardo L. López
- 224 **Evaluación de la inteligencia sensoriomotriz y del desarrollo psicomotor en lactantes clínicamente sanos asistidos en el sector público de salud**
María F. Romero, Juan P. Copparoni, María V. Fasano, Marisa Sala, Mariela Mansilla, Agustina Vericat y Liliana Disalvo
- 230 **Relación de los índices de masa corporal y cintura-cadera con la capacidad residual funcional pulmonar en niños chilenos obesos versus normopeso: un estudio transversal**
Rodrigo Muñoz Cofré, Mariano del Sol, Paul Medina González, Javiera Escobar Inostroza, Pablo A. Lizana, Daniel Conei y Máximo Escobar Cabello
- 237 **¿El licopeno puede eliminar los efectos perjudiciales de la hiperoxia en los cerebros inmaduros?**
Ahmet Ozdemir, Osman Bastug, Kubra T. Cilenk, Levent Korkmaz, Sabriye Korkut, Mehmet A. Ozturk y Mehmet F. Sonmez
- 245 **Valores de referencia pediátricos de cromo y mercurio en orina del área de la Ciudad de Buenos Aires y alrededores**
Giselle Areny, Daniel E. González, Diego Amoedo, M. Cristina Salvay, Mónica B. De Marco, Francisca Bales, Juan Barreto, Miguel Brescovich, Mario Vallejo y Silvoia Villafañe
- 252 **La estructura factorial de la Escala hospitalaria de Ansiedad y Depresión en pacientes adolescentes con enfermedad crónica**
Selene Valero-Moreno, Laura Lacomba-Trejo, Sara Casaña-Granell, Vicente J. Prado-Gascó, Inmaculada Montoya-Castilla y Marián Pérez-Marín
- e333 **Instrumento para evaluar proyectos de investigación que concursan a beca en la Sociedad Argentina de Pediatría: Validación mediante el método Delphi**
Silvoia Caino, Paula Domínguez, Verónica Aguerre y Vanesa Castellano
- e340 **Validez y confiabilidad de la escala de Tal modificada en niños chilenos. Estudio multicéntrico**
Soledad Luarte-Martínez, Iván Rodríguez-Núñez y Paula Astudillo
- e347 **Percentiles de referencia de la circunferencia y de las áreas muscular y grasa del brazo para la población infantojuvenil argentina (4-14 años)**
Evelia E. Oyhenart, María F. Torres, Mariela Garraza, María F. Cesani, Bárbara Navazo, Luis E. Castro, Emma Alfaro, Ignacio F. Bejarano, Rafael Carrillo, Silvoia L. Dahinten, Delia Lomaglio, María A. Luis, Natalia Menezier, Fabián A. Quintero, Estela M. Román, María L. Zonta, María D. Marrodán Serrano y José E. Dipierri

- e356 **Prevalencia de microorganismos patógenos respiratorios durante dos temporadas consecutivas de virus sincicial respiratorio en un centro de atención de alta complejidad**
Kiymet Celik, Ozgur Olukman, Hatice Demiroglu, Demet Terek, Gamze Gulfidan, Ilker Devrim, Pelin Gulcu, Sertac Arslanoglu y Sebnem Calkavur

Comunicaciones breves

- 263 **Tumor de Wilms: experiencia de 15 años en un Hospital de niños, Córdoba, Argentina**
Claudia Seminara, M. Celia Planells, Ramón E. Pogonza y Miriam Morales
- 267 **Caracterización fenotípica y genotípica de la deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa en Argentina. Estudio retrospectivo y descriptivo**
Silvia Eandi Eberle, Carolina Pepa, Alejandro Chaves, Fernando Aguirre, Berenice Milanesio, Diego Fernández, Vanesa Ávalos Gómez, Gabriela Sciuccati, Lilian A. Díaz, Andrea Candas, Carolina Cervio, Mariana Bonduel y Aurora Felíu Torres

Artículo especial

- 271 **Enfermedad de Pompe infantil: Diagnóstico y tratamiento**
Luisa B. Bay, Inés Denzler, Consuelo Durand, Hernán Eiroa, Joaquín Frabasil, Alejandro Fainboim, Clarisa Maxit, Andrea Schenone y Norma Spécola

Presentación de casos clínicos

e363-e419

Pediatría práctica

- e420 **Compromiso neurológico grave por déficit de vitamina B12 en lactantes hijos de madres veganas y vegetarianas**
Juan A. Aguirre, María L. Donato, Mariela Buscio, Verónica Ceballos, Marisa Armeno, Luciana Aizpurúa y Lucrecia Arpi

Educación médica

- e425 **Validación transcultural del Cuestionario de Enseñanza Clínica de Maastricht**
Sergio E. Giannasi, Eduardo Durante, Fernando R. Vázquez, Claudia E. Kecskes, Roberta Ladenheim y Carlos A. Brailovsky

Artículos seleccionados

e433 Resúmenes y comentarios

Archivos hace 75 años

- e440 **Sobre el granuloma eosinófilo y la enfermedad de Hand-Schüller-Christian**
J.P. Garrahan, J.C. Lascano González, A. Gambirassi y A. Magalhaes

Cartas al editor

e457-e458

SUPLEMENTO 4

Subcomisiones, Comités y Grupos de Trabajo

- S157 **Consenso Nacional de Enfermería sobre el manejo del niño con lesión cerebral por traumatismo de cráneo grave**
José M. Palacio, Karina Rojas, Berta Balmaceda, Adrián Bustamante, Vanesa Mogro, Edith Cavallo, Yanina Durán, Cristina Ulloa, Pedro Villarreal, Diana Roopel, Roberto Jaimovich, Eugenia Kenny, Edgardo Rodríguez, Guillermo Moreno, Martín Truszkowski, Tomás Iolster, Germán Bonetto y Susana Ciruzzi
- S175 **Comunicación a través de medios electrónicos en pediatría. Recomendaciones de uso**
Laura Krynski, Silvina Ghersin, Miguel Del Valle y Gustavo Cardigni

Editorial (full text in e-version)

- 210 The main causes of prematurity and their very common associated disorders**
José M. Ceriani Cernadas

Comments (full text in e-version)

- 212 The harmful practice of indicating ancillary tests among non-medical professionals**
Horacio Lejarraga

- 213 Statement of Argentine pediatric endocrinologists on growth hormone interchangeability**

Guillermo Alonso, Viviana Balbi, Cristina Bazán de Casella, Alicia Belgorosky, Ignacio Bergadá, Oscar Brunetto, Hamilton Cassinelli, Marta Ciaccio, Ana Keselman, Mirta B. Miras, Analía Morín and Comité Nacional de Endocrinología Pediátrica

Original articles (full text in e-version)

- 216 Clinical and epidemiological impact of respiratory syncytial virus and identification of risk factors for severe disease in children hospitalized due to acute respiratory tract infection**
Fausto M. Ferolla, Judith Soffe, Alicia Mistchenko, María M. Contrini and Eduardo L. López

- 224 Assessment of sensorimotor intelligence and psychomotor development in clinically healthy infants assisted in the public health sector**

María F. Romero, Juan P. Copparoni, María V. Fasano, Marisa Sala, Mariela Mansilla, Agustina Vericat and Liliana Disalvo

- 230 Relation among body mass index, waist-hip ratio, and pulmonary functional residual capacity in normal weight versus obese Chilean children: A cross-sectional study**
Rodrigo Muñoz Cofré, Mariano del Sol, Paul Medina González, Javiera Escobar Inostroza, Pablo A. Lizana, Daniel Conei and Máximo Escobar Cabello

- 237 Can lycopene eliminate the harmful effects of hyperoxia in an immature brain?**

Ahmet Ozdemir, Osman Bastug, Kubra T. Cilenk, Levent Korkmaz, Sabriye Korkut, Mehmet A. Ozturk and Mehmet F. Sonmez

- 245 Pediatric reference values for chromium and mercury in urine in the City of Buenos Aires and Greater Buenos Aires**
Giselle Areny, Daniel E. González, Diego Amoedo, M. Cristina Salvay, Mónica B. De Marco, Francisca Bales, Juan Barreto, Miguel Brescovich, Mario Vallejo and Silvia Villafañe

- 252 Factor structure of the Hospital Anxiety and Depression Scale in adolescent patients with chronic disease**

Selene Valero-Moreno, Laura Lacomba-Trejo, Sara Casaña-Granell, Vicente J. Prado-Gascó, Inmaculada Montoya-Castilla and Marián Pérez-Marín

- e333 Instrument to assess research projects that apply for a fellowship by the Sociedad Argentina de Pediatría: Validation using the Delphi method**

Silvia Caino, Paula Domínguez, Verónica Aguerre and Vanesa Castellano

- e340 Validity and reliability of the modified Tal score in Chilean children. A multicenter study**

Soledad Luarte-Martínez, Iván Rodríguez-Núñez and Paula Astudillo

- e347 Reference percentiles for mid-upper arm circumference, upper arm muscle and fat areas in the Argentine child and adolescent population (4-14 years old)**

Evelia E. Oyhenart, María F. Torres, Mariela Garraza, María F. Cesari, Bárbara Navazo, Luis E. Castro, Emma Alfaro, Ignacio F. Bejarano, Rafael Carrillo, Silvia L. Dahinten, Delia Lomaglio, María A. Luis, Natalia Menecier, Fabián A. Quintero, Estela M. Román, María L. Zonta, María D. Marrodán Serrano and José E. Dipierri

- e356 Prevalence of respiratory pathogens during two consecutive respiratory syncytial virus seasons at a tertiary medical care center**
Kiymet Celik, Ozgur Olukman, Hatice Demiroglu, Demet Terek, Gamze Gulfidan, Ilker Devrim, Pelin Gulcu, Sertac Arslanoglu and Sebnem Calkavur

Brief reports (full text in e-version)

- 263 Wilms tumor: 15 years of experience at a children's hospital in Córdoba, Argentina**

Claudia Seminara, M. Celia Planells, Ramón E. Pogonza and Miriam Morales

- 267 Phenotypic and genotypic characterization of glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency in Argentina. Retrospective and descriptive study**

Silvia Eandi Eberle, Carolina Pepa, Alejandro Chaves, Fernando Aguirre, Berenice Milanesio, Diego Fernández, Vanesa Ávalos Gómez, Gabriela Sciuccati, Lilian A. Díaz, Andrea Candas, Carolina Cervio, Mariana Bonduel and Aurora Feliu Torres

Special article (full text in e-version)

- 271 Infantile-onset Pompe disease: Diagnosis and management**

Luisa B. Bay, Inés Denzler, Consuelo Durand, Hernán Eiroa, Joaquín Frabasil, Alejandro Fainboim, Clarisa Maxit, Andrea Schenone and Norma Spécola

Case reports

e363-e419

Practical pediatrics

- e420 Serious neurological compromise due to vitamin B12 deficiency in infants of vegan and vegetarian mothers**

Juan A. Aguirre, María L. Donato, Mariela Buscio, Verónica Ceballos, Marisa Armeno, Luciana Aizpurúa and Lucrecia Arpi

Medical education

- e425 Transcultural validation of the Maastricht Clinical Teaching Questionnaire**

Sergio E. Giannasi, Eduardo Durante, Fernando R. Vázquez, Claudia E. Kecskes, Roberta Ladenheim and Carlos A. Brailovsky

Selected papers from current literature

- e433 Abstracts and commentaries**

Archivos 75 years ago

- e440 About the eosinophilic granuloma and Hand-Schüller-Christian disease**

J.P. Garrahan, J.C. Lascano González, A. Gambirassi and A. Magalhães

Letters

e457-e458

SUPPLEMENT 4

Commissions, Committees and Working Groups

- S157 National Nursing Consensus on management of severe traumatic brain injury in children**

José M. Palacio, Karina Rojas, Berta Balmaceda, Adrián Bustamante, Vanesa Mogro, Edith Cavallo, Yanina Durán, Cristina Ulloa, Pedro Villarreal, Diana Roopel, Roberto Jaimovich, Eugenia Kenny, Edgardo Rodríguez, Guillermo Moreno, Martín Truszkowski, Tomás Iolster, Germán Bonetto and Susana Ciruzzi

- S175 Communication through electronic media in pediatrics. Use recommendations**

Laura Krynski, Silvina Ghersin, Miguel Del Valle and Gustavo Cardigni

Las causas principales de la prematuridad y los muy frecuentes trastornos que ocasionan

The main causes of prematurity and their very common associated disorders

Sin duda, el nacimiento prematuro es la más grave situación en la medicina perinatal y constituye un grave problema en la salud pública ya que cada vez más se presentan diversos dilemas aún no resueltos.

Los mayores trastornos más preocupantes ocurren especialmente en los prematuros de muy bajo peso al nacer, que aunque solo constituyen entre el 1 y 2 % de todos los nacimientos, representan aproximadamente el 50 % de la mortalidad neonatal.

Un aspecto de suma importancia, que debemos tener en cuenta, es la necesidad de que conozcamos las causas que llevan a la prematuridad, ya que así podría contribuir a generar acciones que puedan lograr reducirla.

La mayor preocupación actual es que en muchos países, aun los más destacados, la tasa de prematuridad, lejos de disminuir ha ido aumentando constantemente en los últimos 20 años. Un ejemplo es EE. UU., que siendo probablemente el país más importante del mundo, la tasa de la prematuridad alcanza alrededor del 12 %, bastante más que en otros países, no solamente los de Europa occidental, sino también en algunos de menos recursos.

El origen de la prematuridad se basa en varias causas que se presentan en situaciones inadecuadas y muy complejas. Esto es debido a la presencia de muchos trastornos que afectan significativamente a los nacidos prematuros, tanto en su evolución neonatal y en el primer año de vida, como también a largo plazo.

Los factores sociales y biológicos tienen una gran importancia en el aumento de la prematuridad, y muy probablemente sean la mayor causa. En la historia de la humanidad, al menos desde el *Homo sapiens* (alrededor de 70.000 años atrás), hay innumerables ejemplos donde las condiciones de vida estaban estrechamente relacionadas con la salud de la gente. Esto persistió en el mundo desde los miles de años que pasaron hasta la actualidad, debido a que no mejoraban las condiciones de vida de muchas poblaciones. De esta forma, se fueron perpetuando los trastornos biológicos en este círculo de pobreza-prematuridad-desnutrición-enfermedades-pobreza, que persistieron a través

de las generaciones, mientras no mejoraban la calidad de vida en los más desprotegidos. Por eso, estos factores resultan ser los más importantes y asimismo, son los más difíciles de modificar, en la medida que no mejoren las condiciones de vida de la población.

También se ha comprobado que los problemas sociales como la pobreza, generan condiciones desfavorables en el trabajo durante el embarazo, y eso tiene una fuerte correlación con la prematuridad. Los estudios publicados han observado que la mayor incidencia del parto prematuro ocurría en madres que realizaban trabajos manuales de cierta intensidad, más de 10 horas por día y cuando permanecían de pie muchas horas. Otro factor es el de las madres adolescentes (menores de 18 años), cuya frecuencia es marcadamente mayor en las poblaciones con escasos recursos, y eso lleva a que perdure un mayor riesgo de tener un parto prematuro.

Hay otros trastornos que ocurren en los factores sociales, culturales y biológicos relacionados con la prematuridad. Se estacan, baja talla de la madre, bajo peso materno anterior al embarazo, parto antes de los 18 o después de los 35 años, hábito de fumar, uso de alcohol y drogas, escasa educación materna (con cierta frecuencia no completan los estudios primarios). Asimismo, esos factores también influyen en los prematuros, tales como el insuficiente aumento de peso en la unidad neonatal, infecciones bacterianas, displasia broncopulmonar y otros trastornos o enfermedades.

Además, no hay dudas que los factores relacionados con la baja condición sociocultural generan frecuentemente un riesgo para la evolución a largo plazo de los prematuros de muy bajo peso, debido a que hay una interacción entre la prematuridad y el nivel socioeconómico. Existen evidencias que en esas poblaciones, el pronóstico alejado de los niños es más desfavorable y presentan un mayor déficit en el desarrollo neurológico sensorial y en las capacidades cognitivas. El gran problema en esas familias es que esos trastornos pueden persistir toda la vida. Los niños criados en la pobreza tienen altas probabilidades de tener factores ambientales inadecuados como la privación

maternal y los altos niveles de estrés familiar, que los lleva a que tengan menos experiencias cognitivas estimulantes.

El deterioro en la asistencia de la salud es también unas de acciones más importantes. Cuanto menor es el nivel social y la educación de las madres, menores son las posibilidades de un buen control del embarazo. Esto influye en forma significativa en la prematuridad, debido a la disminución o la ausencia de la aplicación de estrategias y consejos durante el embarazo, que son las que cuando están presentes pueden aumentar la posibilidad de resultados satisfactorios.

Asimismo, debemos tener en cuenta que el impacto de estas condiciones de vida, son imposibles modificarlos en el breve tiempo del embarazo. Aun así, es importante enfatizar que un primer control antes de las 16 a 20 semanas, puede permitir la aplicación de ciertas medidas que reduzcan la frecuencia del parto prematuro, en especial en las poblaciones de riesgo.

Otros aspectos, son los antecedentes maternos en su salud y los trastornos en el embarazo actual, ya que ambas pueden aumentar la prematuridad. Entre los que mayormente se destacan como causas, el de más importancia es haber tenido un parto prematuro previo, que es el de mayor frecuencia ya que aumenta un 50 % la posibilidad de que nuevamente nazca un prematuro. Otros son abortos espontáneos durante el segundo trimestre, la incompetencia cervical, y el tiempo que ha pasado desde el embarazo previo (intervalo inter genésico) menor de 9 meses. Lo más apropiado, es que los embarazos no se reiteren hasta los 18 meses.

Asimismo, hay otros trastornos que aumentan en forma significativa la prematuridad. El que más se destaca es el embarazo múltiple, ya que la presencia de gemelos incrementa notablemente el parto prematuro. Este aumento ocurre desde hace varios años cuando se comenzó la fertilización en madres que no podían embarazarse.

Otras causas menos frecuentes, pero que llevan casi indefectiblemente al nacimiento prematuro, son la placenta previa, el desprendimiento de placenta, la rotura prematura de membranas con amnionitis, y la infección urinaria reiterada.

Finalmente, es necesario que tengamos en cuenta las acciones iatrogénicas que efectúan los médicos cuando realizan una cesárea ante una amenaza del parto prematuro, sin tomar las medidas apropiadas que pueden prolongar el embarazo. En obstetricia, hay diversas acciones adecuadas para poder alcanzar esa prolongación a través de las acciones de los obstetras. Suelen ser muy probables, que al menos demoran el embarazo unos días.

Como corolario puedo decir, que a pesar de los muy grandes progresos en la ciencia de la medicina desde hace muchos años y continúan actualmente, la prematuridad sigue siendo un grave problema aun no resuelto en el cuidado de la salud. ■

José María Ceriani Cernadas
Editor

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2019.210>

Texto completo en inglés:

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2019.eng.210>

Cómo citar: Ceriani Cernadas JM. Las causas principales de la prematuridad y los muy frecuentes trastornos que ocasionan. *Arch Argent Pediatr* 2019;117(4):210-211.

REFERENCIAS

- Ceriani Cernadas JM. Los desafíos y dilemas no resueltos de la prematuridad. *Arch Argent Pediatr*. 2014;112(1):2-3.
- Beauregard JL, Drews-Botsch C, Sales JM, Flanders WD, Kramer MR. Preterm Birth, Poverty, and Cognitive Development. *Pediatrics*. 2018;141(1):e20170509.
- Doyle LW, Cheong JLY, Burnett A, Roberts G, et al. Biological and Social Influences on Outcomes of Extreme-Preterm / Low-Birth Weight Adolescents. *Pediatrics*. 2015;136(6):e1513-20.
- Twilhaar ES, Wade RM, de Kieviet JF, van Goudoever JB, et al. Cognitive outcomes of children born extremely or very preterm since the 1990s and associated risk factors. A meta-analysis and meta-regression. *JAMA Pediatr*. 2018;172(4):361-7.
- Gire C, Resseguier N, Brévaut-Malaty V, Marret S, et al. Quality of life of extremely preterm school-age children without major handicap: a cross-sectional observational study. *Arch Dis Child*. 2019;104(4):333-9.
- Johnson SB, Riis JL, Noble KG. State of the art review: poverty and the developing brain. *Pediatrics*. 2016;137(4):e20153075.
- Meller CH, Carducci ME, Ceriani Cernadas JM, Otaño L. Ruptura prematura de membranas en nacimientos de pretérmino. *Arch Argent Pediatr*. 2018;116(4):e575-81.

The main causes of prematurity and their very common associated disorders

Without any doubt, preterm birth is the most critical situation in perinatal medicine and poses a serious public health problem since there is an increasing number of varying unsolved dilemmas.

The most concerning disorders especially affect very low birth weight preterm infants who, in spite of representing only 1-2 % of all births, account for 50 % of neonatal mortality.

An extremely important aspect that should be taken into account is the need to know the causes that lead to prematurity, since this may help to adopt measures aimed at reducing it.

The major concern today is that, over the last 20 years, instead of decreasing, prematurity rate has been steadily increasing in many countries, even in the most developed ones. An example of this is found in the United States –which is probably the most important country in the world– where the rate of prematurity reaches about 12 %. This figure is considerably higher than that found in other countries, not only in those of Western Europe, but also in others with fewer resources.

Prematurity stems from several causes that arise in inappropriate and very challenging situations. This is due to the presence of many disorders that have a significant impact on preterm infants during their neonatal period, their first year of life and in the long term.

Social and biological factors play a major role in the increase of prematurity, and are probably the main cause. In the history of humanity, at least since the emergence of *Homo sapiens* (70 000 years ago), there are innumerable examples where the living conditions were closely related to the health of people. This persisted around the world as far back as thousands of years up to the present insofar as the living conditions of many populations did not improve. Consequently, the vicious circle of poverty-prematurity-malnutrition-diseases-poverty, led to the perpetuation of biological disorders which persisted through generations while the quality of life of the most vulnerable ones did not improve. Therefore, these factors are the most important and also the most difficult to modify if living conditions are not improved.

It has also been shown that social problems like poverty result in unfavorable working conditions during pregnancy, which is strongly

correlated to prematurity. Some published studies have reported that women who have jobs associated with physically demanding responsibilities, such as manual labor, working more than 10 hours a day and standing for several hours a day, are at the highest risk of a premature birth. Adolescent mothers (younger than 18 years old), whose frequency is markedly higher in countries with limited resources, are particularly at risk of having a premature birth.

There are several other disorders that occur in prematurity-related social, cultural and biological factors. Some of them are the short-stature of the mother and the pre-pregnancy maternal underweight, childbirth at a young (≤ 19 years old) or an advanced maternal age (≥ 35), smoking, alcohol and drug use, low maternal education (they frequently fail to finish primary school). Likewise, these factors also affect preterm infants, such as insufficient weight gain in the neonatal unit, bacterial infections, bronchopulmonary dysplasia, and other disorders or diseases.

Besides, there is no doubt that factors related to a low sociocultural level are frequently associated with a risk for long-term development among very low weight preterm infants, as a result of the interaction between prematurity and the socioeconomic status. There is evidence that in these populations, children's prognosis is more unfavorable and they have a higher deficit in neurosensory development and cognitive functions. The main problem encountered by these families is that those disorders may last for life. Children who grow up in poverty are highly likely to be exposed to inadequate environmental factors, such as maternal deprivation and high levels of family stress, leading to less stimulating cognitive experiences and, therefore, the results are not good.

The decline of health care is also one of the most important aspects to be taken into account. The lower the maternal education and social level, the fewer the possibilities of receiving good antenatal care. This significantly affects prematurity due to the absence or decrease of strategies and advice provided during pregnancy, actions which may increase the likelihood of successful results.

Moreover, we should consider that it is not possible to minimize the impact of these living conditions during the relatively short pregnancy

time. Even so, it is important to emphasize that a first appointment before 16-20 weeks of pregnancy can favor the adoption of certain measures aimed at reducing the rate of preterm birth, especially in populations at risk.

Other aspects to consider are the history of maternal health and current pregnancy disorders, since both may increase prematurity rates. Among the main causes, the most important one is having had a previous preterm birth, being the most frequent, given that the possibility of having another preterm birth increases by 50 %. Other causes are miscarriages during the second trimester (miscarriage in the first trimester does not increase the risk), cervical incompetence, and interpregnancy intervals of less than 9 months (birth spacing). Ideally, women should wait at least 18 months between giving birth and getting pregnant again.

Moreover, there are other complications that significantly increase prematurity rates. Multiple pregnancy is the most significant complication given that there is an increased risk of preterm delivery in a twin pregnancy. Such increase began several years ago, when in vitro fertilization started being used among women who could not get pregnant.

Other less common causes, but which almost inevitably lead to preterm birth, are previous placenta, placental abruption, premature rupture of membranes with amnionitis, and repeated urinary tract infections.

Finally, we should not forget the iatrogenic actions of doctors when performing a cesarean section in the face of the threat of premature labor, without taking appropriate measures to prolong pregnancy. Obstetricians can take several

adequate actions to accomplish this. At least, this approach could extend pregnancy by some more days.

Finally, I would like to highlight that, in spite of the major advances made in medical science over the years and continuing today, prematurity is still an unsolved global issue in health care. ■

José María Ceriani Cernadas
Editor

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2019.eng.210>

To cite: Ceriani Cernadas JM. The main causes of prematurity and their very common associated disorders. *Arch Argent Pediatr* 2019;117(4):210-211.

REFERENCES

- Ceriani Cernadas JM. Los desafíos y dilemas no resueltos de la prematuridad. *Arch Argent Pediatr*. 2014;112(1):2-3.
- Beauregard JL, Drews-Botsch C, Sales JM, Flanders WD, Kramer MR. Preterm Birth, Poverty, and Cognitive Development. *Pediatrics*. 2018;141(1):e20170509.
- Doyle LW, Cheong JLY, Burnett A, Roberts G, et al. Biological and Social Influences on Outcomes of Extreme-Preterm / Low-Birth Weight Adolescents. *Pediatrics*. 2015;136(6):e1513-20.
- Twilhaar ES, Wade RM, de Kieviet JF, van Goudoever JB, et al. Cognitive outcomes of children born extremely or very preterm since the 1990s and associated risk factors. A meta-analysis and meta-regression. *JAMA Pediatr*. 2018;172(4):361-7.
- Gire C, Resseguier N, Brévaut-Malaty V, Marret S, et al. Quality of life of extremely preterm school-age children without major handicap: a cross-sectional observational study. *Arch Dis Child*. 2019;104(4):333-9.
- Johnson SB, Riis JL, Noble KG. State of the art review: poverty and the developing brain. *Pediatrics*. 2016;137(4):e20153075.
- Meller CH, Carducci ME, Ceriani Cernadas JM, Otaño L. Ruptura prematura de membranas en nacimientos de pretérmino. *Arch Argent Pediatr*. 2018;116(4):e575-81.

La nociva práctica de la indicación de estudios complementarios hechas por personal no médico

The harmful practice of indicating ancillary tests among non-medical professionals

Con el falso argumento de prevenir problemas inaparentes de salud, los niños, sus padres y los pediatras vivimos desde hace ya tiempo un verdadero acoso de solicitudes de estudios innecesarios a practicar en niños sanos. Estos estudios provienen de distintas instituciones que albergan niños: especialmente jardines de infantes, escuelas, y clubes. En este marco los pediatras sufrimos una andanada de pedidos de recetas de electroencefalogramas, ecocardiografías, electrocardiogramas, audiometrías y otros estudios variados. Para colmo de males, estos estudios no son solicitados por avezados profesionales expertos en los temas vinculados con los estudios solicitados, sino que son pedidos por profesionales no médicos. Los electroencefalogramas son pedidos por maestras y psicopedagogas, los electrocardiogramas y ecos son pedidos por profesores de educación física, etc. En ocasiones los profesionales aducen que son decisiones institucionales. Por supuesto, ninguno de estos profesionales ni las instituciones en donde trabajan se hacen cargo de los costos (que paga el paciente), ni de los resultados. En caso de que haya un informe anormal o complicado, el solicitante se des-responsabiliza totalmente del problema y le dice (ni siquiera lo ayuda) al niño y su familia que "consulte a un especialista".

Esta tendencia no tiene ningún fundamento científico, ni es beneficiosa para la salud de los niños ni previene ningún problema de salud. Es importante saber que para que una enfermedad sea pasible de un proceso de pesquisa, se deben llenar una serie de condiciones que tiene que ver con la enfermedad que se pretende detectar y con los métodos a usar. Hay documentos científicos que fundamentan esto, y son muy pocas las condiciones en la infancia que se pueden prevenir o detectar con maniobras de pesquisa.^{1,2} No debe olvidarse que se están haciendo estudios en

personas sanas, que no tienen porqué exponerse a molestias, inconvenientes, ni gastos originados por una irresponsable decisión de personas e instituciones que se ocupan de los niños.

Ya en una previa editorial, esta Revista previno contra esta tendencia.³ Estamos seguros de que tanto las autoridades de salud, como los organismos técnicos de la SAP, compartirán esta posición, haciendo saber a las instituciones que están detrás de estas prácticas, de la inutilidad y perjuicios de las mismas, y publicando cuáles son las escasas condiciones en las que hay evidencia de que las maniobras generalizadas (poblacionales) de pesquisa tienen alguna utilidad preventiva (pesquisa neonatal, OEA, maniobra de Adams, crecimiento físico, problemas inaparentes del desarrollo, y tal vez alguna más). Estos estudios, ciertamente, son pedidos y están a cargo de los pediatras y especialistas pediátricos, y no de otros profesionales. ■

Dr. Horacio Lejarraga

Profesor honorario de la Universidad de Buenos Aires

Correspondencia: cursotesis07@gmail.com

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2019.212>

Texto completo en inglés:

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2019.eng.212>

Cómo citar: Lejarraga H. La nociva práctica de la indicación de estudios complementarios hechas por personal no médico. *Arch Argent Pediatr* 2019;117(4):212-215.

REFERENCIAS

1. Frankenburg W, Camp BW. *Pediatric Screening Tests*. Springfield: Charles C. Thomas Co; 1985.
2. Lejarraga H. La pesquisa de problemas de desarrollo. En: Lejarraga H (ed). *Desarrollo del niño en contexto*. Buenos Aires: Paidós; 2006. Págs.463-76.
3. Ceriani Cernadas JM. Las contradicciones e inequidades en la prevención en medicina. *Arch Argent Pediatr*. 2014; 112(3)202-3.

Posición de los endocrinólogos pediatras argentinos acerca de la intercambiabilidad de hormonas de crecimiento

Statement of Argentine pediatric endocrinologists on growth hormone interchangeability

INTRODUCCIÓN

La hormona de crecimiento (*growth hormone*; GH, por sus siglas en inglés), del mismo modo que las vacunas, los anticuerpos y otras hormonas, es un producto medicinal biológico (PMB) y, por lo tanto, es producida por un mecanismo complejo que es único para cada preparado (marca). Está sometido a procesos exhaustivos y prolongados de evaluación que deben ser previamente aprobados para su uso. Las patentes de las primeras somatotrofinas recombinantes humanas están comenzando a vencer y esto estimula a los laboratorios a producir somatotrofinas siguiendo el proceso de alguno de los productos originales, lo que da lugar a una GH recombinante biosimilar. En nuestro país, existen 7 marcas comerciales diferentes de GH y solo una es biosimilar de otra: Omnitrope® (Laboratorio Sandoz) lo es de Genotropin® (Pfizer). Otros productos en el mercado son HHT® (Biosidus), Hutrope® (Elly Lilly), Norditropin Flexpro® (Novo Nordisk), Saizen® (Merck) y Zomacton® (Ferring).

Para la adecuada comprensión de este documento, es importante delinear las características que conforman los diferentes PMB.¹⁻⁵

PMB: es un medicamento cuya sustancia activa es una sustancia biológica (por ejemplo, ácido desoxirribonucleico –ADN– recombinante, vacuna, productos derivados de plasma o sangre, anticuerpos monoclonales). Una sustancia biológica es producida o extraída de una fuente biológica y necesita, para su caracterización, una combinación de pruebas, fisicoquímicas y/o biológicas, así como un proceso de producción totalmente desarrollado y controlado.

Producto medicinal biológico de referencia (PMBr): es un PMB que está autorizado y comercializado en la Unión Europea (UE),⁶ EE. UU. u otros países.

Producto medicinal biológico similar (PMBs): es un fármaco biológico elaborado por un nuevo fabricante que es producido por un proceso similar a un conocido PMBr. Posee un perfil de calidad, seguridad y eficacia similar al PMBr, y es aprobado por las agencias regulatorias de cada país por medio de un proceso abreviado.

Siendo que los profesionales de la salud son responsables de la atención de los pacientes y, por lo tanto, de la prescripción de los tratamientos, es fundamental que posean toda la información confiable sobre los medicamentos biológicos, su desarrollo clínico, aprobación y supervisión de seguridad.

Este documento no tiene por objeto describir por extenso todas las características que debe poseer un medicamento biológico (de referencia o biosimilar), sino mencionar las generalidades para luego discutir la potencial intercambiabilidad de la somatotrofina y señalar cuál es la posición correcta del médico especialista en Endocrinología Pediátrica sobre este aspecto.

El *Anexo I* (véase en formato electrónico) describe las generalidades que caracterizan los medicamentos biológicos.

Intercambiabilidad de productos biológicos con sus similares

De acuerdo con las características de los biosimilares, sus perfiles de calidad, seguridad y eficacia son comparables a los del producto de referencia. Por ello, serían alternativas terapéuticas que se podrían utilizar en reemplazo de los productos de referencia.

La mayoría de los medicamentos biológicos están destinados para el uso a largo plazo en enfermedades crónicas. El cambio de un producto de referencia para el producto biosimilar correspondiente sería de gran importancia tanto respecto de costos como de promoción de nuevas tecnologías tendientes a favorecer el acceso de los pacientes a futuros productos biológicos.

Es importante diferenciar entre intercambiabilidad y *switching* de medicamentos. El primero se refiere a que el medicamento biológico de referencia puede ser sustituido por su biosimilar sin la intervención del proveedor de servicios de salud, que fue quien prescribió el medicamento de referencia. Mientras que *switching* (cambiar posición, dirección o enfoque) es la prescripción alternativa decidida por el proveedor del servicio de salud.

En el documento "Intercambiabilidad entre biosimilares de la hormona de crecimiento", realizado en el marco del convenio

“Asesoramiento a la Secretaría de Promoción de la Salud, Prevención y Control de Riesgos. Ministerio de Salud de la Nación en Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Toma de Decisiones Informadas por la Evidencia”, en agosto de 2017, se refiere a las somatotrofinas recombinantes humanas disponibles en nuestro país: “Debido a que, durante el proceso de elaboración, existen ligeras variaciones entre cada fabricante por la complejidad y a los métodos de producción utilizados, se originan pequeñas diferencias en el producto final, por lo que no resultan los productos biológicos idénticos. No se encontraron estudios clínicos de intercambiabilidad con las otras marcas comerciales disponibles en Argentina”.

Existen diversas comunicaciones científicas respecto de la intercambiabilidad de biosimilares. En el *Anexo II* (véase en formato electrónico), se detallan las referencias principales sobre estudios de intercambiabilidad vinculados a la somatotrofina.

Postura de los médicos proveedores de salud para la hormona de crecimiento

Si bien no hay estudios científicos que demuestren una superioridad absoluta de un preparado sobre otro, es claro que cada producto tiene sus peculiaridades. Sin embargo, las evidencias actuales en cuanto a la eficacia sugieren que todos los productos serían de no inferioridad. Es también necesario remarcar que la bibliografía disponible no incluye estudios con un número significativo de pacientes que permita avalar, de manera robusta y concluyente, que el realizar sustituciones de medicamentos biológicos no genere efectos adversos indeseables de mediana o alta gravedad en la salud del paciente a largo plazo.

Es importante destacar que la presente postura de los médicos sobre la intercambiabilidad de biosimilares se enmarca con el completo conocimiento de la legislación actual de la República Argentina sobre la Regulación de Prescripción de Medicamentos.^{7,8}

A los médicos responsables de la salud de nuestros pacientes se recomienda el rechazo de la intercambiabilidad de la GH sin la anuencia del médico prescriptor.

Esta recomendación se fundamenta en lo siguiente:

a) La evidencia científica en cuanto a la bioseguridad de la intercambiabilidad de la GH es escasa, basada en la inmunogenicidad y el reporte de eventos adversos, y limitada a pocos años de tratamiento. La Comunidad

Europea reporta un monitoreo de seguridad de 10 años. Hay poca información disponible sobre el resultado a largo plazo después del tratamiento con GH, particularmente, en individuos que recibieron tratamiento en la infancia. A largo plazo, se han reportado potenciales riesgos de incremento de cáncer y una fuerte relación entre el accidente cerebrovascular hemorrágico y el tratamiento con somatotrofina en la infancia para la deficiencia aislada de la GH o la estatura baja de la infancia.⁹⁻¹¹

- b) Por ello, es de vital importancia contar con un adecuado programa de fármaco-vigilancia que incluya la no intercambiabilidad de la GH utilizada en una población vulnerable, como es la pediátrica. Solo será posible identificar eventos adversos serios de larga evolución utilizando drogas biológicas, si se tiene controlada la mayor cantidad de variables y una de ellas es el medicamento utilizado a lo largo de todo el tratamiento.
- c) En este contexto, en el cual la bioseguridad a largo plazo del tratamiento con somatotrofina en la edad pediátrica aún requiere investigaciones futuras, es preciso recordar que es el médico endocrinólogo-pediatra a cargo del paciente el responsable legal de su tratamiento. Por lo que se entiende, no es admisible que, por parte de ningún financiador, que incluye el Estado, se realice la intercambiabilidad de la GH sin el consentimiento explícito del profesional a cargo del paciente.
- d) El uso diario de GH siempre se asocia a la utilización de un dispositivo para su aplicación (aprobado por la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica –ANMAT–), diferente para cada marca comercial. Dado que la aplicación de la GH es en forma ambulatoria por el paciente o por sus padres, todos los dispositivos requieren de un entrenamiento minucioso en el paciente y su familia. Por ello, la intercambiabilidad del producto, claramente, incrementa la posibilidad de errores en la administración de la hormona (dosis, formas de aplicación, etc.), con las previsibles consecuencias negativas para el paciente. En la actualidad, un tratamiento promedio con somatotrofina es de alrededor de 5 años (rango de 3 a 15 años aproximadamente). En este aspecto, cabe destacar que el dispositivo es entregado en forma gratuita a los pacientes, pero, al cambiar

de marca, esto podría no ocurrir y generaría gastos extras para el paciente o la cobertura.

- d) Por último, las razones esgrimidas a favor de la intercambiabilidad por los prestadores de los servicios de salud son referentes a los costos. Es importante remarcar que, en la Argentina, de acuerdo con los precios de Kairos Argentina, algunos biosimilares se ofrecen a costos más elevados que los de los productos originales. Por ello, se ve que la compulsa de licitaciones por los costos es, año a año, aleatoria y ello solo podría aplicarse para los pacientes que iniciaran un tratamiento con somatotrofina a sabiendas de que luego deberían continuar con el mismo producto hasta finalizar el tratamiento. ■

Dr. Guillermo Alonso^a, Dra. Viviana Balbi^b,
Dra. Cristina Bazán de Casella^c, Dra. Alicia Belgorosky^d,
Dr. Ignacio Bergadá^e, Dr. Oscar Brunetto^f,
Dr. Hamilton Cassinelli^e, Dra. Marta Ciaccio^d,
Dra. Ana Keselman^e, Dra. Mirta B. Miras^g,
Dra. Analía Morín^b y
Comité Nacional de Endocrinología Pediátrica

- Hospital Italiano, Buenos Aires.
- Hospital Sor María Ludovica, La Plata, Buenos Aires.
- Hospital del Niño Jesús, Tucumán.
- Hospital de Pediatría Juan P. Garrahan, Buenos Aires.
- Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez, Buenos Aires.
- Hospital de Pediatría Pedro de Elizalde, Buenos Aires.
- Hospital de Niños de la Santísima Trinidad, Córdoba.

Correspondencia: Dr. Guillermo Alonso:
guillermo.alonso@hospitalitaliano.org.ar

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2019.213>

Texto completo en inglés:

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2019.eng.213>

Cómo citar: Alonso G, Balbi V, Bazán de Casella C, Belgorovsky A, et al. Posición de los endocrinólogos pediatras argentinos acerca de la intercambiabilidad de hormonas de crecimiento. *Arch Argent Pediatr* 2019;117(4):213-215.

REFERENCIAS

- Parlement Européen et du Conseil. Directive 2004/27/CE. 31 mars 2004. *Journal officiel de l'Union européenne*. 2004;136-34-57. [Consulta: 11 de enero de 2019]. Disponible en: <https://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2004:136:0034:0057:FR:PDF>.
- Parlement Européen et du Conseil. Directive 2001/83/EC. Amended by Directives 2003/63/EC and 2004/.6 november 2001. *Journal officiel de l'Union européenne*. 2001;311:67-128. [Consulta: 11 de enero de 2019]. Disponible en: https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-1/dir_2001_83_consol_2012/dir_2001_83_cons_2012_en.pdf.
- European Medicines Agency. Guideline on Similar Biological Medicinal Products. CHMP/437/04. 30 october 2005. [Consulta: 11 de enero de 2019]. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/documents/scientific-guideline/guideline-similar-biological-medicinal-products_en.pdf.
- European Medicines Agency. Guideline on Similar Biological Medicinal Products Containing Biotechnology-Derived Proteins as Active Substance: Quality Issues. 22 February 2006. [Consulta: 11 de enero de 2019]. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/documents/scientific-guideline/guideline-similar-biological-medicinal-products-containing-biotechnology-derived-proteins-active_en.pdf.
- European Medicines Agency. Guideline on Similar Biological Medicinal Products Containing Biotechnology-Derived Proteins as Active Substance: Non-Clinical and Clinical Issues. 18 december 2014. [Consulta: 11 de enero de 2019]. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/documents/scientific-guideline/guideline-similar-biological-medicinal-products-containing-biotechnology-derived-proteins-active_en-2.pdf.
- European Medicines Agency, Heads of Medicines Agencies. Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP): Product-or Population-Specific Considerations II Biological medicinal products. 4 August 2016. [Consulta: 11 de enero de 2019]. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/documents/scientific-guideline/guideline-good-pharmacovigilance-practices-gvp-product-population-specific-considerations-ii_en-0.pdf.
- Ministerio de Salud. Resolución 326/2002. [Consulta: 12 de febrero de 2019]. Disponible en: <http://servicios.infoleg.gob.ar/infolegInternet/anexos/70000-74999/74926/norma.htm>
- A.N.M.A.T. Ministerio de Salud de la Nación. Ley 25649. [Consulta: 12 de febrero de 2019]. Disponible en: <http://www.anmat.gov.ar/fna/25649.asp>
- Swerdlow AJ, Cooke R, Beckers D, Borgström B, et al. Cancer risks in patients treated with growth hormone in childhood: the SAGhE European cohort study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2017;102(5):1661-72.
- Poidvin A, Touzé E, Ecosse E, Landier F, et al. Growth hormone treatment for childhood short stature and risk of stroke in early adulthood. *Neurology*. 2014; 83(9):780-6.
- Allen DB. Growth hormone post-marketing surveillance: safety, sales, and the unfinished task ahead. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95(1):52-5.

ANEXO I

Generalidades de los medicamentos biológicos

De acuerdo con las recomendaciones de la *European Medicines Agency* (EMA), http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Leaflet/2017/05/WC500226648.pdf, los siguientes conceptos resumen sus características para el fin de este documento.

Grado de variabilidad inherente al proceso

Los medicamentos biológicos son fabricados por organismos vivos, que son naturalmente variables. Por lo tanto, la sustancia activa en la medicina biológica final puede tener un grado inherente de variabilidad menor ("microheterogeneidad"). Esta debe estar dentro del rango aceptable para garantizar la seguridad y la eficacia constantes. Sin embargo, este grado de variabilidad menor puede estar presente dentro o entre lotes de la misma medicina biológica. Por ello, deben aplicarse siempre controles estrictos para asegurar que, a pesar de esta variabilidad, haya consistencia de lote a lote y que las diferencias no afecten la seguridad o la eficacia.

Para un medicamento terminado, tanto el medicamento biosimilar como el de referencia deben tener la misma posología y vía de administración. Se pueden permitir algunas diferencias si no tienen ningún efecto sobre la seguridad y la eficacia, a saber, diferencias en la formulación del medicamento (por ejemplo, excipientes), presentación (por ejemplo, polvo para reconstituir versus solución lista para inyección) y dispositivo de administración (por ej., *pen*, jeringa, etc.).

Los estudios para demostrar la calidad farmacéutica deben proporcionar datos detallados sobre lo siguiente: a) caracterización estructural y otras propiedades fisicoquímicas; b) pureza (las huellas de residuos del proceso de fabricación deben controlarse y no deben exceder los niveles aceptables); c) actividad biológica; d) excipientes y materiales de partida; e) fortaleza y formulación; f) el control del proceso de fabricación (para garantizar que la sustancia activa y el producto terminado se ajustan a los rangos aceptados para las especificaciones técnicas); g) estabilidad de la sustancia activa y del producto acabado durante la vida útil en condiciones de almacenamiento definidas.

La comparación de lotes antes y después de

un cambio de fabricación debería garantizar la consistencia, de manera que no haya modificaciones en la seguridad o eficacia.

Seguridad

En los últimos 10 años, el sistema de monitoreo de la UE para cuestiones de seguridad no ha identificado ninguna diferencia relevante en la naturaleza, en la gravedad o en la frecuencia de los efectos adversos entre los medicamentos biosimilares y sus medicamentos de referencia.

Los estudios posteriores a la comercialización permiten el monitoreo de los riesgos conocidos y también la detección de reacciones adversas raras que surgen solo cuando un gran número de pacientes han sido tratados durante un período prolongado. Por esta razón, en el momento de la aprobación, los reguladores pueden imponer a la empresa la obligación de llevar a cabo un estudio de seguridad posterior a la autorización.

Inmunogenicidad

En la guía para buenas pautas de farmacovigilancia de productos biológicos, la *EMA* y *Heads of Medicines Agencies* (HMA)⁶ hacen referencia a que, en el caso de los fármacos biológicos, la inmunogenicidad es el punto más importante para tener en cuenta en la farmacovigilancia a corto y a largo plazo. Refieren que, en la mayoría de los casos, no hay problemas relevantes; sin embargo, en ocasiones, la inmunogenicidad podría dar lugar a reacciones serias. La fuente de inmunogenicidad podría estar relacionada con factores vinculados al producto, la célula en la que se produce el fármaco, cambios postransduccionales y en la estructura tridimensional durante el procesamiento; factores relacionados con el tratamiento, la dosis y la vía de administración, y factores relacionados con el paciente, el bagaje genético, las medicaciones concomitantes, la naturaleza de la enfermedad de base y el estado inmunológico. Las consecuencias clínicas de la inmunogenicidad podrían incluir la pérdida parcial o total de la eficacia del producto o la alteración de la farmacocinética por la generación de anticuerpos neutralizantes o de efectos inmunes, como anafilaxia, formación de inmunocomplejos e inducción de reacción cruzada con proteínas endógenas u otros autoanticuerpos.

Mencionan que, si bien se debe realizar una evaluación de inmunogenicidad pre autorización del fármaco, por el hecho de que la muestra de pacientes, usualmente, es pequeña y los efectos graves son poco frecuentes, no se puede evaluar con certeza la posibilidad de efectos a largo plazo. Esto hace necesaria la fármaco-vigilancia a largo plazo poscomercialización de cada producto biológico, sea este de referencia o similar.

Trazabilidad del producto

En la misma guía,⁶ hacen referencia a que los productos biológicos, al igual que cualquier otro medicamento, pueden sufrir variaciones en el proceso de fabricación luego del período de autorización. Esto hace necesario asegurar una continua trazabilidad del producto y de cada lote. Es esencial que diferentes productos con el mismo principio activo se puedan diferenciar, a fin de que nuevos aspectos de seguridad emergentes sean rápidamente detectados y evaluados durante el ciclo de vida del producto y puedan ser referenciados al lugar y al paciente.

ANEXO II

Estudios de intercambiabilidad de biosimilares

Hlavaty T & Letkovsky J. Biosimilars in the therapy of inflammatory bowel diseases. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2014 Jun;26(6):581-7.

El principal beneficio de los biosimilares anti-factor de necrosis tumoral- α (*anti-tumor necrosis factor α* ; *anti-TNF α* , por sus siglas en inglés) sería el costo reducido del tratamiento, que dará como resultado un mejor acceso a la terapia biológica. Sin embargo, aún existen preocupaciones sobre la eficacia y la seguridad de los biosimilares y la intercambiabilidad libre de biosimilares y productos biofarmacéuticos originales. Si bien impresiona que los péptidos biosimilares (epoetinas y los factores de crecimiento), los perfiles de seguridad y de eficacia son comparables, la potencial inmunogenicidad sigue siendo una preocupación.

Ebbers HC, Muenzberg M, Schellekens H. The safety of switching between therapeutic proteins. *Expert Opin Biol Ther*. 2012 Nov;12(11):1473-85.

La EMA ha emitido una declaración de que el cambio de medicamento solo debería ocurrir siguiendo las instrucciones de un profesional de la salud calificado. Muchos países europeos tienen diferentes tipos de políticas para frenar la sustitución automática de biosimilares en el nivel de la farmacia. Estas legislaciones y pautas, principalmente, restringen la sustitución por biosimilares durante un período limitado después de su introducción y están destinadas a aumentar la trazabilidad de posibles eventos adversos a productos específicos. Estas políticas, a veces, se interpretan como signos de que el cambio a los biosimilares podría ser inseguro.

Para comprender la dinámica del cambio de medicamentos en tiempo real y la ocurrencia de eventos de seguridad debido a este, se requieren más estudios sobre la práctica clínica del cambio.

Refieren que, hasta el año 2012, no habían surgido significativas señales de seguridad como resultado de cambiar a productos biofarmacéuticos, incluidos los biosimilares. Sin embargo, para garantizar que los prescriptores estén seguros del perfil de riesgo de los biosimilares, tanto ahora como en el futuro, son necesarios métodos robustos para monitorear la seguridad de los biosimilares posterior a su autorización de comercialización.

(*The Alliance for Safe Biologic Medicines (ASBM). Interchangeability and Physician Notification*. <http://safebiologics.org/resources/in-the-states/>. Accessed: 30 Sept 2016).

La intercambiabilidad es intrínsecamente más difícil de establecer para los biosimilares que para las versiones genéricas de las drogas químicas porque los productos biosimilares nunca pueden ser copias exactas de productos biológicos innovadores.

Kurki P, Van Aerts L, Wolff-Holz E, Giezen T, Skibeli V, Weise M. Interchangeability of Biosimilars: A European Perspective. *Bio Drugs*. 2017 Apr;31(2):83-91

En los últimos 10 años, la experiencia con biosimilares ha demostrado que incluso complejos, como las proteínas derivadas de la biotecnología, se pueden copiar con éxito. Esto ha desencadenado una discusión intensiva sobre la intercambiabilidad de un biosimilar con su producto de referencia, con la principal preocupación en la inmunogenicidad. Concluyen que cambiar entre versiones comparables de la misma sustancia activa aprobada de acuerdo con la legislación de la UE no se espera que desencadene o aumente la inmunogenicidad. De acuerdo con el conocimiento actual, es poco probable y muy difícil para corroborar que dos productos comparables tengan diferente seguridad o eficacia en pacientes individuales cuando se produce un cambio en la medicación.

Romer T, Zabransky M, Walczak M, Szalecki M, Balser S. Effect of Switching Recombinant Human Growth Hormone: Comparative Analysis of Phase 3 Clinical Data. *Biol Ther*. 2011;1(1):005.

El cambio de Genotropin a Omnitrope líquida no tiene un impacto negativo en la eficacia, en la seguridad y en la inmunogenicidad. No hubo diferencias significativas en la evolución del crecimiento ni en las concentraciones de factor de crecimiento similar a la insulina tipo 1 (*insulin-like growth factor-1*; *IGF-1*, por sus siglas en inglés) y la proteína transportadora 3 del factor de crecimiento similar a la insulina (*insulin-like growth factor-binding protein-3*; *IGFBP-3*, por sus siglas en inglés) en los niños tratados en forma continua con Omnitrope. El liofilizado y las

preparaciones líquidas de Omnitrope fueron bien toleradas, y el cambio de medicamento no afectó en forma adversa la seguridad. Por lo tanto, las preparaciones Omnitrope y Genotropin son comparables. El cambio parece ser seguro (55 pacientes y 18 meses de seguimiento). El presente estudio incluye personal de Sandoz.

Rashid N, Saenger P, Wu YL, Woehling H, Frankel M, Lifshitz F, Muenzberg M, Rapaport R. Switching to Omnitrope® from Other Recombinant Human Growth Hormone Therapies: A Retrospective Study in an Integrated Healthcare System. *Biologics in Therapy*. 2014;4(1-2):27-39.

Este estudio utilizó datos retrospectivos del mundo real para examinar el impacto del cambio de una hormona de crecimiento recombinante humana (*recombinant human growth hormone; rhGH*, por sus siglas en inglés) no Omnitrope a Omnitrope. El estudio demostró que los pacientes continuaron creciendo sin alteración en sus trayectorias de crecimiento y, por lo tanto, pudieron pasar de una *rhGH* que no fuera de Omnitrope a Omnitrope sin ningún impacto negativo en su crecimiento. Nuestros hallazgos deberían ser un recurso útil para los médicos que enfrentaran la posibilidad de cambiar de terapia con *rhGH*. El presente trabajo no emite ningún comentario sobre seguridad.

Flodmark CE, Lilja K, Woehling H, Ja"rvholm K. Switching From Originator to biosimilar Human Growth Hormone Using Dialogue Teamwork: Single-Center Experience From Sweden. *Biol Ther*. 2013;3:35-43.

La disponibilidad de medicamentos biosimilares tiene beneficios que pueden ser importantes para el cuidado de la salud de proveedores y pacientes en términos de reducción de los costos de las drogas y, posiblemente, del incremento del acceso de pacientes a los tratamientos.

En junio de 2009, por motivos económicos, se implementó un nuevo plan de tratamiento para los niños bajo tratamiento con *rhGH*. Esto implicó cambiar a los pacientes el tratamiento existente con *rhGH* original al biosimilar (Omnitrope), utilizando un enfoque de trabajo de equipo de diálogo cuyo componente principal era la educación interprofesional. La viabilidad de usar este enfoque para implementar el cambio a un

biosimilar fue evaluada, así como el impacto del cambio en la eficacia del tratamiento y el costo de la terapia. Duración del cambio: 12-18 meses.

Para implementar la estrategia, se ofreció a los pacientes y a sus padres lo siguiente:

- Una carta del jefe del Departamento de Pediatría en la que se explicaba la razón económica para el cambio.
- La oportunidad de discutir sobre aspectos del cambio con el médico responsable del cuidado del paciente.
- En caso de la no aceptación, se ofrecía un diálogo adicional con el jefe del Departamento.
- Información sobre la *rhGH* biosimilar (somatrofina) por las autoridades regulatorias.
- Una visita a una enfermera especializada en Endocrinología para recibir instrucciones sobre cómo actuaba el aplicador (por ejemplo, usar el nuevo dispositivo) y para hacer cualquier pregunta sobre el cambio.
- El número de teléfono del especialista o enfermera de Endocrinología para contactarse en busca de consejo.

Conclusiones. El trabajo de equipo en diálogos se puede utilizar para lograr cambiar pacientes de una *rhGH* original a biosimilares, sin efectos negativos en el crecimiento de los pacientes ni eventos adversos (EA) graves inesperados. Esta estrategia está asociada con ahorros de costos significativos.

Comentario. Los autores refieren que, sobre la base de este estudio, se formula la hipótesis de que hay cuatro elementos críticos para el éxito de ese enfoque, que lleva a un cambio en las interacciones entre los profesionales de la salud: (1) proporcionar a los pacientes información clara sobre los motivos del cambio; (2) permitir a los pacientes/cuidadores individualmente suficientes oportunidades para discutir el cambio con los diferentes profesionales de la salud involucrados; (3) un enfoque de equipo conjunto que evite mensajes mixtos de los diferentes servicios de salud profesionales involucrados; (4) proporcionar pacientes con la tranquilidad del apoyo personal a lo largo del cambio.

“Los autores refieren que cambiar por un diferente producto de *rhGH* también implica el uso de un nuevo dispositivo de inyección. En consecuencia, los pacientes deben aprenderlo y acostumbrarse a una inyección de diferente técnica”.

El presente trabajo está subsidiado por Sandoz.

Editorial sobre el trabajo de Flodmark y col. Mats Ekelund • Christopher Bidad • Roy Gomez. To the Editor; A Commentary on “Switching From Originator to Biosimilar Human Growth Hormone Using a Dialogue Teamwork: Single-Center Experience From Sweden”. *Biol Ther.*2014;4:69-71.

El trabajo tiene muchas limitaciones metodológicas y de interpretación que, junto con la falta de una nota de precaución sobre el peligro de la sobreinterpretación del resultado de este estudio no intervencionista, plantea preguntas sobre la validez del estudio y sus conclusiones.

(*Advertencias:* dos de los tres autores de esta editorial son empleados de Pfizer).

The harmful practice of indicating ancillary tests among non-medical professionals

Under the spurious argument of preventing unapparent health problems, for a long time now, children, their parents, and pediatricians have been continuously annoyed with requests for unnecessary tests in healthy children. Such tests requests come from different institutions working with children, especially kindergartens, schools, and sport clubs. In this setting, pediatricians are bashed with a load of requests for prescriptions of electroencephalograms, echocardiographies, electrocardiograms, audiometry exams, and several other tests. To make matters worse, these tests are not requested by skilled health care providers with experience in the field related to the requested tests but by non-medical professionals. Electroencephalograms have been requested by teachers and educational psychologists; electrocardiograms and echocardiographies, by physical education teachers, etc. Sometimes they claim these are institutional decisions. Of course, neither these non-medical professionals nor the institutions where they work bear the costs, which are paid by the patients, or take responsibility for the results. If a test shows an abnormal or complicated result, the person requesting the test leaves the responsibility for the problem aside and simply tells the child and his/her family to "see a specialist" (not even offering to help).

Such tendency has no scientific grounds, is not beneficial for child health, and fails to prevent any health problem. It is important to know that, for a disease to be subjected to a screening process, a series of conditions have to be met in relation to the disease that is being studied and the methods to be used. Several scientific publications support this; and very few childhood diseases may be prevented or detected through screening methods.¹⁻² It is worth recalling that these are tests performed on healthy individuals, who should not

be exposed to such discomfort, inconveniences or expenses caused by an irresponsible decision made by people or institutions dealing with children.

A previous editorial published in the *Archivos Argentinos de Pediatría* warned against this tendency.³ We are sure that both health authorities and the technical agencies of the *Sociedad Argentina de Pediatría* will share this point of view and make sure that the institutions behind such practices become aware of their uselessness and harm, and publish information on the rare conditions for which there is evidence that generalized (population) screening tests may be preventive (newborn screening, otoacoustic emissions [OAE], Adam's forward bend test, physical growth, unapparent developmental problems, and probably a few more). These tests are certainly requested by pediatricians and pediatric specialists, and remain under their responsibility, not by any other non-medical professional. ■

Horacio Lejarraga, M.D.

Honorary Professor of Universidad de Buenos Aires

E-mail address: cursotesis07@gmail.com

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2019.eng.212>

To cite: Lejarraga H. The harmful practice of indicating ancillary tests among non-medical professionals. *Arch Argent Pediatr* 2019;117(4):212.

REFERENCES

1. Frankenburg W, Camp BW. Pediatric Screening Tests. Springfield: Charles C. Thomas Co; 1985.
2. Lejarraga H. La pesquisa de problemas de desarrollo. In: Lejarraga H (ed). Desarrollo del niño en contexto. Buenos Aires: Paidós; 2006. Págs.463-76.
3. Ceriani Cernadas JM. Las contradicciones e inequidades en la prevención en medicina. *Arch Argent Pediatr*. 2014; 112(3)202-3.

Statement of Argentine pediatric endocrinologists on growth hormone interchangeability

INTRODUCTION

Growth hormone (GH), just like vaccines, antibodies, and other hormones, is a biological medicinal product (BMP); therefore, it is produced by a complex mechanism that is specific to each (trademark) product. BMPs are subjected to prolonged, comprehensive assessment processes and must be approved prior to their use. The patents of early recombinant human GHs are starting to expire, and this has encouraged pharmaceutical companies to manufacture GH in accordance with the processes corresponding to the original products, thus resulting in biosimilar recombinant GH. In Argentina, there are seven different GH trademarks; only one is a biosimilar product: Omnitrope® (Sandoz) is biosimilar to Genotropin® (Pfizer). Other products available in the market include HHT® (Biosidus), Hutrope® (Elly Lilly), NorditropinFlexpro® (Novo Nordisk), Saizen® (Merck), and Zomacton® (Ferring).

For an adequate understanding of this article, it is important to outline the characteristics of the different BMPs.¹⁻⁵

BMP: the drug substance of this medicine is a biological substance (e.g., recombinant deoxyribonucleic acid [DNA], vaccines, plasma- or blood-related products, and monoclonal antibodies). A biological substance is produced or obtained from a biological source and, for its characterization, requires a combination of physicochemical and/or biological tests, as well as a completely developed and controlled manufacturing process.

Reference biological medicinal product (RBMP): a BMP that has been approved and marketed in the European Union (EU),⁶ the USA or other countries.

Similar biological medicinal product (SBMP): a biological drug produced by a new manufacturer using a process that is similar to that of a known RBMP. The quality, safety, and effectiveness profiles of a SBMP are comparable to those of a RBMP, and it has been approved by the regulatory agencies of each country by means of an abbreviated process.

Health care providers are responsible for patient care and, therefore, for the treatments they prescribe, so it is critical that they have reliable information on biological drugs, their clinical development, approval, and safety monitoring.

The objective of this article is not to provide a detailed description of all the characteristics of a (reference or similar) biological drug, but to mention the basic concepts and then discuss the potential for GH interchangeability and point out which is the correct stance of pediatric endocrinologists on this aspect.

Annex I describes the basic concepts about biological drugs. (Spanish version)

Interchange ability of biological products and similar products

Based on the characteristics of biosimilar drugs, quality, safety, and effectiveness profiles are comparable to those of the reference product. Therefore, they would be valid therapeutic alternatives that could be used instead of reference products.

Most biological drugs are targeted for long-term use in chronic conditions. The change from a reference product to the corresponding biosimilar drug would be greatly relevant in terms of both costs and promotion of new technologies tending to favor patients' access to future biological products.

It is important to establish the difference between drug interchangeability and switching. Interchangeability means that the reference biological drug may be replaced with its biosimilar drug without the intervention of the health care provider who prescribed the reference drug. However, switching refers to using an alternative drug prescribed by the health care provider.

The document "Interchangeability among growth hormone biosimilar drugs" ("Intercambiabilidad entre biosimilares de la hormona de crecimiento"), developed in the setting of the agreement "Counseling the Secretariat of Health Promotion, Prevention, and Risk Control. National Ministry of Health for the Assessment of Health Technologies and Evidence-Informed Decision-Making," in August 2017, refers to the recombinant human GHs available in Argentina: "Given that, during the manufacturing process, small variations occur among manufacturers due to the complexity and production methods used, the final product has small differences and the resulting biological products are not identical. It was not possible to find clinical trials on the interchangeability with

other trademark products available in Argentina”.

Several scientific communications have been issued on biosimilar drug interchangeability. *Annex II* details the main references to studies on interchangeability related to GH.

Health care providers' stance on growth hormone

Although there are no studies that demonstrate the absolute superiority of one product over another, it is clear that each product has its own particular features. However, the current evidence about their effectiveness suggests that all products have demonstrated non-inferiority. It is also necessary to point out that the available bibliography does not include studies done in a significant number of patients to support, in a solid and conclusive manner, that replacing biological drugs will not cause mildly- or highly-severe untoward side-effects on the patient's health in the long term.

It is worth noting that the present stance of health care providers on biosimilar drug interchangeability is framed within the thorough understanding of the currently valid legislation in Argentina in relation to the Regulation of Drug Prescriptions.^{7,8}

The recommendation to providers responsible for the health of our patients is to reject GH interchangeability without the consent of the prescribing physician.

This recommendation is based on the following:

- a) The scientific evidence on the biosafety of GH interchangeability is scarce, based on immunogenicity and adverse event reporting, and limited to few years of treatment. The European Community has published a 10-year safety monitoring report. There is little information available on the long-term outcomes of GH therapy, especially in individuals treated during childhood. In the long term, reports include potential increased risks for cancer and a strong relation between hemorrhagic stroke and GH therapy during childhood for isolated GH deficiency or pediatric short stature.⁹⁻¹¹
- b) Therefore, it is of vital importance to have an adequate drug surveillance program that includes the non-interchangeability of GH used in a vulnerable population, like children. It will only be possible to identify biological drug-related long-standing serious adverse events if most variables are controlled, one of them being the drug used during the treatment.

- c) In this setting, where long-term biosafety of GH therapy in the pediatric age still calls for future investigations, it is worth recalling that the pediatric endocrinologist in charge of the patient is legally responsible for his/her treatment. For what is understood, it is not acceptable for any financier, including the state, to carry out GH interchangeability without the explicit consent of the health care provider in charge of the patient.

- d) Daily GH administration is always associated with the use of an application device (approved by the National Drug, Food and Technology Administration of Argentina [Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica, ANMAT]), which varies depending on the trademark. Since GH is administered by the patients themselves or their parents at home, all devices require that both patients and their families are thoroughly trained. Therefore, product interchangeability clearly increases the potential for GH administration errors (dosage, form of administration, etc.), together with the predictable negative consequences for the patient. Currently, the average GH therapy lasts about 5 years (range: approximately 3-15 years). In this regard, it is worth mentioning that the device is provided to patients at no cost but, when changing from one brand to another, this may not happen and it would result in additional expenses for the patient or his/her health coverage.

- d) Lastly, the reasons given by health care providers in favor of interchangeability refer to costs. It is important to note that, in Argentina, according to the prices reported by Kairos Argentina, some biosimilar drugs are offered at a higher price than the original products. Therefore, it is noticed that, year after year, cost bids are random; hence, this could only be applied to patients who start their GH therapy knowing that, in the future, they would have to continue with the same product until finishing their treatment.

See the annexes in electronic format.

Guillermo Alonso, M.D.^a, Viviana Balbi, M.D.^b, Cristina Bazán de Casella, M.D.^c, Alicia Belgorosky, M.D.^d, Ignacio Bergadá, M.D.^e, Oscar Brunetto, M.D.^f, Hamilton Cassinelli, M.D.^e, Marta Ciaccio, M.D.^d, Ana Keselman, M.D.^e, Mirta B. Miras, M.D.^g, Analía Morín, M.D.^b and National Committee of Pediatric Endocrinology.

- a. Hospital Italiano, Buenos Aires.
- b. Hospital Sor María Ludovica, La Plata, Buenos Aires.
- c. Hospital del Niño Jesús, Tucumán.
- d. Hospital de Pediatría Juan P. Garrahan, Buenos Aires.
- e. Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez, Buenos Aires.
- f. Hospital de Pediatría Pedro de Elizalde, Buenos Aires.
- g. Hospital de Niños de la Santísima Trinidad, Córdoba.

E-mail address: Guillermo Alonso, M.D.:
guillermo.alonso@hospitalitaliano.org.ar

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2019.eng.213>

To cite: Alonso G, Balbi V, Bazán de Casella C, Belgorovsky A, et al. Statement of Argentine pediatric endocrinologists on growth hormone interchangeability. *Arch Argent Pediatr* 2019;117(4):213-215.

REFERENCES

1. Parlement Européen et du Conseil. Directive 2004/27/CE. 31 mars 2004. *Journal officiel de l'Union européenne*. 2004;136-34-57. [Accessed on: January 11th, 2019]. Available at: <https://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2004:136:0034:0057:FR:PDF>.
2. Parlement Européen et du Conseil. Directive 2001/83/EC. Amended by Directives 2003/63/EC and 2004/. 6 november 2001. *Journal officiel de l'Union européenne*. 2001;311:67-128. [Accessed on: January 11th, 2019]. Available at: https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-1/dir_2001_83_consol_2012/dir_2001_83_cons_2012_en.pdf.
3. European Medicines Agency. Guideline on Similar Biological Medicinal Products. CHMP/437/04. 30 october 2005. [Accessed on: January 11th, 2019]. Available at: https://www.ema.europa.eu/documents/scientific-guideline/guideline-similar-biological-medicinal-products_en.pdf.
4. European Medicines Agency. Guideline on Similar Biological Medicinal Products Containing Biotechnology-Derived Proteins as Active Substance: Quality Issues. 22 February 2006. [Accessed on: January 11th, 2019]. Available at: https://www.ema.europa.eu/documents/scientific-guideline/guideline-similar-biological-medicinal-products-containing-biotechnology-derived-proteins-active_en.pdf.
5. European Medicines Agency. Guideline on Similar Biological Medicinal Products Containing Biotechnology-Derived Proteins as Active Substance: Non-Clinical and Clinical Issues. 18 december 2014. [Accessed on: January 11th, 2019]. Available at: https://www.ema.europa.eu/documents/scientific-guideline/guideline-similar-biological-medicinal-products-containing-biotechnology-derived-proteins-active_en-2.pdf.
6. European Medicines Agency, Heads of Medicines Agencies. Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP): Product- or Population-Specific Considerations II Biological medicinal products. 4 August 2016. [Accessed on: January 11th, 2019]. Available at: https://www.ema.europa.eu/documents/scientific-guideline/guideline-good-pharmacovigilance-practices-gvp-product-population-specific-considerations-ii_en-0.pdf.
7. Ministerio de Salud. Resolución 326/2002. [Accessed on: February 12th, 2019]. Available at: <http://servicios.infoleg.gob.ar/infolegInternet/anexos/70000-74999/74926/norma.htm>
8. A.N.M.A.T. Ministerio de Salud de la Nación. Ley 25649. [Accessed on: February 12th, 2019]. Available at: <http://www.anmat.gov.ar/fna/25649.asp>
9. Swerdlow AJ, Cooke R, Beckers D, Borgström B, et al. Cancer risks in patients treated with growth hormone in childhood: the SAGhE European cohort study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2017;102(5):1661-72.
10. Poidvin A, Touzé E, Ecosse E, Landier F, et al. Growth hormone treatment for childhood short stature and risk of stroke in early adulthood. *Neurology*. 2014; 83(9):780-6.
11. Allen DB. Growth hormone post-marketing surveillance: safety, sales, and the unfinished task ahead. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95(1):52-5.

ANEXO I

Generalidades de los medicamentos biológicos

De acuerdo con las recomendaciones de la *European Medicines Agency* (EMA), http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Leaflet/2017/05/WC500226648.pdf, los siguientes conceptos resumen sus características para el fin de este documento.

Grado de variabilidad inherente al proceso

Los medicamentos biológicos son fabricados por organismos vivos, que son naturalmente variables. Por lo tanto, la sustancia activa en la medicina biológica final puede tener un grado inherente de variabilidad menor ("microheterogeneidad"). Esta debe estar dentro del rango aceptable para garantizar la seguridad y la eficacia constantes. Sin embargo, este grado de variabilidad menor puede estar presente dentro o entre lotes de la misma medicina biológica. Por ello, deben aplicarse siempre controles estrictos para asegurar que, a pesar de esta variabilidad, haya consistencia de lote a lote y que las diferencias no afecten la seguridad o la eficacia.

Para un medicamento terminado, tanto el medicamento biosimilar como el de referencia deben tener la misma posología y vía de administración. Se pueden permitir algunas diferencias si no tienen ningún efecto sobre la seguridad y la eficacia, a saber, diferencias en la formulación del medicamento (por ejemplo, excipientes), presentación (por ejemplo, polvo para reconstituir versus solución lista para inyección) y dispositivo de administración (por ej., *pen*, jeringa, etc.).

Los estudios para demostrar la calidad farmacéutica deben proporcionar datos detallados sobre lo siguiente: a) caracterización estructural y otras propiedades fisicoquímicas; b) pureza (las huellas de residuos del proceso de fabricación deben controlarse y no deben exceder los niveles aceptables); c) actividad biológica; d) excipientes y materiales de partida; e) fortaleza y formulación; f) el control del proceso de fabricación (para garantizar que la sustancia activa y el producto terminado se ajustan a los rangos aceptados para las especificaciones técnicas); g) estabilidad de la sustancia activa y del producto acabado durante la vida útil en condiciones de almacenamiento definidas.

La comparación de lotes antes y después de

un cambio de fabricación debería garantizar la consistencia, de manera que no haya modificaciones en la seguridad o eficacia.

Seguridad

En los últimos 10 años, el sistema de monitoreo de la UE para cuestiones de seguridad no ha identificado ninguna diferencia relevante en la naturaleza, en la gravedad o en la frecuencia de los efectos adversos entre los medicamentos biosimilares y sus medicamentos de referencia.

Los estudios posteriores a la comercialización permiten el monitoreo de los riesgos conocidos y también la detección de reacciones adversas raras que surgen solo cuando un gran número de pacientes han sido tratados durante un período prolongado. Por esta razón, en el momento de la aprobación, los reguladores pueden imponer a la empresa la obligación de llevar a cabo un estudio de seguridad posterior a la autorización.

Inmunogenicidad

En la guía para buenas pautas de farmacovigilancia de productos biológicos, la *EMA* y *Heads of Medicines Agencies* (HMA)⁶ hacen referencia a que, en el caso de los fármacos biológicos, la inmunogenicidad es el punto más importante para tener en cuenta en la farmacovigilancia a corto y a largo plazo. Refieren que, en la mayoría de los casos, no hay problemas relevantes; sin embargo, en ocasiones, la inmunogenicidad podría dar lugar a reacciones serias. La fuente de inmunogenicidad podría estar relacionada con factores vinculados al producto, la célula en la que se produce el fármaco, cambios postransduccionales y en la estructura tridimensional durante el procesamiento; factores relacionados con el tratamiento, la dosis y la vía de administración, y factores relacionados con el paciente, el bagaje genético, las medicaciones concomitantes, la naturaleza de la enfermedad de base y el estado inmunológico. Las consecuencias clínicas de la inmunogenicidad podrían incluir la pérdida parcial o total de la eficacia del producto o la alteración de la farmacocinética por la generación de anticuerpos neutralizantes o de efectos inmunes, como anafilaxia, formación de inmunocomplejos e inducción de reacción cruzada con proteínas endógenas u otros autoanticuerpos.

Mencionan que, si bien se debe realizar una evaluación de inmunogenicidad pre autorización del fármaco, por el hecho de que la muestra de pacientes, usualmente, es pequeña y los efectos graves son poco frecuentes, no se puede evaluar con certeza la posibilidad de efectos a largo plazo. Esto hace necesaria la fármaco-vigilancia a largo plazo poscomercialización de cada producto biológico, sea este de referencia o similar.

Trazabilidad del producto

En la misma guía,⁶ hacen referencia a que los productos biológicos, al igual que cualquier otro medicamento, pueden sufrir variaciones en el proceso de fabricación luego del período de autorización. Esto hace necesario asegurar una continua trazabilidad del producto y de cada lote. Es esencial que diferentes productos con el mismo principio activo se puedan diferenciar, a fin de que nuevos aspectos de seguridad emergentes sean rápidamente detectados y evaluados durante el ciclo de vida del producto y puedan ser referenciados al lugar y al paciente.

ANEXO II

Estudios de intercambiabilidad de biosimilares

Hlavaty T & Letkovsky J. Biosimilars in the therapy of inflammatory bowel diseases. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2014 Jun;26(6):581-7.

El principal beneficio de los biosimilares anti-factor de necrosis tumoral- α (*anti-tumor necrosis factor α* ; *anti-TNF α* , por sus siglas en inglés) sería el costo reducido del tratamiento, que dará como resultado un mejor acceso a la terapia biológica. Sin embargo, aún existen preocupaciones sobre la eficacia y la seguridad de los biosimilares y la intercambiabilidad libre de biosimilares y productos biofarmacéuticos originales. Si bien impresiona que los péptidos biosimilares (epoetinas y los factores de crecimiento), los perfiles de seguridad y de eficacia son comparables, la potencial inmunogenicidad sigue siendo una preocupación.

Ebbers HC, Muenzberg M, Schellekens H. The safety of switching between therapeutic proteins. *Expert Opin Biol Ther*. 2012 Nov;12(11):1473-85.

La EMA ha emitido una declaración de que el cambio de medicamento solo debería ocurrir siguiendo las instrucciones de un profesional de la salud calificado. Muchos países europeos tienen diferentes tipos de políticas para frenar la sustitución automática de biosimilares en el nivel de la farmacia. Estas legislaciones y pautas, principalmente, restringen la sustitución por biosimilares durante un período limitado después de su introducción y están destinadas a aumentar la trazabilidad de posibles eventos adversos a productos específicos. Estas políticas, a veces, se interpretan como signos de que el cambio a los biosimilares podría ser inseguro.

Para comprender la dinámica del cambio de medicamentos en tiempo real y la ocurrencia de eventos de seguridad debido a este, se requieren más estudios sobre la práctica clínica del cambio.

Refieren que, hasta el año 2012, no habían surgido significativas señales de seguridad como resultado de cambiar a productos biofarmacéuticos, incluidos los biosimilares. Sin embargo, para garantizar que los prescriptores estén seguros del perfil de riesgo de los biosimilares, tanto ahora como en el futuro, son necesarios métodos robustos para monitorear la seguridad de los biosimilares posterior a su autorización de comercialización.

(*The Alliance for Safe Biologic Medicines (ASBM). Interchangeability and Physician Notification*. <http://safebiologics.org/resources/in-the-states/>. Accessed: 30 Sept 2016).

La intercambiabilidad es intrínsecamente más difícil de establecer para los biosimilares que para las versiones genéricas de las drogas químicas porque los productos biosimilares nunca pueden ser copias exactas de productos biológicos innovadores.

Kurki P, Van Aerts L, Wolff-Holz E, Giezen T, Skibeli V, Weise M. Interchangeability of Biosimilars: A European Perspective. *Bio Drugs*. 2017 Apr;31(2):83-91

En los últimos 10 años, la experiencia con biosimilares ha demostrado que incluso complejos, como las proteínas derivadas de la biotecnología, se pueden copiar con éxito. Esto ha desencadenado una discusión intensiva sobre la intercambiabilidad de un biosimilar con su producto de referencia, con la principal preocupación en la inmunogenicidad. Concluyen que cambiar entre versiones comparables de la misma sustancia activa aprobada de acuerdo con la legislación de la UE no se espera que desencadene o aumente la inmunogenicidad. De acuerdo con el conocimiento actual, es poco probable y muy difícil para corroborar que dos productos comparables tengan diferente seguridad o eficacia en pacientes individuales cuando se produce un cambio en la medicación.

Romer T, Zabransky M, Walczak M, Szalecki M, Balser S. Effect of Switching Recombinant Human Growth Hormone: Comparative Analysis of Phase 3 Clinical Data. *Biol Ther*. 2011;1(1):005.

El cambio de Genotropin a Omnitrope líquida no tiene un impacto negativo en la eficacia, en la seguridad y en la inmunogenicidad. No hubo diferencias significativas en la evolución del crecimiento ni en las concentraciones de factor de crecimiento similar a la insulina tipo 1 (*insulin-like growth factor-1*; *IGF-1*, por sus siglas en inglés) y la proteína transportadora 3 del factor de crecimiento similar a la insulina (*insulin-like growth factor-binding protein-3*; *IGFBP-3*, por sus siglas en inglés) en los niños tratados en forma continua con Omnitrope. El liofilizado y las

preparaciones líquidas de Omnitrope fueron bien toleradas, y el cambio de medicamento no afectó en forma adversa la seguridad. Por lo tanto, las preparaciones Omnitrope y Genotropin son comparables. El cambio parece ser seguro (55 pacientes y 18 meses de seguimiento). El presente estudio incluye personal de Sandoz.

Rashid N, Saenger P, Wu YL, Woehling H, Frankel M, Lifshitz F, Muenzberg M, Rapaport R. Switching to Omnitrope® from Other Recombinant Human Growth Hormone Therapies: A Retrospective Study in an Integrated Healthcare System. *Biologics in Therapy*. 2014;4(1-2):27-39.

Este estudio utilizó datos retrospectivos del mundo real para examinar el impacto del cambio de una hormona de crecimiento recombinante humana (*recombinant human growth hormone; rhGH*, por sus siglas en inglés) no Omnitrope a Omnitrope. El estudio demostró que los pacientes continuaron creciendo sin alteración en sus trayectorias de crecimiento y, por lo tanto, pudieron pasar de una *rhGH* que no fuera de Omnitrope a Omnitrope sin ningún impacto negativo en su crecimiento. Nuestros hallazgos deberían ser un recurso útil para los médicos que enfrentaran la posibilidad de cambiar de terapia con *rhGH*. El presente trabajo no emite ningún comentario sobre seguridad.

Flodmark CE, Lilja K, Woehling H, Ja"rvholm K. Switching From Originator to biosimilar Human Growth Hormone Using Dialogue Teamwork: Single-Center Experience From Sweden. *Biol Ther*. 2013;3:35-43.

La disponibilidad de medicamentos biosimilares tiene beneficios que pueden ser importantes para el cuidado de la salud de proveedores y pacientes en términos de reducción de los costos de las drogas y, posiblemente, del incremento del acceso de pacientes a los tratamientos.

En junio de 2009, por motivos económicos, se implementó un nuevo plan de tratamiento para los niños bajo tratamiento con *rhGH*. Esto implicó cambiar a los pacientes el tratamiento existente con *rhGH* original al biosimilar (Omnitrope), utilizando un enfoque de trabajo de equipo de diálogo cuyo componente principal era la educación interprofesional. La viabilidad de usar este enfoque para implementar el cambio a un

biosimilar fue evaluada, así como el impacto del cambio en la eficacia del tratamiento y el costo de la terapia. Duración del cambio: 12-18 meses.

Para implementar la estrategia, se ofreció a los pacientes y a sus padres lo siguiente:

- Una carta del jefe del Departamento de Pediatría en la que se explicaba la razón económica para el cambio.
- La oportunidad de discutir sobre aspectos del cambio con el médico responsable del cuidado del paciente.
- En caso de la no aceptación, se ofrecía un diálogo adicional con el jefe del Departamento.
- Información sobre la *rhGH* biosimilar (somatrofina) por las autoridades regulatorias.
- Una visita a una enfermera especializada en Endocrinología para recibir instrucciones sobre cómo actuaba el aplicador (por ejemplo, usar el nuevo dispositivo) y para hacer cualquier pregunta sobre el cambio.
- El número de teléfono del especialista o enfermera de Endocrinología para contactarse en busca de consejo.

Conclusiones. El trabajo de equipo en diálogos se puede utilizar para lograr cambiar pacientes de una *rhGH* original a biosimilares, sin efectos negativos en el crecimiento de los pacientes ni eventos adversos (EA) graves inesperados. Esta estrategia está asociada con ahorros de costos significativos.

Comentario. Los autores refieren que, sobre la base de este estudio, se formula la hipótesis de que hay cuatro elementos críticos para el éxito de ese enfoque, que lleva a un cambio en las interacciones entre los profesionales de la salud: (1) proporcionar a los pacientes información clara sobre los motivos del cambio; (2) permitir a los pacientes/cuidadores individualmente suficientes oportunidades para discutir el cambio con los diferentes profesionales de la salud involucrados; (3) un enfoque de equipo conjunto que evite mensajes mixtos de los diferentes servicios de salud profesionales involucrados; (4) proporcionar pacientes con la tranquilidad del apoyo personal a lo largo del cambio.

“Los autores refieren que cambiar por un diferente producto de *rhGH* también implica el uso de un nuevo dispositivo de inyección. En consecuencia, los pacientes deben aprenderlo y acostumbrarse a una inyección de diferente técnica”.

El presente trabajo está subsidiado por Sandoz.

Editorial sobre el trabajo de Flodmark y col. Mats Ekelund • Christopher Bidad • Roy Gomez. To the Editor; A Commentary on “Switching From Originator to Biosimilar Human Growth Hormone Using a Dialogue Teamwork: Single-Center Experience From Sweden”. *Biol Ther.*2014;4:69-71.

El trabajo tiene muchas limitaciones metodológicas y de interpretación que, junto con la falta de una nota de precaución sobre el peligro de la sobreinterpretación del resultado de este estudio no intervencionista, plantea preguntas sobre la validez del estudio y sus conclusiones.

(*Advertencias:* dos de los tres autores de esta editorial son empleados de Pfizer).

Impacto clínico-epidemiológico del virus sincicial respiratorio e identificación de factores de riesgo de enfermedad grave en niños hospitalizados por infección respiratoria aguda

Clinical and epidemiological impact of respiratory syncytial virus and identification of risk factors for severe disease in children hospitalized due to acute respiratory tract infection

Dr. Fausto M. Ferolla^a, Dra. Judith Soffe^a, Dra. Alicia Mistchenko^b,
Dra. María M. Contrini^a y Dr. Eduardo L. López^a

RESUMEN

Introducción: La infección respiratoria aguda grave (IRA) es una causa muy frecuente de internación en pediatría; el virus sincicial respiratorio (VSR) es el principal agente etiológico. Definir en forma precisa la carga de enfermedad que compromete la vida (ECV) por este virus y los factores de riesgo es un desafío. **Objetivos:** Conocer el impacto del VSR en internados por IRA y describir factores de riesgo de ECV.

Materiales y métodos: Estudio prospectivo en niños < 2 años internados por IRA durante 2012-2013 en el Hospital de Niños "R. Gutiérrez". Se definió ECV el requerimiento de ventilación no invasiva y/o asistencia respiratoria mecánica.

Resultados: 622 niños estudiados, 372 VSR (+) (el 59,8 %). Tasa de hospitalización anual por VSR en < 1 año: 956 (IC 95 %: 858-1062)/10 000 internaciones. El VSR causó 56/78 (el 71,8 %) casos de ECV; 42 (el 75 %) eran previamente sanos; 32 (el 76,2 %) tenían < 6 meses de edad. En el análisis multivariado, el VSR fue un factor de riesgo de ECV (odds ratio ajustado [ORa] 2,04; IC 95 %: 1,15-3,63; p = 0,014). Se identificó un efecto diferencial según género en pacientes VSR (+): el hacinamiento fue un factor de riesgo de ECV en varones (ORa 2,36; IC 95 %: 1,07-5,21; p = 0,033); la lactancia materna protegió significativamente a las niñas (ORa 0,342; IC 95 %: 0,13-0,91; p = 0,032).

Conclusiones: El VSR causó más de la mitad de los casos de IRA y afectó, en su mayoría, a pacientes < 1 año previamente sanos. Los varones en condiciones de hacinamiento y las niñas que no recibieron leche materna constituyeron el grupo con mayor riesgo de ECV.

Palabras clave: virus sincicial respiratorio, bronquiolitis, epidemiología, carga global de enfermedad, factores de riesgo.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2019.216>

Texto completo en inglés:

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2019.eng.216>

Cómo citar: Ferolla FM, Soffe J, Mistchenko A, Contrini MM, López EL. Impacto clínico-epidemiológico del virus sincicial respiratorio e identificación de factores de riesgo de enfermedad grave en niños hospitalizados por infección respiratoria aguda. *Arch Argent Pediatr* 2019;117(4):216-223.

INTRODUCCIÓN

Las infecciones respiratorias agudas (IRA) son el motivo más frecuente de consulta e internación durante los meses de invierno.¹⁻³ En Argentina, se ubican como la tercera causa de mortalidad en los niños de 0 a 5 años de edad.⁴⁻⁸

El agente etiológico más frecuente de IRA grave es el virus sincicial respiratorio (VSR).^{1-3,6,7} En los países industrializados, la tasa de hospitalización en los niños infectados con este virus es de, aproximadamente, el 1 %, pero la mayoría de los cuadros graves (que incluye el 99 % de los casos fatales) ocurre en los países subdesarrollados.^{1,2,5-8} Las tasas de mortalidad reportadas en distintas partes del mundo varían ampliamente.^{1,8-10}

Numerosos factores de riesgo de internación en los niños con IRA han sido descritos.¹¹⁻¹⁶ Sin embargo, es escasa la evidencia disponible sobre variables asociadas al desarrollo de una enfermedad que compromete la vida (ECV)⁶ en niños infectados con VSR. Si bien diferentes estrategias están actualmente en estudio, no se cuenta con un tratamiento efectivo

- Hospital de Niños "Dr. Ricardo Gutiérrez", Departamento de Medicina, Programa de Infectología Pediátrica, Universidad de Buenos Aires.
- Hospital de Niños "Dr. Ricardo Gutiérrez", Laboratorio de Virología.

Correspondencia:
Dr. Fausto M. Ferolla:
fmferolla@fmed.uba.ar

Financiamiento:
El estudio fue financiado por una beca de investigación del Gobierno de la Ciudad de Buenos Aires otorgada a la Dra. Judith Soffe y por fondos aportados por la Fundación Argentina de Infectología Pediátrica.

Conflicto de intereses:
Ninguno que declarar.

Recibido: 3-5-2018
Aceptado: 24-1-2019

frente al virus y el manejo continúa siendo de soporte.¹⁷⁻¹⁹

El objetivo de esta investigación fue caracterizar las infecciones por VSR y compararlas con el resto de las internaciones por IRA; estimar la tasa de hospitalización, la carga de ECV y la mortalidad por VSR, e identificar los factores de riesgo de ECV por VSR.

MATERIALES Y MÉTODOS

Estudio de vigilancia epidemiológica prospectiva de hospitalización, evolución clínica y mortalidad por infección por VSR en los niños menores de dos años de edad asistidos en el Hospital de Niños "Dr. Ricardo Gutiérrez" de Buenos Aires durante los años 2012 y 2013.

A fin de establecer la carga de enfermedad por VSR, se incorporaron al estudio todos los pacientes menores de 2 años de edad internados con diagnóstico, al momento del ingreso, de IRA grave. Este cuadro fue definido por el desarrollo repentino de tos, taquipnea, sibilancias, tiraje y/o rales, con o sin fiebre, con saturación de oxígeno menor del 93 % al respirar aire ambiental, o la presencia de estos síntomas en los niños menores de un mes independientemente del nivel de saturación.⁸

No se incluyeron aquellos pacientes con síntomas respiratorios de más de 10 días de evolución previa a su internación ni los neonatos que no hubieran sido nunca externados.

Se obtuvieron aspirados nasales dentro de las 24 horas del ingreso de todos los niños incorporados al estudio, como parte de los procedimientos habituales realizados a los internados con esta patología (estándar de cuidado). Estos fueron testeados para obtener el diagnóstico viral por el método de inmunofluorescencia directa (IF).^{6,7}

Se obtuvieron datos demográficos, epidemiológicos, clínicos y de laboratorio desde el ingreso y durante la hospitalización usando una ficha específicamente diseñada para tal fin, que incluía los factores de riesgo de internación reportados en la bibliografía:^{6,11-16} edad, sexo, tabaquismo en el hogar, hacinamiento (más de 3 personas en la misma habitación), edad de la persona a cargo, diagnóstico de asma y/o atopía en los progenitores, desnutrición, anemia, ausencia de lactancia materna, prematurez (edad gestacional menor de 37 semanas), presencia de patología de base. La desnutrición fue definida de acuerdo con el porcentaje de peso para la edad según los percentilos de la Organización Mundial

de la Salud (OMS)²⁰ y se diagnosticó anemia con niveles de hemoglobina por debajo de -2 desvíos estándar del valor normal para la edad.²¹ Se definió como ECV la necesidad de cuidados intensivos, con requerimiento de asistencia respiratoria mecánica (ARM) y/o ventilación no invasiva (VNI). Las pautas de manejo habitual de los pacientes no fueron modificadas para la realización de esta investigación.

Este estudio fue aprobado por el Comité de Ética en Investigación de la Institución y por el Consejo de Investigaciones en Salud del Ministerio de Salud de la Ciudad de Buenos Aires. Se obtuvo el consentimiento informado de los padres o tutores previo a la incorporación de los pacientes. Al tratarse de un estudio no experimental ni intervencionista, todos los padres consintieron su participación.

Análisis estadístico

Se compararon las características de los niños con IRA secundaria a VSR con las de aquellos infectados con otros agentes etiológicos utilizando el test de chi cuadrado y el test *t* de Student, según correspondiera. Se construyeron modelos multivariados de regresión logística para evaluar los factores de riesgo de ECV tanto en pacientes con IRA en general como en aquellos infectados con VSR. Las variables consideradas de importancia a priori fueron incluidas en estos modelos si el valor de *p* en el análisis univariado fue menor de 0,20 o igual. Su calibración (confiabilidad) fue probada mediante el test de Hosmer-Lemeshow, al igual que su capacidad de discriminación, mediante el análisis del área bajo la curva. Se consideraron significativos los valores de *p* menores de 0,05. Para el análisis, se utilizó el paquete estadístico Stata, versión 11.2 SE (StataCorp LP, College Station, TX).

RESULTADOS

Seiscientos veintidós niños se internaron con diagnóstico de IRA y fueron incorporados a la investigación, 144 (el 23,2 %) eran procedentes de la Ciudad de Buenos Aires y 478 (el 76,8 %), del conurbano bonaerense. Fueron atendidos previamente por el cuadro que motivó la internación 479 pacientes (el 77 %); 210 (el 43,8 %) habían consultado en 2 o más oportunidades a una guardia o a un centro de salud. En 372 (el 59,8 %), se diagnosticó VSR [VSR (+)]; de estos, 292 (el 78,5 %) eran previamente sanos.

Las características de la población en estudio se detallan en la *Tabla 1*, según la positividad para VSR.

Con respecto a la edad de los pacientes VSR (+), 204 (el 54,8 %) eran menores de 6 meses, 315 (el 84,7 %), menores de 1 año (Figura 1). La tasa de hospitalización anual por VSR en menores de 1 año de edad fue de 956 (intervalo de confianza del 95 % [IC 95 %]: 858-1062) cada 10 000 internaciones.

Las manifestaciones clínicas y de laboratorio al momento del ingreso hospitalario se describen en la Tabla 2 y se comparan con aquellas presentadas por los pacientes VSR (-).

El recuento de leucocitos al ingresar no permitió diferenciar a los pacientes VSR (+)

de aquellos VSR (-) (Tabla 2). Se les realizaron hemocultivos a 296 niños con IRA, que resultaron positivos en 2 de ellos (el 0,7 %): *Streptococcus pneumoniae* en un lactante de 6 meses y *Haemophilus influenzae* en un lactante de 8 meses, ambos VSR (+), con neumonía confirmada, quienes evolucionaron a una ECV. El recuento de leucocitos al ingresar no permitió predecir bacteriemia en estos pacientes (media: $7300 \pm 2828/\text{mm}^3$, $p = 0,17$).

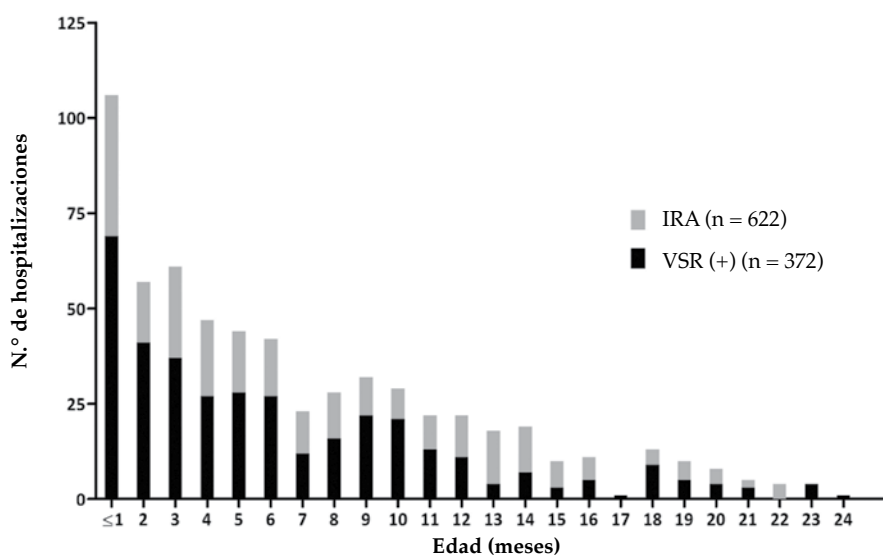
Se les indicaron antibióticos a 262 niños VSR (+) (el 70,4 %); 212 (el 80,9 %), sin imágenes radiológicas compatibles con neumonía

TABLA 1. Características de la población (n = 622)

Característica	VSR (+) (n = 372)	VSR (-) (n = 250)	Valor de p
Edad en meses, m (RIC)	5 (2-9)	6 (3-12)	< 0,01
Lactancia materna, n (%)	199 (53,9)	164 (66,1)	< 0,01
Sexo masculino, n (%)	203 (54,6)	154 (61,6)	0,11
Hacinamiento, n (%)	104 (28,5)	83 (34,7)	0,10
Fumadores en el hogar, n (%)	175 (47,3)	105 (42,0)	0,20
Padres asmáticos, n (%)	146 (39,6)	105 (42,0)	0,47
Desnutrición, n (%)	12 (3,2)	7 (2,8)	0,78
Prematurez, n (%) (a)	41 (11,1)	19 (7,6)	0,15
DBP, n (%) (b)	5 (1,4)	2 (0,8)	0,54
Enfermedad de base, n (%) (c)	65 (18,2)	68 (28,6)	< 0,01
Sibilante recurrente, n (%) (d)	46 (12,9)	48 (20,2)	< 0,01

VSR: virus sincial respiratorio; m: mediana; RIC: rango intercuartilo. (a) Prematurez: edad gestacional menor de 37 semanas. (b) DBP: displasia broncopulmonar. (c) Enfermedad de base: inmunodeficiencia congénita o adquirida, cardiopatía congénita, trastorno hematológico, parálisis cerebral, síndrome genético. (d) Sibilante recurrente: antecedente de 3 o más episodios de sibilancias.

FIGURA 1. Edad de los pacientes internados por infección respiratoria aguda y diagnóstico de virus sincial respiratorio



IRA: infección respiratoria aguda; VSR: virus sincial respiratorio.

bacteriana, los recibieron durante una mediana de 6 días (rango intercuartílico –RIC–: 3-10). Los más utilizados fueron cefalosporinas de 3.^a generación (n = 193, el 73,7 %), claritromicina (n = 70, el 26,7 %) y ampicilina (n = 59, el 22,5 %). Se medicaron con corticoides 202 pacientes VSR (+) (el 54,3 %).

Cincuenta y seis de los 78 casos de IRA que desarrollaron una ECV (el 71,8 %) fueron por VSR. La posibilidad de desarrollar una ECV fue significativamente mayor en los pacientes con

VSR: el 15,1 % vs. el 8,8 % en aquellos VSR (-), p = 0,02. El análisis multivariado mostró que la infección por este virus y el hacinamiento fueron factores de riesgo de desarrollar ECV en los pacientes internados por IRA (odds ratio ajustado [ORa] 2,045; IC 95 %: 1,15-3,63; p = 0,014; y ORa 2,812; IC 95 %: 1,68-4,70; p < 0,001, respectivamente).

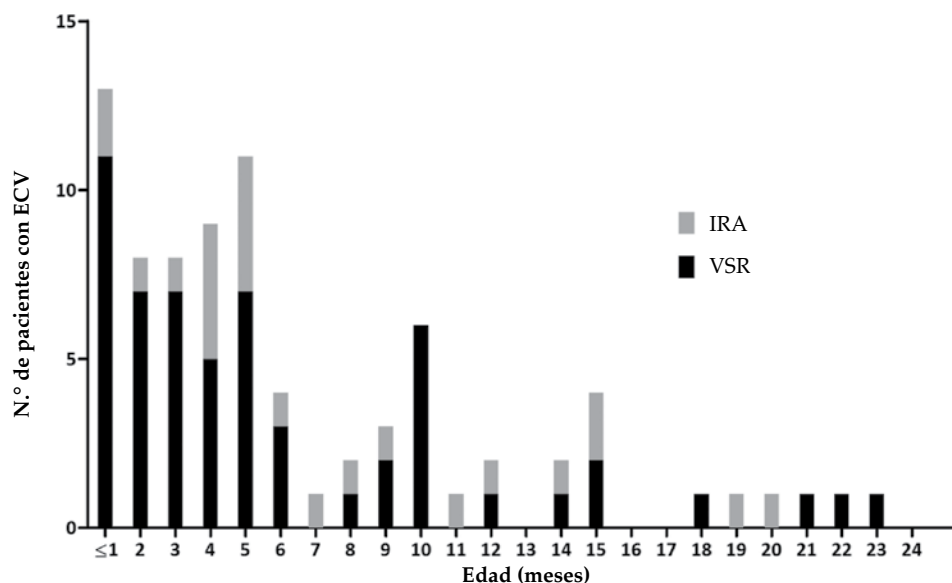
Tuvieron ECV por VSR 18 de 110 lactantes menores de 3 meses (el 16,3 %), 22 de 119 niños de entre 3 y 6 meses (el 18,5 %) y 16 de 141 mayores

TABLA 2. Manifestaciones clínicas y de laboratorio al momento del ingreso, según la positividad para el virus sincicial respiratorio (n = 622)

	VSR (+) (n = 372)	VSR (-) (n = 250)	Valor de p
Variables clínicas			
Días de evolución previos al ingreso, m (RIC)	3,5 (2-5)	4 (2-6)	0,26
Sibilancias, n (%)	239 (64,2)	163 (65,2)	0,80
Pausas respiratorias/apneas, n (%)	22 (5,9)	20 (8,0)	0,31
Síndrome coqueluchoide, n (%)	4 (1,1)	3 (1,2)	0,88
Fiebre, n (%)	254 (68,3)	162 (64,8)	0,37
Vómitos, n (%)	92 (24,7)	82 (32,8)	0,03
Diarrea, n (%)	45 (12,1)	33 (13,2)	0,68
Neumonía, n (%)	50 (13,4)	24 (9,6)	0,15
Variables de laboratorio			
Recuento de leucocitos (/mm ³), (n) media ± DE	(n = 256) 12597 ± 5658	(n = 146) 13142 ± 5711	0,36
Anemia, n (%)	135/251 (53,8)	68/143 (47,5)	0,23
Hemocultivos positivos, n (%)	2/187 (1,1)	0/109	-

VSR: virus sincicial respiratorio; m: mediana; RIC: rango intercuartilo; DE: desvío estándar; neumonía: diagnosticada por evolución clínica e imagen radiológica de condensación y/o broncograma aéreo.

FIGURA 2. Pacientes internados por infección respiratoria aguda que desarrollaron enfermedad con compromiso de vida, según la edad y la positividad para el virus sincicial respiratorio



ECV: enfermedad que compromete la vida; IRA: infección respiratoria aguda; VSR: virus sincicial respiratorio.

de 6 meses (el 11,3 %) (Figura 2). Cuarenta y dos pacientes con ECV por VSR (el 75 %) eran previamente sanos; de estos, 32 (el 76,2 %) tenían menos de 6 meses de edad. La tasa de hospitalización anual por ECV secundaria a VSR fue de 170 (IC 95 %: 129-220) cada 10 000 lactantes internados menores de 1 año.

Cincuenta y cuatro lactantes VSR (+) que desarrollaron ECV (el 96,4 %) presentaron complicaciones (Tabla 3).

En los pacientes VSR (+), la mediana de días de requerimiento de oxígeno fue de 5 (RIC: 3-7), que aumentó a 10 (RIC: 5-16) en quienes presentaron ECV, $p < 0,001$. La mediana de días de internación fue de 5 (RIC: 6-9), significativamente mayor en quienes presentaron ECV: 27 (RIC: 18- 46,5), $p < 0,001$.

Tres pacientes de los 6 fallecidos durante el período de estudio estaban infectados por VSR, todos eran menores de 1 año, 2 de ellos menores de 4 meses y con patología de base (displasia broncopulmonar, cardiopatía). La tasa de mortalidad anual por VSR fue de 91 (IC 95 %: 19-266) por cada 10 000 lactantes menores de 1 año internados por este virus.

En pacientes VSR (+), tanto el vivir en condiciones de hacinamiento como la lactancia materna ejercieron un efecto diferencial en la evolución de la enfermedad de acuerdo con el género del paciente. Específicamente, el hacinamiento se asoció de modo significativo con el desarrollo de ECV en los varones internados con VSR (ORa 2,36; IC 95 %: 1,07-5,21; $p = 0,03$); ninguna otra variable estudiada se asoció a un efecto mórbido similar (Tabla 4). A su vez, la lactancia materna cumplió un rol protector significativo en las niñas (ORa 0,342; IC 95 %: 0,13-0,91; $p = 0,03$) (Tabla 4).

DISCUSIÓN

Los resultados de esta investigación confirman el rol crítico y preponderante del VSR como agente etiológico de IRA grave en los niños pequeños. Las características de la población incluida en el estudio confieren a los resultados una buena representatividad, incluso, en otras regiones del mundo.²²

Este trabajo, en línea con las estimaciones de un metaanálisis publicado por Nair y col.¹ y un estudio multicéntrico realizado en el área metropolitana de Buenos Aires,⁶ muestra que la carga de enfermedad por VSR es considerable. Este virus causó más de la mitad de los cuadros de IRA que requirieron internación en menores de 2 años; la mayoría de los niños eran previamente sanos. Se definió como resultado primario la necesidad de cuidados intensivos, con requerimiento de ARM y/o VNI, que se consideró un dato más evaluable y con menos variabilidad que la saturimetría, a diferencia de otros estudios multicéntricos que utilizaron el nivel de saturación de oxígeno al momento del ingreso, por la falta de Terapia Intensiva y acceso limitado a los respiradores en algunos de sus centros participantes.⁶

En comparación con el resto de los internados por IRA, la edad de los niños VSR (+) fue significativamente menor, al igual que la menor prevalencia de condiciones mórbidas asociadas o el antecedente de sibilancias recurrentes. Más de la mitad de los pacientes internados por IRA tenía ≤ 6 meses de edad (el 57,5 %); la mayoría eran menores de 1 año (el 79,1 %; el 84,7 % del total de las admisiones por VSR). No hubo diferencias en el género de los niños internados por IRA, tanto en VSR (+) como en aquellos VSR (-), tampoco entre quienes desarrollaron una ECV. Se ha

Tabla 3. Complicaciones en los pacientes que presentaron enfermedad con compromiso de vida, según la positividad para el virus sincicial respiratorio ($n = 78$)

Complicaciones, n (%)	VSR (+) (n = 54)	VSR (-) (n = 22)	Valor de p
Infección asociada al cuidado de la salud	22 (39,3)	13 (59,1)	0,12
Neumonía asociada a respirador	18 (33,3)	9 (40,9)	0,50
Infección urinaria	11 (20,4)	8 (36,4)	0,13
Gastroenteritis	1 (1,8)	4 (18,2)	0,03
Atelectasia	11 (20,4)	3 (13,6)	0,54
Trombosis venosa profunda	8 (14,8)	4 (18,2)	0,90
Neumotórax	3 (5,6)	5 (22,7)	0,03

VSR: virus sincicial respiratorio.

detectado, en los pacientes internados por IRA, una prevalencia considerable de anemia, como así también un preocupante porcentaje de niños que no recibieron leche materna, significativamente más elevado en los hospitalizados por VSR.

Las IRA graves por VSR parecen ser más frecuentes en los países en desarrollo que en las naciones industrializadas.^{1,6,8,9} En un estudio prospectivo de vigilancia de hospitalizaciones por VSR en lactantes de EE. UU., no se observaron muertes asociadas a este virus,²³ mientras que 3

de 372 niños infectados con VSR fallecieron en nuestro Hospital durante el período de estudio. En el estudio multicéntrico argentino citado,⁶ la mortalidad anual por VSR en menores de 1 año internados fue de 3 (IC 95 %: 1-6) cada 10 000 lactantes de esa edad pertenecientes a la región estudiada. Para ejemplificar la magnitud del impacto del VSR, esta tasa cuadruplicó lo reportado para el virus de la influenza A H1N1 en el año de la pandemia en esta población.⁶ El mismo grupo observó una tasa de mortalidad

TABLA 4. Factores de riesgo para desarrollar enfermedad que compromete la vida en pacientes internados por virus sincicial respiratorio

Factores de riesgo para desarrollar enfermedad que compromete la vida en niñas internadas por virus sincicial respiratorio (n = 169)

	ECV	SIN ECV	Análisis univariado			Análisis multivariado		
			OR	IC 95 %	p	OR	IC 95 %	p
VARIABLES SOCIOECONÓMICAS								
Hacinamiento (n,%)	9 (40,9)	37 (25,7)	2,002	0,79-5,07	0,143	1,968	0,74-5,20	0,173
Tabaquismo en el hogar (n,%)	10 (45,4)	73 (50,0)	0,833	0,34-2,05	0,691	-		
Edad de la persona a cargo, años (media, DE)	25,4 (6,4)	25,9 (7,4)	0,990	0,93-1,06	0,765	-		
VARIABLES HEREDITARIAS								
Asma en el padre/la madre (n,%)	6 (27,3)	56 (38,1)	0,609	0,22-1,65	0,329	-		
Atopía en el padre/la madre (n,%)	6 (27,3)	30 (20,5)	1,450	0,52-4,02	0,475	-		
VARIABLES DEL NIÑO								
Desnutrición (n,%)	3 (13,6)	4 (2,7)	5,645	3,48-7,32	0,031	3,872	0,74-20,3	0,109
Lactancia materna (n,%)	7 (31,8)	86 (59,3)	0,320	0,12-0,83	0,020	0,342	0,13-0,91	0,032
Edad, meses (media, DE)	7,6 (6,4)	7,0 (5,7)	1,016	0,94-1,09	0,680	1,017	0,94-1,10	0,670
Prematurez (n,%)	2 (9,1)	17 (11,6)	1,032	0,95-1,11	0,434	-		
Patología de base (n,%)	5 (22,7)	18 (12,2)	0,759	0,16-3,54	0,725	-		
Displasia broncopulmonar (n,%)	1 (4,8)	3 (2,1)	2,300	0,23-23,2	0,480	-		

ECV: enfermedad que compromete la vida; OR: odds ratio; IC: intervalo de confianza; DE: desvío estándar.

Factores de riesgo para desarrollar enfermedad que compromete la vida en varones internados por virus sincicial respiratorio (n = 203)

	ECV	SIN ECV	Análisis univariado			Análisis multivariado		
			OR	IC 95 %	p	OR	IC 95 %	p
VARIABLES SOCIOECONÓMICAS								
Hacinamiento (n,%)	16 (48,5)	42 (25,3)	2,779	1,29-5,98	< ,001	2,362	1,07-5,21	0,033
Tabaquismo en el hogar (n,%)	20 (60,6)	72 (42,6)	2,072	0,98-4,44	0,061	2,001	0,40-4,43	0,087
Edad de la persona a cargo, años (media, DE)	26,8 (6,4)	25,7 (6,9)	1,022	0,98-1,08	0,437	-		
VARIABLES HEREDITARIAS								
Asma en el padre/la madre (n,%)	15 (44,1)	69 (40,8)	1,144	0,54-2,40	0,722	-		
Atopía en el padre/la madre (n,%)	7(21,9)	47 (27,8)	0,727	0,29-1,79	0,489	-		
VARIABLES DEL NIÑO								
Desnutrición (n,%)	0	5 (3,0)	-			-		
Lactancia materna (n,%)	14 (42,4)	92 (54,4)	0,617	0,29-1,31	0,209	0,660	0,30-1,45	0,301
Edad, meses (media, DE)	4,7 (4,0)	6,1 (5,1)	0,932	0,85-1,02	0,120	1,017	0,94-1,10	0,670
Prematurez (n,%)	3 (9,1)	19 (11,2)	0,789	0,22-2,84	0,717	0,943	0,86-1,03	0,186
Patología de base (n,%)	9 (26,5)	33 (19,5)	1,484	0,63-3,48	0,364	-		
Displasia broncopulmonar (n,%)	1 (3,0)	0	-			-		

ECV: enfermedad que compromete la vida; OR: odds ratio; IC: intervalo de confianza; DE: desvío estándar.

anual atribuible al VSR de 9,4 cada 10 000 nacidos vivos (IC 95 %: 5,5-13,3), que constituyó la primera causa de mortalidad fuera del período posneonatal.⁸

No se identificaron características clínicas ni de laboratorio que permitieran diferenciar a los niños VSR (+) del resto. Si bien la infección bacteriana secundaria en los pacientes con VSR ha sido descrita²⁴ y también observada en nuestra investigación, resulta llamativo el elevado número de pacientes infectados con este virus que recibieron antibioticoterapia prolongada sin indicios concluyentes de neumonía consolidante. Varios estudios clínicos demostraron la inutilidad del uso de macrólidos y corticoides en los lactantes con bronquiolitis.^{19,25}

La mayoría de los niños internados por IRA que desarrollaron ECV eran previamente sanos y estaban infectados por VSR.

En un análisis multivariado que incluyó los factores de riesgo de internación tradicionales,⁶ dos variables influyeron significativamente en el riesgo de desarrollar una ECV por VSR: el vivir en condiciones de hacinamiento y la falta de lactancia materna. La influencia de un medioambiente con una alta carga bacteriana en la gravedad de las infecciones por VSR ya ha sido reportada.^{6,26} El hacinamiento estaría vinculado a una mayor exposición a lipopolisacárido bacteriano. Hasta la fecha, no se encontraron estudios que hayan descrito esta condición como un factor de riesgo significativo para desarrollar ECV, específicamente, en los lactantes varones hospitalizados por VSR. Los fenómenos que llevan a esta asociación diferencial según el género requieren mayores estudios. A su vez, el rol protector de la lactancia materna resultó particularmente significativo en las niñas, lo cual coincidió con lo evidenciado en otros estudios.²⁷

La presente investigación posee ciertas limitaciones. Las infecciones por VSR tienen un pico cada 4 o 5 años,⁶ y un período de estudio que incluyera más inviernos podría detectar una mayor o menor carga de enfermedad. De todas maneras, las tasas reportadas no difieren mucho de aquellas descritas desde 2008^{6,28} y, por lo tanto, nuestros datos, probablemente, reflejen el típico impacto de las IRA asociadas a VSR en nuestro medio. Es un estudio basado en niños internados en un solo centro; las diferencias regionales en exposiciones medioambientales, variaciones genéticas o hábitos culturales podrían influenciar en los resultados. Finalmente, el impacto de las variables estudiadas en el riesgo de internación no

ha podido ser analizado por el diseño del estudio.

Las estrategias de salud pública dirigidas a modificar los factores de riesgo descritos y otras variables que pudieran identificarse en un futuro deberían ser exploradas con el objeto de disminuir el impacto de las IRA que comprometen la vida. A su vez, el conocimiento de los factores vinculados a la extrema gravedad podría contribuir a dirigir medidas preventivas en forma individualizada y a decidir la internación precoz y oportuna de aquellos pacientes con mayor riesgo.

CONCLUSIONES

El VSR fue el agente etiológico más frecuente de las IRA graves: causó más de la mitad del total de casos y afectó, en su mayoría, a pacientes menores de 1 año previamente sanos. Los varones que vivían en condiciones de hacinamiento y las niñas que no recibían leche materna constituyeron el grupo con mayor riesgo de ECV. ■

REFERENCIAS

1. Nair H, Nokes DJ, Gessner BD, Dherani M, et al. Global burden of acute lower respiratory infections due to respiratory syncytial virus in young children: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2010;375(9725):1545-55.
2. Moisi JC, Nokes DJ, Gatakaa H, Williams TN, et al. Sensitivity of hospital-based surveillance for severe disease: a geographic information system analysis of access to care in Kilifi district, Kenya. *Bull World Health Organ*. 2011;89(2):102-11.
3. Carroll KN, Gebretsadik T, Griffin MR, Wu P, et al. Increasing burden and risk factors for bronchiolitis-related medical visits in infants enrolled in a state health care insurance plan. *Pediatrics*. 2008;122(1):58-64.
4. Ministerio de Salud de la Nación Argentina. Abordaje integral de las infecciones respiratorias agudas. Guía para el equipo de salud. 2.a ed. 2011. [Consulta: 1 de febrero de 2019]. Disponible en: <http://www.msal.gov.ar/images/stories/bes/graficos/000000263cnt-guia-integral-infecciones-resp-agudas.pdf>.
5. Bossio JC. Mortalidad por neumonía en la niñez. ¿Qué está pasando? *Arch Argent Pediatr*. 2006;104(2):102-5.
6. Ferolla FM, Hijano DR, Acosta PL, Rodríguez A, et al. Macronutrients during pregnancy and life-threatening respiratory syncytial virus infections in children. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;187(9):983-90.
7. Lucion MF, Juárez M del V, Viegas M, Castellano V, et al. Virus respiratorio sincicial: patrón clínico epidemiológico en niños internados en un hospital pediátrico durante los años 2000-2013. *Arch Argent Pediatr*. 2014;112(5):397-404.
8. Geoghegan S, Erviti A, Caballero MT, Vallone F, et al. Mortality due to respiratory syncytial virus: burden and risk factors. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017;195(1):96-103.
9. Lozano R, Naghavi M, Foreman K, Lim S, et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*. 2012;380(9859):2095-128.
10. Weinberg GA, Erdman DD, Edwards KM, Hall CB, et al. Superiority of reverse transcription polymerase chain reaction to conventional viral culture in the diagnosis of acute respiratory tract infections in children. *J Infect Dis*.

- 2004;189(4):706-10.
11. Simoes EA. Environmental and demographic risk factors for respiratory syncytial virus lower respiratory tract disease. *J Pediatr*. 2003;143(5 Suppl):S118-26.
 12. Kristensen K, Hjuler T, Ravn H, Simões EA, Stensballe LG. Chronic diseases, chromosomal abnormalities, and congenital malformations as risk factors for respiratory syncytial virus hospitalization: a population based cohort study. *Clin Infect Dis*. 2012;54(6):810-7.
 13. Carroll KN, Gebretsadik T, Griffin MR, Dupont WD, et al. Maternal asthma and maternal smoking are associated with increased risk of bronchiolitis during infancy. *Pediatrics*. 2007;119(6):1104-12.
 14. Vidaurreta SM, Marcone ND, Ellis A, Ekstrom J, et al. Infección respiratoria aguda viral en niños menores de 5 años. Estudio epidemiológico en dos centros de Buenos Aires, Argentina. *Arch Argent Pediatr*. 2001;109(4):296-304.
 15. García CG, Bhole R, Soriano-Fallas A, Trost M, et al. Risk factors in children hospitalized with RSV bronchiolitis versus non-RSV bronchiolitis. *Pediatrics*. 2010;126(6):e1453-60.
 16. Simoes E. Respiratory syncytial virus infection. *Lancet*. 1999;354(9181):847-52.
 17. Luongo C, Winter CC, Collins PL, Buchholz UJ. Increased genetic and phenotypic stability of a promising live-attenuated respiratory syncytial virus vaccine candidate by reverse genetics. *J Virol*. 2012;86(19):10792-804.
 18. Polack FP. The changing landscape of respiratory syncytial virus. *Vaccine*. 2015;33(47):6473-8.
 19. Mazur N, Martín-Torres F, Baraldi E, Fauroux B, et al. Lower respiratory tract infection caused by respiratory syncytial virus: current management and new therapeutics. *Lancet Respir Med*. 2015;3(11):888-900.
 20. World Health Organization. The WHO child growth standards. [Consulta: 1 de diciembre de 2017]. Disponible en: <http://www.who.int/childgrowth/standards/en>.
 21. Comité Nacional de Hematología, Sociedad Argentina de Pediatría. Anemia ferropénica. Guía de diagnóstico y tratamiento. *Arch Argent Pediatr*. 2009;107(4):353-61.
 22. Stein R. Severe respiratory syncytial virus bronchiolitis in underserved populations and the association with unhealthy diets during pregnancy. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;187(9):908-9.
 23. Hall CB, Weinberg GA, Iwanel MK, Blumkin AK, et al. The burden of respiratory syncytial virus infection in young children. *N Engl J Med*. 2009;360(6):588-98.
 24. Farley R, Spurling GK, Eriksson L, del Mar CB. Antibiotic for bronchiolitis in children under two years of age. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014(10):CD005189.
 25. Mc Callum G, Chang AB, Grimwood K. Further clinical trials on macrolides for bronchiolitis in infants are unnecessary. *J Allergy Clin Immunol*. 2015;136(4):1134-5.
 26. Caballero MT, Serra ME, Acosta PL, Marzec J, et al. TLR4 genotype and environmental LPS mediate RSV bronchiolitis through Th2 polarization. *J Clin Invest*. 2015;125(2):571-82.
 27. Libster R, Bugna Hortonedá J, Laham FR, Casellas JM, et al. Breastfeeding prevents severe disease in full term female infants with acute respiratory infection. *Pediatr Infect Dis J*. 2009;28(2):131-4.
 28. Ministerio de Salud de la Nación. Dirección Nacional de Epidemiología y Análisis de la Situación de Salud. Boletín Integrado de Vigilancia. 2013;199(SE49). [Consulta: 1 de diciembre de 2017]. Disponible en: <http://www.msal.gob.ar/images/stories/boletines/boletin-integrado-vigilancia-N199-SE49.pdf>.

Clinical and epidemiological impact of respiratory syncytial virus and identification of risk factors for severe disease in children hospitalized due to acute respiratory tract infection

Fausto M. Ferolla, M.D.^a, Judith Soffe, M.D.^a, Alicia Mistchenko, M.D.^b,
María M. Contrini, M.D.^a and Eduardo L. López, M.D.^a

ABSTRACT

Introduction: Severe acute respiratory tract infection (ARTI) is a very common cause of hospitalization in pediatrics; respiratory syncytial virus (RSV) is the major etiologic agent. Accurately defining the burden of RSV life-threatening disease (LTD) and its risk factors is a challenge.

Objectives: To know the impact of RSV in children hospitalized due to ARTI and describe the risk factors for LTD.

Materials and methods: Prospective study in children < 2 years old hospitalized due to ARTI during 2012-2013 at Hospital de Niños "R. Gutiérrez." LTD was defined as requiring non-invasive ventilation and/or mechanical ventilation.

Results: 622 studied children, 372 were RSV(+) (59.8 %). Annual rate of hospitalization due to RSV in infants < 1 year old: 956 (95 % CI: 858-1062)/10000 hospitalizations. RSV caused 56/78 (71.8 %) cases of LTD; 42 (75 %) were previously healthy subjects; 32 (76.2 %) were < 6 months old. In the multivariate analysis, RSV was a risk factor for LTD (adjusted odds ratio [aOR]: 2.04; 95 % CI: 1.15-3.63; $p = 0.014$). A differential effect by sex was identified in RSV(+) patients: over-crowding was a risk factor for LTD in males (aOR: 2.36; 95 % CI: 1.07-5.21; $p = 0.033$); breastfeeding was a significant protective factor in females (aOR: 0.342; 95 % CI: 0.13-0.91; $p = 0.032$).

Conclusions: RSV caused more than half of ARTI cases and mostly affected previously healthy patients < 1 year old. Males living in over-crowding conditions and females who were not breastfed were at the greatest risk for LTD.
Keywords: respiratory syncytial virus, bronchiolitis, epidemiology, global burden of disease, risk factors.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2019.eng.216>

To cite: Ferolla FM, Soffe J, Mistchenko A, Contrini MM, López EL. Clinical and epidemiological impact of respiratory syncytial virus and identification of risk factors for severe disease in children hospitalized due to acute respiratory tract infection. *Arch Argent Pediatr* 2019;117(4):216-223.

- a. Hospital de Niños "Dr. Ricardo Gutiérrez," Department of Medicine, Program of Pediatric Infectious Diseases, Universidad de Buenos Aires.
- b. Hospital de Niños "Dr. Ricardo Gutiérrez," Laboratory of Virology.

E-mail address:

Fausto M. Ferolla, M.D.:
mferolla@fmed.uba.ar

Funding:

This study was funded by a research fellowship granted by the government of the Autonomous City of Buenos Aires to Judith Soffe, M.D., and through funds provided by the Argentine Foundation for Pediatric Infectious Diseases.

Conflict of interest:
None.

Received: 5-3-2018
Accepted: 1-24-2019

INTRODUCTION

Acute respiratory tract infections (ARTIs) are the most common reason for medical consultation and hospitalization during the winter months.¹⁻³ In Argentina, ARTIs are the third cause of mortality in children aged 0-5 years.⁴⁻⁸

The most frequent etiologic agent of severe ARTI is respiratory syncytial virus (RSV).^{1-3,6,7} In industrialized countries, the rate of hospitalization of children with RSV is approximately 1 %, ³ but most severe cases (including 99 % of fatal ones) take place in developing countries.^{1,2,5-8} The reported mortality rates in different countries vary greatly.^{1,8-10}

Several risk factors for hospitalization in children with ARTI have been described.¹¹⁻¹⁶ However, there is scarce evidence available on the outcome measures associated with developing a life-threatening disease (LTD)⁶ in children with RSV infection. Although different strategies are currently being studied, there is no effective RSV treatment and management still continues to be only supportive.¹⁷⁻¹⁹

The objective of this study was to describe the characteristics of RSV infections and compare them with the rest of ARTI hospitalizations; estimate the rate of hospitalization, the burden of LTD, and mortality due to RSV; and identify the risk factors for RSV LTD.

MATERIALS AND METHODS

This was a prospective study for the epidemiological surveillance of hospitalization, clinical course, and mortality due to RSV infection in

children younger than 2 years old seen at Hospital de Niños "Dr. Ricardo Gutiérrez" of Buenos Aires during 2012-2013.

To establish the burden of RSV, the study included all patients younger than 2 years old hospitalized with a diagnosis of severe ARTI at the time of admission. Severe ARTI was defined by the sudden development of cough, tachypnea, wheezing, intercostal retraction and/or rales, with or without fever, oxygen saturation below 93 % on room air, or the presence of these symptoms in infants younger than 1 month old, regardless of their level of saturation.⁸

Patients with respiratory symptoms for more than 10 days prior to hospitalization and newborns who had not been discharged since birth were not included.

Nasal aspirate specimens were collected within 24 hours of admission from all children included in the study as part of the routine procedures for all patients hospitalized due to this condition (standard of care). The specimens were tested for virus using the direct immunofluorescence (IF) method.^{6,7}

Demographic, epidemiological, clinical, and laboratory data were collected since admission and throughout hospitalization using a specially-designed card, which included risk factors for hospitalization reported in the bibliography:^{6,11-16} age, sex, smoking in the household, over-crowding (more than three people in the same room), age of caregiver, parental diagnosis of asthma and/or atopy, malnutrition, anemia, absence of breastfeeding, prematurity (gestational age of less than 37 weeks), and presence of underlying disease. Malnutrition was defined according to the weight-for-age percentiles established by the World Health Organization (WHO),²⁰ and anemia was diagnosed when hemoglobin levels were below -2 standard deviations of the normal level for age.²¹ LTD was defined as intensive care needs requiring mechanical ventilation (MV) and/or non-invasive ventilation (NIV). The routine patient management guidelines were not modified for the conduct of this study.

The study was approved by the hospital's Research Ethics Committee and the Health Research Council of the Ministry of Health of the Autonomous City of Buenos Aires. The informed consent was obtained from parents or legal guardians before including the patients in the study. Since this was not an experimental or interventional study, all parents consented to participation.

Statistical analysis

The characteristics of children with ARTI secondary to RSV were compared to those of children with other types of infection using the χ^2 test and Student's *t* test, as applicable. Multivariate logistic regression models were developed to assess the risk factors for LTD, both in patients with ARTI in general and those with RSV infection. Outcome measures that had been considered relevant in advance were included in these models if the *p* value in the univariate analysis was lower than or equal to 0.20. Calibration (reliability) was analyzed using the Hosmer-Lemeshow test; and its discrimination capacity, with the area-under-the-curve analysis. A value of *p* < 0.05 was considered significant. The Stata, version 11.2, SE statistical package (StataCorp LP, College Station, TX) was used for analysis.

RESULTS

Six hundred and twenty-two children were hospitalized with a diagnosis of ARTI and were included in the study; 144 (23.2 %) lived in the Autonomous City of Buenos Aires and 478 (76.8 %), in Greater Buenos Aires. A total of 479 patients (77 %) had been seen in advance due to the cause of their hospitalization; 210 (43.8 %) had visited an emergency department or a health center two or more times. RSV was diagnosed in 372 patients (59.8 %) [RSV(+)]; of these, 292 (78.5 %) were previously healthy subjects.

The characteristics of the study population are detailed in *Table 1* as per their RSV status.

In relation to age, among RSV(+) patients, 204 (54.8 %) were younger than 6 months old; 315 (84.7 %), younger than 1 year old (*Figure 1*). The annual rate of hospitalization due to RSV in infants younger than 1 year old was 956 (95 % confidence interval [95 % CI]: 858-1062) per 10 000 hospitalizations.

The clinical and laboratory manifestations at the time of admission to the hospital are described in *Table 2* and compared to those of RSV(-) patients.

The leukocyte count at the time of admission did not allow to differentiate RSV(+) and RSV(-) patients (*Table 2*). Blood cultures were done in 296 children with ARTI; 2 were positive (0.7%): *Streptococcus pneumoniae* in a 6-month-old infant and *Haemophilus influenzae* in an 8-month-old infant; both were RSV(+), had confirmed pneumonia, and developed LTD. The leukocyte count at the time of admission did not allow

to predict bacteremia in these patients (mean: $7300 \pm 2828/\text{mm}^3$, $p = 0.17$).

Antibiotic therapy was indicated in 262 RSV(+) children (70.4 %); 212 patients (80.9 %) who did not have radiographic images compatible with bacterial pneumonia received it for a median of 6 days (interquartile range [IQR]: 3-10). The most frequently used antibiotics were third-generation cephalosporins ($n = 193$, 73.7 %), clarithromycin ($n = 70$, 26.7 %), and ampicillin ($n = 59$, 22.5 %). Corticosteroids were administered to 202 RSV(+) patients (54.3 %).

Out of 78 ARTI cases that developed LTD, 56 (71.8%) had RSV infection. The possibility of developing LTD was significantly higher in RSV patients: 15.1 % versus 8.8 % in RSV(-) patients, $p = 0.02$. The multivariate analysis showed that RSV infection and over-crowding were risk factors for LTD in patients hospitalized due to ARTI (adjusted odds ratio [aOR]: 2.045; 95 % CI: 1.15-3.63; $p = 0.014$; and aOR: 2.812; 95 % CI: 1.68-4.70; $p < 0.001$, respectively).

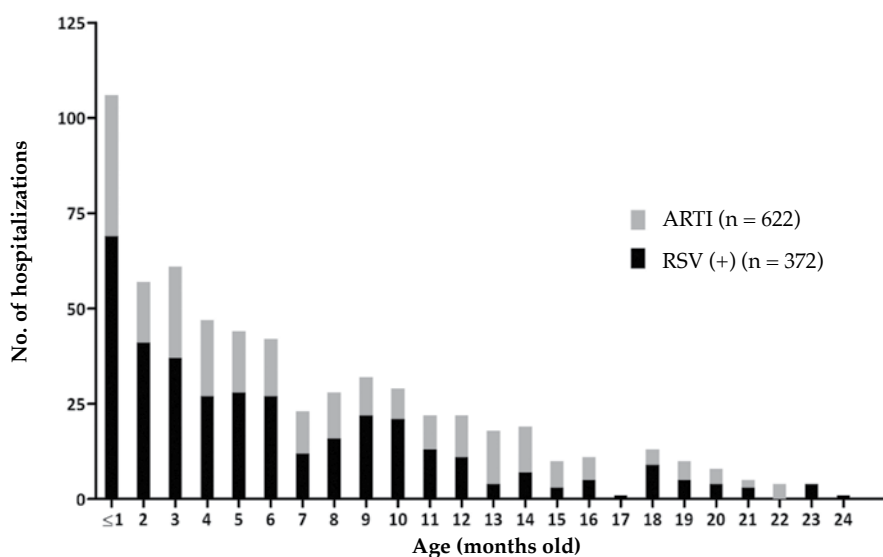
RSV LTD occurred in 18 out of 110 infants younger than 3 months old (16.3 %), in 22 out

TABLE 1. Characteristics of the population ($n = 622$)

Characteristic	RSV (+) ($n = 372$)	RSV (-) ($n = 250$)	<i>p</i> value
Age in months, m (IQR)	5 (2-9)	6 (3-12)	< 0.01
Breastfeeding, n (%)	199 (53.9)	164 (66.1)	< 0.01
Male sex, n (%)	203 (54.6)	154 (61.6)	0.11
Over-crowding, n (%)	104 (28.5)	83 (34.7)	0.10
Smoking in the household, n (%)	175 (47.3)	105 (42.0)	0.20
Parents with asthma, n (%)	146 (39.6)	105 (42.0)	0.47
Malnutrition, n (%)	12 (3.2)	7 (2.8)	0.78
Prematurity, n (%) (a)	41 (11.1)	19 (7.6)	0.15
BPD, n (%) (b)	5 (1.4)	2 (0.8)	0.54
Underlying disease, n (%) (c)	65 (18.2)	68 (28.6)	< 0.01
Recurrent wheezing, n (%) (d)	46 (12.9)	48 (20.2)	< 0.01

RSV: respiratory syncytial virus; m: median; IQR: interquartile range. (a) Prematurity: gestational age of less than 37 weeks. (b) BPD: bronchopulmonary dysplasia. (c) Underlying disease: congenital or acquired immune deficiency, congenital heart disease, blood disorders, cerebral palsy, genetic disorder. (d) Recurrent wheezing: history of 3 or more episodes of wheezing.

FIGURE 1. Age of patients hospitalized due to acute respiratory tract infection and with a diagnosis of respiratory syncytial virus



ARTI: acute respiratory tract infection; RSV: respiratory syncytial virus.

of 119 infants aged 3-6 months old (18.5 %), and in 16 out of 141 infants older than 6 months old (11.3 %) (Figure 2). Forty-two patients with RSV LTD (75 %) were previously healthy subjects; of these, 32 (76.2 %) were younger than 6 months old. The annual rate of hospitalization due to LTD secondary to RSV was 170 (95 % CI: 129-220) per 10 000 hospitalized infants younger than 1 year old.

Among RSV(+) infants who developed LTD, 54 (96.4 %) experienced complications (Table 3).

Among RSV(+) patients, the median length of oxygen requirement was 5 days (IQR: 3-7), which extended to 10 days (IQR: 5-16) in those who developed LTD, $p < 0.001$. The median length of hospital stay was 5 days (IQR: 6-9), which was significantly longer in those with LTD: 27 (IQR: 18-46.5), $p < 0.001$.

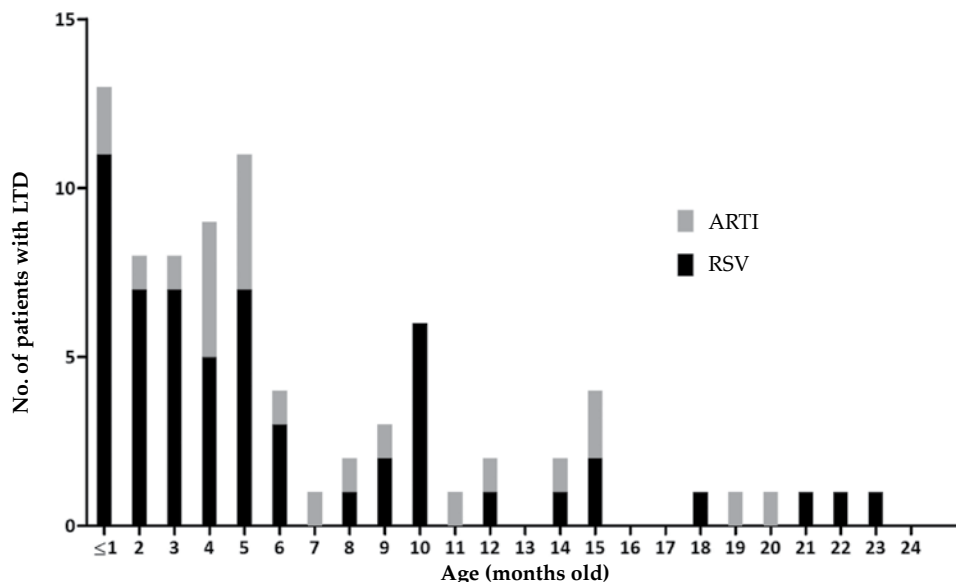
Three out of the 6 patients who died in the study period had RSV infection; all were younger than 1 year old; 2 of them were younger than 4 months old and had an underlying disease

TABLE 2. Clinical and laboratory manifestations at the time of admission, as per respiratory syncytial virus status (n = 622)

	RSV (+) (n = 372)	RSV (-) (n = 250)	p value
Clinical outcome measures			
Days of progression until admission, m (IQR)	3.5 (2-5)	4 (2-6)	0.26
Wheezing, n (%)	239 (64.2)	163 (65.2)	0.80
Respiratory pauses / apnea, n (%)	22 (5.9)	20 (8.0)	0.31
Pertussis-like syndrome, n (%)	4 (1.1)	3 (1.2)	0.88
Fever, n (%)	254 (68.3)	162 (64.8)	0.37
Vomiting, n (%)	92 (24.7)	82 (32.8)	0.03
Diarrhea, n (%)	45 (12.1)	33 (13.2)	0.68
Pneumonia, n (%)	50 (13.4)	24 (9.6)	0.15
Laboratory outcome measures			
Leukocyte count (/mm ³), (n) mean ± SD	(n = 256) 12 597 ± 5658	(n = 146) 13 142 ± 5711	0.36
Anemia, n (%)	135/251 (53.8)	68/143 (47.5)	0.23
Positive blood cultures, n (%)	2/187 (1.1)	0/109	-

RSV: respiratory syncytial virus; m: median; IQR: interquartile range; SD: standard deviation; pneumonia: diagnosed based on clinical course and X-ray image showing condensation and/or air bronchogram.

FIGURE 2. Patients hospitalized due to acute respiratory tract infection who developed a life-threatening disease, by age and respiratory syncytial virus status



LTD: life-threatening disease; ARTI: acute respiratory tract infection; RSV: respiratory syncytial virus.

(bronchopulmonary dysplasia, heart disease). The annual rate of mortality due to RSV was 91 (95 % CI: 19-266) per 10 000 infants younger than 1 year old hospitalized due to this virus.

In RSV(+) patients, both over-crowding conditions and breastfeeding had a differential effect on the course of disease based on sex. Specifically, over-crowding was significantly associated with the development of LTD in male patients hospitalized due to RSV (aOR: 2.36; 95 % CI: 1.07-5.21; $p = 0.03$); none of the other studied outcome measures was associated with a similar morbid effect (Table 4). In turn, breastfeeding played a significant protective role in female patients (aOR: 0.342; 95 % CI: 0.13-0.91; $p = 0.03$) (Table 4).

DISCUSSION

The results of this study confirm the critical, preponderant role of RSV as an etiologic agent in severe ARTI in young children. The characteristics of the population included in this study make results adequately representative, even for other regions of the world.²²

This study, which is in line with the estimations of a meta-analysis published by Nair et al.,¹ and a multicenter study carried out in the Metropolitan Area of Buenos Aires,⁶ shows that the burden of RSV is noteworthy. RSV caused more than half of ARTI cases requiring hospitalization in children younger than 2 years old; most were previously healthy subjects. The primary outcome measure was defined as the need for intensive care, with MV and/or NIV requirement –which was considered a more assessable and less variable piece of information than oxygen saturation– unlike in other multicenter studies, where oxygen saturation at the time of admission was used due to the lack of an intensive care unit and the limited access to ventilators in some of the participating sites.⁶

Compared to the rest of the patients hospitalized due to ARTI, the age of RSV(+) children was significantly younger; also, they showed a smaller prevalence of associated morbidities or of a history of recurrent wheezing. More than half of patients hospitalized due to ARTI were ≤ 6 months old (57.5 %); most were younger than 1 year old (79.1 %; 84.7% of all admissions due to RSV). No differences were observed in terms of the sex of children hospitalized due to ARTI, both RSV(+) and RSV(-), or those who developed LTD. It was observed that patients hospitalized due to ARTI had a considerable prevalence of anemia and a concerning percentage of them had not been breastfed, which was significantly higher among those hospitalized due to RSV.

Severe ARTIs due to RSV appear to be more common in developing countries than in industrialized ones.^{1,6,8,9} In a prospective study for the surveillance of hospitalizations due to RSV in infants in the United States, no RSV-associated deaths were observed,²³ while 3 out of 372 children with RSV infection died in our hospital during the study period. In the Argentine multicenter study mentioned above,⁶ the annual rate of mortality due to RSV in infants younger than 1 year old who were hospitalized was 3 (95 % CI: 1-6) per 10 000 infants in the same age range that lived in the study region. To illustrate the size of RSV impact, this rate was four times higher than that reported for influenza A (H1N1) virus in the year of the H1N1 epidemics in this population.⁶ The same group observed an annual rate of mortality due to RSV of 9.4 per 10 000 live births (95 % CI: 5.5-13.3), which was the leading cause of mortality beyond the post-neonatal period.⁸

No clinical or laboratory characteristics were identified that would allow to establish differences between RSV(+) children and the rest.

TABLE 3. Complications in patients with life-threatening disease, as per respiratory syncytial virus status (n = 78)

Complications, n (%)	RSV (+) (n = 54)	RSV (-) (n = 22)	p value
Health care-associated infection	22 (39.3)	13 (59.1)	0.12
Ventilator-associated pneumonia	18 (33.3)	9 (40.9)	0.50
Urinary tract infection	11 (20.4)	8 (36.4)	0.13
Gastroenteritis	1 (1.8)	4 (18.2)	0.03
Atelectasis	11 (20.4)	3 (13.6)	0.54
Deep vein thrombosis	8 (14.8)	4 (18.2)	0.90
Pneumothorax	3 (5.6)	5 (22.7)	0.03

RSV: respiratory syncytial virus

Although secondary bacterial infection has been described in patients with RSV,²⁴ as well as in our study, it is striking that there was a high number of patients with RSV infection who received long-term antibiotic therapy without conclusive signs of consolidated pneumonia. Several clinical studies demonstrated the ineffectiveness of macrolides and corticosteroids in infants with bronchiolitis.^{19,25}

Most children hospitalized due to ARTI who developed LTD were previously healthy subjects and had RSV infection.

In a multivariate analysis that included traditional risk factors for hospitalization,⁶ two outcome measures had a significant impact on the risk for RSV LTD: living in over-crowding conditions and lack of breastfeeding. The influence of an environment with a high bacterial load on the severity of RSV infections has already been reported.^{6,26} Over-crowding might be related to a greater exposure to bacterial lipopolysaccharides. To date, there are no studies that have described this condition as a

TABLE 4. Risk factors for life-threatening disease in patients hospitalized due to respiratory syncytial virus

Risk factors for life-threatening disease in female patients hospitalized due to respiratory syncytial virus (n = 169)									
	LTD	NO LTD	Univariate analysis			Multivariate analysis			
			OR	95 % CI	p	OR	95 % CI	p	
<i>Socioeconomic outcome measures</i>									
Over-crowding (n,%)	9 (40.9)	37 (25.7)	2.002	0.79-5.07	0.143	1.968	0.74-5.20	0.173	
Smoking in the household (n,%)	10 (45.4)	73 (50.0)	0.833	0.34-2.05	0.691	-			
Age of caregiver, years old (mean, SD)	25.4 (6.4)	25.9 (7.4)	0.990	0.93-1.06	0.765	-			
<i>Inherited outcome measures</i>									
Asthma in the father / mother (n,%)	6 (27.3)	56 (38.1)	0.609	0.22-1.65	0.329	-			
Atopy in the father / mother (n,%)	6 (27.3)	30 (20.5)	1.450	0.52-4.02	0.475	-			
<i>Patient's outcome measures</i>									
Malnutrition (n,%)	3 (13.6)	4 (2.7)	5.645	3.48-7.32	0.031	3.872	0.74-20.3	0.109	
Breastfeeding (n,%)	7 (31.8)	86 (59.3)	0.320	0.12-0.83	0.020	0.342	0.13-0.91	0.032	
Age, months old (mean, SD)	7.6 (6.4)	7.0 (5.7)	1.016	0.94-1.09	0.680	1.017	0.94-1.10	0.670	
Prematurity (n,%)	2 (9.1)	17 (11.6)	1.032	0.95-1.11	0.434	-			
Underlying disease (n,%)	5 (22.7)	18 (12.2)	0.759	0.16-3.54	0.725	-			
Bronchopulmonary dysplasia (n,%)	1 (4.8)	3 (2.1)	2.300	0.23-23.2	0.480	-			

LTD: life-threatening disease; OR: odds ratio; CI: confidence interval; SD: standard deviation.

Risk factors for life-threatening disease in male patients hospitalized due to respiratory syncytial virus (n = 203)

Risk factors for life-threatening disease in male patients hospitalized due to respiratory syncytial virus (n = 203)									
	LTD	NO LTD	Univariate analysis			Multivariate analysis			
			OR	95 % CI	p	OR	95 % CI	p	
<i>Socioeconomic outcome measures</i>									
Over-crowding (n,%)	16 (48.5)	42 (25.3)	2.779	1.29-5.98	< .001	2.362	1.07-5.21	0.033	
Smoking in the household (n,%)	20 (60.6)	72 (42.6)	2.072	0.98-4.44	0.061	2.001	0.40-4.43	0.087	
Age of caregiver, years old (mean, SD)	26.8 (6.4)	25.7 (6.9)	1.022	0.98-1.08	0.437	-			
<i>Inherited outcome measures</i>									
Asthma in the father / mother (n,%)	15 (44.1)	69 (40.8)	1.144	0.54-2.40	0.722	-			
Atopy in the father / mother (n,%)	7(21.9)	47 (27.8)	0.727	0.29-1.79	0.489	-			
<i>Patient's outcome measures</i>									
Malnutrition (n,%)	0	5 (3.0)	-			-			
Breastfeeding (n,%)	14 (42.4)	92 (54.4)	0.617	0.29-1.31	0.209	0.660	0.30-1.45	0.301	
Age, months old (mean, SD)	4.7 (4.0)	6.1 (5.1)	0.932	0.85-1.02	0.120	1.017	0.94-1.10	0.670	
Prematurity (n,%)	3 (9.1)	19 (11.2)	0.789	0.22-2.84	0.717	0.943	0.86-1.03	0.186	
Underlying disease (n,%)	9 (26.5)	33 (19.5)	1.484	0.63-3.48	0.364	-			
Bronchopulmonary dysplasia (n,%)	1 (3.0)	0	-			-			

LTD: life-threatening disease; OR: odds ratio; CI: confidence interval; SD: standard deviation.

significant risk factor for LTD, specifically, in male infants hospitalized due to RSV. Further studies are required to analyze the phenomena leading to such differential association by sex. In turn, the protective role of breastfeeding was particularly significant in female children, which was consistent with the evidence found in other studies.²⁷

This study has certain limitations. RSV infections peak every 4 to 5 years,⁶ and a study period that covered more winters would detect a greater or smaller burden of disease. Anyhow, the rates reported here are not much different from those described in 2008;^{6,28} therefore, our data probably reflect the typical impact of RSV-associated ARTIs in our setting. This study was done in children hospitalized at a single center; regional differences in terms of environmental exposure, genetic variations or cultural practices may have an effect on results. Finally, the study design prevented us from analyzing the impact of studied outcome measures on the risk for hospitalization.

Public health strategies aimed at modifying the risk factors described here and other outcome measures that may be identified in the future should be explored in order to reduce the impact of life-threatening ARTIs. Also, knowledge on the factors related to the extreme severity of this condition may contribute to establish customized preventive measures and decide on an early and timely hospitalization for patients at a higher risk.

CONCLUSIONS

RSV was the most frequent etiologic agent in severe ARTIs, causing more than half of all cases and affecting mostly previously healthy patients younger than 1 year old. Males living in overcrowding conditions and females who were not breastfed were at the greatest risk for LTD. ■

REFERENCES

- Nair H, Nokes DJ, Gessner BD, Dherani M, et al. Global burden of acute lower respiratory infections due to respiratory syncytial virus in young children: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2010; 375(9725):1545-55.
- Moisi JC, Nokes DJ, Gatakaa H, Williams TN, et al. Sensitivity of hospital-based surveillance for severe disease: a geographic information system analysis of access to care in Kilifi district, Kenya. *Bull World Health Organ*. 2011; 89(2):102-11.
- Carroll KN, Gebretsadik T, Griffin MR, Wu P, et al. Increasing burden and risk factors for bronchiolitis-related medical visits in infants enrolled in a state health care insurance plan. *Pediatrics*. 2008; 122(1):58-64.
- Ministerio de Salud de la Nación Argentina. Abordaje integral de las infecciones respiratorias agudas. Guía para el equipo de salud. 2.a ed. 2011. [Accessed on: February 1st, 2019]. Available at: <http://www.msal.gov.ar/images/stories/bes/graficos/0000000263cnt-guia-integral-infecciones-resp-agudas.pdf>.
- Bossio JC. Mortalidad por neumonía en la niñez. ¿Qué está pasando? *Arch Argent Pediatr*. 2006; 104(2):102-5.
- Ferolla FM, Hijano DR, Acosta PL, Rodríguez A, et al. Macronutrients during pregnancy and life-threatening respiratory syncytial virus infections in children. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;187(9):983-90.
- Lucion MF, Juárez M del V, Viegas M, Castellano V, et al. Virus respiratorio sincicial: patrón clínico epidemiológico en niños internados en un hospital pediátrico durante los años 2000-2013. *Arch Argent Pediatr*. 2014; 112(5):397-404.
- Geoghegan S, Erviti A, Caballero MT, Vallone F, et al. Mortality due to respiratory syncytial virus: burden and risk factors. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017; 195(1):96-103.
- Lozano R, Naghavi M, Foreman K, Lim S, et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*. 2012; 380(9859):2095-128.
- Weinberg GA, Erdman DD, Edwards KM, Hall CB, et al. Superiority of reverse transcription polymerase chain reaction to conventional viral culture in the diagnosis of acute respiratory tract infections in children. *J Infect Dis*. 2004; 189(4):706-10.
- Simoes EA. Environmental and demographic risk factors for respiratory syncytial virus lower respiratory tract disease. *J Pediatr*. 2003; 143(5 Suppl):S118-26.
- Kristensen K, Hjuler T, Ravn H, Simões EA, Stensballe LG. Chronic diseases, chromosomal abnormalities, and congenital malformations as risk factors for respiratory syncytial virus hospitalization: a population based cohort study. *Clin Infect Dis*. 2012; 54(6):810-7.
- Carroll KN, Gebretsadik T, Griffin MR, Dupont WD, et al. Maternal asthma and maternal smoking are associated with increased risk of bronchiolitis during infancy. *Pediatrics*. 2007; 119(6):1104-12.
- Vidaurreta SM, Marcone ND, Ellis A, Ekstrom J, et al. Infección respiratoria aguda viral en niños menores de 5 años. Estudio epidemiológico en dos centros de Buenos Aires, Argentina. *Arch Argent Pediatr*. 2001; 109(4):296-304.
- García CG, Bhore R, Soriano-Fallas A, Trost M, et al. Risk factors in children hospitalized with RSV bronchiolitis versus non-RSV bronchiolitis. *Pediatrics*. 2010; 126(6):e1453-60.
- Simoes E. Respiratory syncytial virus infection. *Lancet*. 1999; 354(9181):847-52.
- Luongo C, Winter CC, Collins PL, Buchholz UJ. Increased genetic and phenotypic stability of a promising live-attenuated respiratory syncytial virus vaccine candidate by reverse genetics. *J Virol*. 2012; 86(19):10792-804.
- Polack FP. The changing landscape of respiratory syncytial virus. *Vaccine*. 2015; 33(47):6473-8.
- Mazur N, Martínón-Torres F, Baraldi E, Fauroux B, et al. Lower respiratory tract infection caused by respiratory syncytial virus: current management and new therapeutics. *Lancet Respir Med*. 2015; 3(11):888-900.
- World Health Organization. The WHO child growth standards. [Accessed on: December 1st, 2017]. Available at: <http://www.who.int/childgrowth/standards/en>.
- Comité Nacional de Hematología, Sociedad Argentina de Pediatría. Anemia ferropénica. Guía de diagnóstico y tratamiento. *Arch Argent Pediatr*. 2009; 107(4):353-61.
- Stein R. Severe respiratory syncytial virus bronchiolitis in underserved populations and the association with

- unhealthy diets during pregnancy. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013; 187(9):908-9.
23. Hall CB, Weinberg GA, Iwanel MK, Blumkin AK, et al. The burden of respiratory syncytial virus infection in young children. *N Engl Med.* 2009; 360(6):588-98.
 24. Farley R, Spurling GK, Eriksson L, del Mar CB. Antibiotic for bronchiolitis in children under two years of age. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014(10):CD005189.
 25. McCallum G, Chang AB, Grimwood, K. Further clinical trials on macrolides for bronchiolitis in infants are unnecessary. *J Allergy Clin Immunol.* 2015; 136(4):1134-5.
 26. Caballero MT, Serra ME, Acosta PL, Marzec J, et al. TLR4 genotype and environmental LPS mediate RSV bronchiolitis through Th2 polarization. *J Clin Invest.* 2015; 125(2):571-82.
 27. Libster R, BugnaHortonedá J, Laham FR, Casellas JM, et al. Breastfeeding prevents severe disease in full term female infants with acute respiratory infection. *Pediatr Infect Dis J.* 2009; 28(2):131-4.
 28. Ministerio de Salud de la Nación. Dirección Nacional de Epidemiología y Análisis de la Situación de Salud. Boletín Integrado de Vigilancia. 2013;199(SE49). [Accessed on: December 1st, 2017]. Available at: <http://www.msal.gob.ar/images/stories/boletines/boletin-integrado-vigilancia-N199-SE49.pdf>.

Evaluación de la inteligencia sensoriomotriz y del desarrollo psicomotor en lactantes clínicamente sanos asistidos en el sector público de salud

Assessment of sensorimotor intelligence and psychomotor development in clinically healthy infants assisted in the public health sector

Lic. María F. Romero^a, Lic. Juan P. Copparoni^a, Dra. María V. Fasano^a,
Dra. Marisa Sala^a, Dra. Mariela Mansilla^a, Dra. Agustina Vericat^a y
Bqca. Liliana Disalvo^a

RESUMEN

Introducción: La primera infancia es el período de mayor neuroplasticidad. La detección temprana de alteraciones del desarrollo permite la intervención oportuna para reducir secuelas y/o complicaciones.

Objetivo: Evaluar el desarrollo psicomotor y cognitivo en lactantes asistidos en el sector público de salud, entre los 6 y 9 meses de edad. Población y métodos: Estudio descriptivo de seguimiento, de niños nacidos a término, clínicamente sanos en la evaluación, con peso, talla y perímetro cefálico adecuados para la edad. Se utilizó la Escala de Evaluación del Desarrollo Psicomotor y la Escala Argentina de Inteligencia Sensorio-motriz entre los 6 y 9 meses. En los casos en que se detectaron riesgo o retraso, se intervino con estimulación temprana. Se determinaron las prevalencias de riesgo/retraso del desarrollo psicomotor e inteligencia sensorio-motriz. Se utilizó el paquete estadístico R, versión 3.3.1.

Resultados: Fueron evaluados 102 niños. A los 6 meses, el 22,5 % presentó riesgo/retraso en el desarrollo. Las prevalencias de resultados no esperados para la edad en desarrollo psicomotor y en inteligencia sensorio motriz fueron del 13,7 % y del 16,7 %, respectivamente. Estos niños recibieron estimulación temprana y todos mejoraron sus resultados. A los 9 meses, la prevalencia de riesgo/retraso fue del 20,6 %: el 14,7 % en desarrollo psicomotor y el 9,8 % en inteligencia sensorio motriz.

Conclusión: El 22,5 % de los lactantes presentó riesgo/retraso del desarrollo a los 6 meses; la prevalencia a los 9 meses fue del 20,6 %. La evaluación temprana del desarrollo permitió detectar alteraciones e intervenir tempranamente. **Palabras clave:** desarrollo infantil, cognición, retraso del desarrollo.

a. Instituto de Desarrollo e Investigaciones Pediátricas (IDIP), Hospital de Niños Sor María Ludovica, La Plata, Argentina.

Correspondencia:
Lic. María F. Romero:
romero.mflor@gmail.com

Financiamiento:
SANCOR Cooperativas Unidas Limitada (C.U.L.).

Conflicto de intereses:
Ninguno que declarar.

Recibido: 24-4-2018
Aceptado: 24-1-2019

Cómo citar: Romero MF, Copparoni JP, Fasano MV, Sala M, et al. Evaluación de la inteligencia sensoriomotriz y del desarrollo psicomotor en lactantes clínicamente sanos asistidos en el sector público de salud. Arch Argent Pediatr 2019;117(4):224-229.

INTRODUCCIÓN

La primera infancia es una etapa crítica y vulnerable. Se considera el período posnatal de mayor neuroplasticidad, en el cual la lactancia materna y el vínculo generado por esta práctica tendrán consecuencias inmediatas y mediatas sobre el óptimo desarrollo del niño.¹

El desarrollo infantil es un proceso dinámico y continuo de organización progresiva de funciones biológicas, psicológicas y socioculturales en compleja interacción. Se da desde la concepción hasta la madurez y está íntimamente relacionado con el desarrollo del sistema nervioso.² La medición de los trastornos del desarrollo es relevante, sobre todo, en un período crítico y vulnerable de 0 a 5 años.³

Varias herramientas de diferente complejidad son útiles para evaluar diversos aspectos del neurodesarrollo. Entre ellas, la Escala de Desarrollo Psicomotor (EEDP), instrumento de pesquisa cualicuantitativo del desarrollo en niños de 0 a 24 meses de edad, permite obtener un coeficiente de desarrollo. Es una herramienta que evalúa de forma objetiva, válida y confiable el rendimiento de los lactantes frente a situaciones que, para

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2019.224>

Texto completo en inglés:

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2019.eng.224>

ser resueltas, requieren determinado grado de desarrollo psicomotor.⁴

A través de la Escala Argentina de Inteligencia Sensoriomotriz (EAIS) es posible evaluar la inteligencia sensoriomotriz de bebés de 6 a 24 meses, lo que posibilita la detección de perturbaciones en el área cognoscitiva. Posee valores estándares de referencia de la población argentina.⁵

En nuestra región, son escasas las publicaciones sobre prevalencias de retraso del desarrollo en niños "aparentemente sanos". Schapira y Oiberman plantean que "ambas escalas pueden considerarse complementarias e indispensables, ya que permiten la evaluación integral del niño".^{6,7}

Si bien hay algunas publicaciones en las que se utilizó una u otra escala, no se han hallado casos en los que se utilizaran ambas herramientas en un mismo estudio, en una población clínicamente sana.

Se considera, para el presente trabajo, que la utilización de ambas herramientas permite evaluar aspectos diferentes del desarrollo del niño, lo que favorece una visión integral de este y posibilita la detección precoz de alteraciones en una o más áreas del desarrollo. Esta mirada favorece la intervención oportuna y la prevención de consecuencias negativas a largo plazo.

El presente estudio tiene como objetivo evaluar el desarrollo psicomotor y la inteligencia sensoriomotriz en los lactantes a los 6 y a los 9 meses de edad asistidos en el sector público de salud.

POBLACIÓN Y MÉTODOS

Se evaluaron lactantes a los 6 y a los 9 meses de vida que asistían a los controles pediátricos del Observatorio de Salud del Instituto de Desarrollo e Investigaciones Pediátricas (IDIP), Hospital Sor María Ludovica, durante el período marzo-diciembre de 2011.

Diseño

Se realizó un estudio observacional descriptivo, de seguimiento. Se incluyeron niños de 6 meses de edad, nacidos a término (entre las semanas 37 y 41 de gestación), con peso, talla y perímetro cefálico adecuados para la edad y cuyos padres habían aceptado participar del estudio y habían firmado el consentimiento informado (CI).

Fueron excluidos los niños con enfermedad en curso, síndromes genéticos o patología crónica,

que hubieran padecido alguna afección del sistema nervioso central (SNC) y los niños de bajo peso al nacer.

El muestreo fue intencional. Se incluyeron todos los niños que cumplían con los criterios de inclusión y fueron atendidos entre los meses de marzo y diciembre de 2011. Presumiendo una prevalencia de trastornos en el desarrollo del 20 %^{8,9}, el tamaño muestral fue calculado para estimar la prevalencia de trastornos en el desarrollo en los niños de 6 y 9 meses, con una confianza del 95 % y un error de 0,07. El número estimado fue de 126 niños, que fue, finalmente, ajustado por una posible pérdida en el seguimiento del 15 % y llegó, entonces, a ser 145 el número de niños para ser enrolados.

Se evaluó el desarrollo psicomotor, el cual se definió como la progresiva y ordenada adquisición de habilidades funcionales del niño durante el crecimiento, a través de la EEDP, que evaluaba las áreas social, lenguaje, coordinación y motricidad.⁴⁻¹⁰

Esta prueba arrojaba coeficientes de desarrollo (CD) que se clasificaban en las siguientes categorías:

Mayor de 0,85 o igual: normal.

Entre 0,84 y 0,7: riesgo.

Menor de 0,69 o igual: retraso.

La inteligencia sensoriomotriz, definida por J. Piaget como la capacidad de resolver problemas a partir de actividades en las que intervenían, sobre todo, la percepción, las actitudes (el tono) y los movimientos sin evocaciones simbólicas (antes de la aparición del lenguaje),¹¹ fue evaluada a través de la EAIS, que arrojaba las siguientes categorías:

Percentil de 50 a 100: normal.

Percentil mayor de 10 y menor de 50: riesgo.

Percentil 10 o menos: retraso.

Además, se relevaron los datos sociodemográficos edad, escolaridad, situación laboral de los padres y antecedentes obstétricos.

Consideraciones éticas

El estudio fue aprobado por el Comité Institucional de Revisión de Protocolos de Investigación (CIRPI) del Hospital de Niños Sor María Ludovica en marzo de 2011.

Análisis estadístico

Los datos obtenidos se analizaron con el paquete estadístico R, versión 3.3.1. Se determinaron las prevalencias de riesgo o retraso del desarrollo psicomotor y de la inteligencia

sensoriomotriz. Las variables cualitativas se informaron como porcentajes (frecuencias), y las cuantitativas, como mediana (rango intercuartil –*interquartile range*; IQR, por sus siglas en inglés–) Las prevalencias de resultados no esperados para la edad en ambas escalas se informaron con su respectivo intervalo de confianza (IC) del 95 %.

RESULTADOS

Inicialmente, fueron incorporados al estudio 140 niños de 6 meses de edad; sin embargo, 38 niños, por distintos motivos, discontinuaron el seguimiento, por lo cual la muestra final estuvo conformada por 102 niños. Todas las familias a las que se invitó a participar del protocolo aceptaron formar parte.

Los niños incorporados nacieron de un embarazo sin complicaciones y a término. El 8 % (8) de los padres se encontraban desocupados y el 71 % (72) presentaban empleo informal. El 70 % (71) de las madres eran amas de casa. En la *Tabla 1*, se presentan las características sociodemográficas generales.

A los 6 meses, el 22,5 % (23) de los lactantes presentaron riesgo o retraso en el desarrollo. Las prevalencias de resultados no esperados para la edad, según la EEDP y la EAIS, fueron

del 13,7 % (el 7,0 %; el 20,4 %) y del 16,7 % (el 9,4 %; el 23,9 %), respectivamente. De los niños que puntuaron mal, el 34,7 % (8/23) fallaron en ambas pruebas.

Independientemente de los resultados globales de la EEDP, a los 6 meses de vida, el área del lenguaje fue la más comprometida (*Tabla 2*).

De los 23 lactantes que asistieron a estimulación y fueron reevaluados a los 9 meses de edad, el 84 % (19) de los niños mostraron resultados normales en la EEDP en la segunda evaluación y el 16 % (4), en riesgo; ninguno en retraso. Del mismo modo, el 79 % (18) fueron normales según la EAIS en la segunda evaluación y el 21 % (5) presentaron riesgo; ninguno resultó en retraso.

A los 9 meses, la prevalencia de riesgo/retraso fue del 20,6 %, que fue del 14,7 % (el 7,8 %; el 21,6 %) en la EEDP y del 9,8 % (el 4,0 %; el 15,6 %) en la EAIS.

El 88 % de los lactantes que puntuaron normal en la primera evaluación en el desarrollo psicomotor volvieron a presentar resultados acordes a lo esperado al ser reevaluados. En tanto que un 12 % pasaron a puntuar en riesgo. Respecto de aquellos lactantes que, a los 6 meses, presentaron resultados en riesgo, el 77 %, al ser reevaluados, puntuaron dentro de lo esperado para su edad cronológica; el 23 % permanecieron en riesgo, y el único niño que, en la primera evaluación, mostraba retraso en EEDP pasó a riesgo en la segunda (*Tabla 3*).

El 94 % de los lactantes que puntuaron “normal” en inteligencia sensoriomotriz, a los 6 meses de vida, volvieron a presentar resultados acordes a lo esperado a los 9 meses, mientras que un 6 % de los niños que, a los 6 meses, presentaron resultados acordes a la edad en la EAIS presentaron riesgo (el 4 %) o retraso (el 2 %) al ser reevaluados. Estos lactantes no recibieron intervención con estimulación temprana entre la primera y la segunda evaluación (*Tabla 3*).

TABLA 1. Caracterización de la muestra. N: 102

Variable	Mediana (IQR) N (%)
Sexo (F)	54 (53)
Edad gestacional (semanas)	39 (38-40)
Peso de nacimiento (g)	3300 (2500-4000)
Perímetro cefálico a los 6 meses (cm)	42 (39-48)
Peso a los 6 meses (g)	7620 (5400-10970)
Talla a los 6 meses (cm)	65 (51-89)
Edad materna (años)	24 (21-30)
Edad paterna (años)	29 (23-34)
Escolaridad materna (secundario incompleto)	65 (64)
Escolaridad paterna (secundario incompleto)	70 (69)
Lactancia materna exclusiva a los 6 meses de vida	44 (43)
Tipo de parto (vaginal)	72 (71)
Colecho	48 (47)

IQR: rango intercuartílico.

TABLA 2. Resultados de la Escala de Evaluación del Desarrollo Psicomotor por áreas a los 6 meses de edad. N: 102

Áreas	No normal Porcentaje y número de casos
Lenguaje	13 % (13), IC 95 % : 6,3 % ; 19,2 %
Motora	6 % (6), IC 95 % : 1,3 % ; 10,4 %
Coordinación	5 % (5), IC 95 % : 0,7 % ; 9,1 %
Social	5 % (5), IC 95 % : 0,7 % ; 9,1 %

IC: intervalo de confianza.

Hubo un 21 % (21) de niños que fueron derivados a estimulación temprana en la segunda evaluación, el 81 % (17) de los cuales presentaban resultados “normales” en la primera evaluación.

DISCUSIÓN

El hallazgo más importante de este estudio es que la observación global del desarrollo de la muestra a los 6 meses de vida de lactantes clínicamente sanos, que concurren al control de salud, evaluada por las dos pruebas (EEDP y EAIS), mostró que el 22,5 % (n= 23) de los lactantes presentó indicadores de alteración del desarrollo psicomotor o en la inteligencia sensoriomotriz. De ellos, 17 lactantes presentaron retraso, 8 de los cuales fallaron en ambas pruebas.

A diferencia de Bermúdez y Carabajal,⁸ que, utilizando la EEDP, encontraron un 22,8 % de riesgo y retraso en el grupo etario de 7 a 12 meses, en nuestros lactantes, se observó un 14,7 % con riesgo o retraso. En el mencionado estudio, evaluaron 559 niños de entre 0 y 24 meses de edad, y realizaron una comparación por semestre, ambas poblaciones correspondieron a muestras tomadas de familias asistidas en el sistema público de salud. Lejarraga et al.,⁹ utilizando la Prueba Nacional de Pesquisa (PRUNAPE), encontraron un 20 % de retraso en el desarrollo; los autores evaluaron una población de niños de 0 a 6 años, de diferentes niveles socioeconómicos. Al analizar el grupo de niños de entre 12 y 24 meses, de nivel socioeconómico bajo, dichos autores encontraron resultados similares a los de Bermúdez y Carabajal.⁸

Tal como reflejan los resultados, en nuestro estudio, se observa una menor prevalencia de riesgo o retraso. Si bien resulta aventurado formular una conjetura, se debe considerar que los lactantes de nuestro estudio pertenecen a una población que tiene acceso a los servicios de

salud y tiene incorporadas pautas de conducta sanitarias; los niños son llevados periódicamente al control pediátrico y cumplen con el esquema de vacunación. Además, también se debería tener en cuenta la menor sensibilidad por parte de las herramientas de pesquisa a la hora de evaluar a niños de esta edad.

En el presente estudio, el 13,7 % de los lactantes a los 6 meses presentaba riesgo/retraso según la EAIS. Oiberman et al.⁷⁻¹² encontraron, en la población argentina, una prevalencia de riesgo o retraso con la EAIS del 27,75 % (el 14 % de riesgo y el 13,75 % de retraso), la cual, a priori, fue superior a la hallada en nuestra muestra y que podría explicarse por el tamaño muestral de nuestro estudio. Sin embargo, los resultados de Oiberman et al. no fueron separados por edad y no se especificaron las prevalencias para los 6 meses de edad. Además, su muestra fue de niños de 6 a 30 meses, pero incluyó un escaso número de lactantes de 6 y 9 meses (34 lactantes de 6 meses y 36 de 9 meses).

Debe tenerse en cuenta que nuestros hallazgos de prevalencia de riesgo o retraso a los 9 meses no son comparables con los resultados de Bermúdez ni de Oiberman, dado que, en nuestro estudio, los lactantes con riesgo o retraso a los 6 meses fueron intervenidos. Del mismo modo, tampoco se pueden comparar con un estudio más reciente realizado en Chile, que evaluaba, con la EEDP, a niños de 8 a 24 meses de edad, de nivel socioeconómico bajo, en el que hallaron un 28,9 % de niños con riesgo y retraso.¹³

Publicaciones internacionales, como la realizada por Q. Wei et al.,¹⁴ encontraron que el 39,7 % de los niños menores de 3 años evaluados presentaba retraso en el desarrollo en, al menos, una de las cinco áreas. Concluyeron que existía una alta prevalencia de retraso en el desarrollo en los niños menores de tres años en las zonas

TABLA 3. Resultados de la Escala de Evaluación del Desarrollo Psicomotor y Escala Argentina de Inteligencia Sensoriomotriz a los 9 meses de vida comparada con los resultados obtenidos a los 6 meses. N: 102

		Segunda evaluación		
		Normal N (%)	Riesgo N (%)	Retraso N (%)
EEDP, primera evaluación	Normal	77 (88)	11 (12)	0
	Riesgo	10 (77)	3 (23)	0
	Retraso	0	1 (100)	0
EAIS, primera evaluación	Normal	80 (94)	3 (4)	2 (2)
	Retraso	12 (71)	5 (29)	0

EEDP: Escala de Evaluación del Desarrollo Psicomotor; EAIS: Escala Argentina de Inteligencia Sensoriomotriz.

afectadas por la pobreza en China y propusieron implementar un programa de detección y atención temprana de esta problemática.

Una debilidad de nuestro estudio se relaciona con la homogeneidad de la muestra en cuanto a las características socioeconómicas, lo que no permitió encontrar relaciones significativas entre el desarrollo psicomotor o la inteligencia sensoriomotriz y el nivel educativo de los padres, la edad de la madre, etc. Tampoco fueron evaluados otros factores, como la presencia de anemia y la deficiencia de micronutrientes, en particular, hierro, cuyo impacto negativo sobre el desarrollo de habilidades psicomotoras ha sido ampliamente documentado.^{15,16}

El 83 % de los niños que asistieron a estimulación temprana a los 6 meses de vida presentaron resultados acordes a lo esperado para su edad cronológica, en tanto que el 17 % restante, a pesar de presentar resultados no esperados para la edad, mejoró el rendimiento en las pruebas. Aunque hubo una tendencia de evolución favorable luego de la intervención con estimulación temprana, no constituyó evidencia científica sobre la utilidad de este tipo de intervención. Serán necesarias futuras investigaciones que indaguen sobre el tema.

En la revisión internacional, una investigación realizada por Walker et al. demuestra los beneficios de la estimulación psicosocial para favorecer el desarrollo en los niños desnutridos.¹⁷ En este estudio, los niños que fueron intervenidos durante 2 años con estimulación temprana mejoraron su rendimiento. A su vez, Moreno Mora et al. muestran la eficacia de un programa de estimulación integral realizado a niños de bajo peso con retraso en el desarrollo, que evidencia la tendencia a una evolución favorable.¹⁸

Como el desarrollo es un proceso dinámico de adquisición de diferentes habilidades de complejidad creciente, los aspectos que se evalúan a los 9 meses no son los mismos que fueron evaluados previamente. Es decir que aquel niño que, a los 6 meses, había puntuado bien en las escalas utilizadas y, a los 9 meses, presentaba resultados no acordes a lo esperado no ha podido construir nuevas habilidades en etapas posteriores a las evaluadas.

Dado que, a los 6 y a los 9 meses de edad, un número considerable de lactantes clínicamente sanos fueron derivados a estimulación temprana, siendo esta una población que no era evaluada en su desarrollo en los controles de rutina, se considera importante implementar acciones

tendientes a la detección de dificultades en el desarrollo psicomotor e inteligencia sensoriomotriz, que brinde una mirada integral del niño y permita detectar, de manera temprana, indicios o signos de alteración en estas.

CONCLUSIONES

En esta población, el 22,5 % de los lactantes clínicamente sanos presentó riesgo/retraso del desarrollo psicomotor y cognitivo a los 6 meses en, al menos, una de las pruebas. La prevalencia a los 9 meses fue mayor que la esperada para esa edad.

La evaluación temprana del desarrollo de los lactantes permitió detectar alteraciones en este e intervenir precozmente. ■

REFERENCIAS

- Cardoso MA, Hure AJ. Nutrition in the first 500 days of life. *Public Health Nutr.* 2014; 17(9):1907-8.
- Cafiero PJ. Desarrollo Infantil y sus alteraciones. En Sociedad Argentina de Pediatría. *Pronap.* 2008;1:62-3.
- Lejarraga H, Kelmansky D, Passucci M, Masautis A, et al. Evaluación del desarrollo psicomotor del niño en grupos de población como indicador positivo de salud. *Arch Argent Pediatr.* 2016;114(1):23-9.
- Rodríguez S, Arancibia V, Undurraga C. Escala de evaluación del desarrollo psicomotor: 0 a 24 meses. 12.a ed. Santiago de Chile: Galdoc; 1996.
- Oiberman A, Mansilla M, Orellana L. Métodos y resultados. En Nacer y Pensar Construcción de la Escala Argentina de la Inteligencia sensorio Motriz (EAIS) de 6 meses a 2 años. Vol I. Buenos Aires: CIIPME-CONICET; 2002:20-5.
- Schapiro IT. Comentarios y aportes sobre desarrollo e inteligencia sensorio-motriz en lactantes. Análisis de herramientas de evaluación de uso frecuente. Actualización bibliográfica. *Rev Hosp Mater Infant Ramón Sardá.* 2007;26(1):21-7.
- Oiberman A, Mansilla M, Orellana L. Evaluación de la inteligencia en bebés argentinos: Escala Argentina de Inteligencia Sensoriomotriz. *Arch Argent Pediatr.* 2006;104(4):316-23.
- Bermúdez E, Carabajal N. Evaluación del Desarrollo Psicomotriz en niños de 0 a 24 meses. *Arch Argent Pediatr.* 1995;93(6):354-62.
- Lejarraga H, Menéndez A, Menzano E, Guerra L, et al. Screening for developmental problems at primary care level: a field programme in San Isidro, Argentina. *Paediatr Perinat Epidemiol.* 2008;22(2):180-7.
- Lejarraga H. Desarrollo del niño en contexto. Buenos Aires: Paidós; 2006.
- Piaget J. El nacimiento de la inteligencia en el niño. Ginebra: Neuschatel Delachaux et Niestlé; 1973.
- Oiberman A, Paolini C, Mansilla M. Escala Argentina de Inteligencia Sensorio Motriz. Percentiles Nacionales. *Interdisciplinaria.* 2012;29(2):305-23.
- Santelices Álvarez M, Besoain C, Escobar M. Monoparentalidad, trabajo materno y desarrollo psicomotor infantil: Un estudio chileno en niños que asisten a salas cuna en contexto de pobreza. *Univ Psychol.* 2015;14(2):675-84.
- Wei Q, Zhang J, Scherpier R, Zhao C, et al. High prevalence of developmental delay among children under three years

- of age in poverty-stricken areas of China. *Public Health*. 2015;129(12):1610-7.
15. Carter RC, Jacobson JL, Burden MJ, Armony-Sivan R, et al. Iron deficiency anemia and cognitive function in infancy. *Pediatrics*. 2010;126(2):e427-34.
16. Lozoff B, Smith J, Kaciroti N, Clark K, et al. Functional significance of early-life iron deficiency: outcomes at 25 years. *J Pediatr*. 2013;163(5):1260-6.
17. Walker SP, Chang S, Powell CA, Baker-Henningham H. Building human capacity through early childhood intervention: the Child Development Research programme at the Tropical Medicine Research Institute, The University of the West Indies, Kingston, Jamaica. *West Indian Med J*. 2012;61(4):316-22.
18. Moreno Mora R, Pérez Díaz C. Retardo en el neurodesarrollo en niños de la Habana Vieja". *Rev Cubana Med Gen Integr*. 2008;24(3) [Consulta: 28 de enero de 2019]. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/mgi/v24n3/mgi12308.pdf>.

Artículos seleccionados

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

Pediatrics. 2019 Feb;143(2)

Hallazgos retinianos en niños pequeños con aumento de la presión intracraneana de causas no traumáticas (Shi A, et al. *Retinal finding in young children with increased intracranial pressure from non traumatic causes*)

Comentario: Dr. Javier Indart de Arza. Unidad de Violencia Familiar. Hospital General de Niños Dr. Pedro de Elizalde. Ciudad de Buenos Aires.

JAMA Pediatr. 2019 Jan 28. doi: 10.1001/jamapediatrics.2018.5056

Asociación entre el tiempo de pantalla y el desempeño de los niños en una prueba de pesquisa de neurodesarrollo (Madigan S, et al. *Association between screen time and children's performance on a developmental screening test*)

Comentario: Dra. Paula Otero. Subcomisión de TIC de la Sociedad Argentina de Pediatría.

Pediatrics. 2019 Mar;143(3). pii: e20182507

Factores asociados con pasajeros infantojuveniles sin sujetar en choques de vehículos automotores (Roehler DR, et al. *Factors associated with unrestrained young passengers in motor vehicle crashes*)

Comentario: Dra. Ingrid Waisman. Comité Nacional de Prevención de Lesiones de la Sociedad Argentina de Pediatría.

J Depress Anxiety 2018;7:1

El impacto del uso de dispositivos electrónicos en niños (Sundus M. *The impact of using gadgets on children*)

Comentario: Dr. Fernando Lamas. Subcomisión de Tecnologías de Información y Comunicación de la Sociedad Argentina de Pediatría.

Pediatrics. 2019 Jan;143(1). pii: e20183348

Eligiendo el juguete adecuado para los niños en la era digital (Healey A, et al. *Selecting appropriate toys for young children in the digital era*)

Comentario: Dr. Fernando Lamas. Subcomisión de Tecnologías de Información y Comunicación de la Sociedad Argentina de Pediatría.

Pediatrics. 2018 Dec;142 (6). pii: e20182119

Tener sobrepeso u obesidad y el desarrollo del asma (Lang JE, et al. *Being overweight or obese and the development of asthma*)

Comentario: Dra. Verónica Giubergia. Hospital de Pediatría Juan P. Garrahan. Buenos Aires.

Assessment of sensorimotor intelligence and psychomotor development in clinically healthy infants assisted in the public health sector

María F. Romero, B.S.^a, Juan P. Copparoni, B.S.^a, María V. Fasano, M.D.^a, Marisa Sala, M.D.^a, Mariela Mansilla, M.D.^a, Agustina Vericat, M.D.^a and Liliana Disalvo, Biochemist^a

ABSTRACT

Introduction: Infancy is the period of greatest neuroplasticity. The early detection of developmental disorders helps to provide a timely intervention aimed at reducing sequelae and/or complications.

Objective: To assess psychomotor and cognitive development in infants between 6 and 9 months old assisted in the public health sector.

Population and methods: Descriptive study with follow-up of full-term infants who were clinically healthy at the time of assessment and had an adequate weight, height, and head circumference for their age. The Assessment Scale of Psychomotor Development and the Argentine Scale of Sensorimotor Intelligence were used in infants aged 6-9 months. Early stimulation was the intervention provided to those who showed a risk or delay. The prevalence of risk/delay of psychomotor development and sensorimotor intelligence was determined. The statistical software package R, version 3.3.1 was used.

Results: A total of 102 children were assessed. At 6 months old, 22.5 % had a developmental risk/delay. The prevalence of unexpected results for age in psychomotor development and sensorimotor intelligence was 13.7 % and 16.7 %, respectively. These children received early stimulation and all showed improved results. At 9 months old, the prevalence of risk/delay was 20.6 %: 14.7 % in psychomotor development and 9.8 % in sensorimotor intelligence.

Conclusion: At 6 months old, 22.5 % of infants had a developmental risk/delay; at 9 months old, this prevalence was 20.6 %. An early assessment of development helped to detect disorders and provide an early intervention.

Key words: *infant development, cognition, developmental delay.*

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2019.eng.224>

To cite: Romero MF, Copparoni JP, Fasano MV, Sala M, et al. Assessment of sensorimotor intelligence and psychomotor development in clinically healthy infants assisted in the public health sector. *Arch Argent Pediatr* 2019;117(4):224-229.

a. Pediatric Research and Development Institute (Instituto de Desarrollo e Investigaciones Pediátricas, IDIP), Hospital de Niños Sor María Ludovica, La Plata, Argentina.

E-mail address:

María F. Romero, B.S.:
romero.mflor@gmail.com

Funding:

SANCOR Cooperativas Unidas Limitada (C.U.L.).

Conflict of interest:

None.

Received: 4-24-2018

Accepted: 1-24-2019

INTRODUCTION

Infancy is a critical and vulnerable stage. It is considered the postnatal period of greatest neuroplasticity, during which breastfeeding and the bond generated through this practice will have immediate and mediate consequences on a child's optimal development.¹

Infant development is a dynamic and continuous process for the progressive organization of biological, psychological, and sociocultural functions that combine in a complex interaction. It takes place from conception to maturity and is intimately related to the development of the nervous system.² It is relevant to measure developmental disorders, especially in a critical and vulnerable period between 0 and 5 years old.³

Several instruments of varying complexity are useful to assess different aspects of neurodevelopment. For example, the Assessment Scale of Psychomotor Development (*Escala de Evaluación del Desarrollo Psicomotor*, EEDP), a qualitative-quantitative development screening instrument for children aged 0-24 months that allows to establish a development coefficient. The EEDP assesses, in an objective, valid, and reliable manner, infant performance in situations that require a certain level of psychomotor development for resolution.⁴

The Argentine Scale of Sensorimotor Intelligence (*Escala Argentina de Inteligencia Sensorio motriz*, EAIS) is used to assess sensorimotor intelligence in children aged 6-24 months, thus allowing to detect

cognitive alterations. The EAIS has standard reference values for the Argentine population.⁵

In our region, few studies have been published on the prevalence of developmental delay in “apparently healthy” children. Schapira and Oiberman have proposed that “both instruments may be considered complementary and essential because they provide a comprehensive child assessment”.^{6,7}

Although some publications used one instrument or the other, there were no studies that had used both in a clinically healthy population.

In this study, the use of both the EEDP and the EAIS has allowed us to assess different child development aspects, thus favoring a comprehensive perspective of children and the early detection of disorders in one or more areas of development. This view promotes a timely intervention and the prevention of long-term negative consequences.

The objective of this study was to assess psychomotor development and sensorimotor intelligence in infants at 6 and 9 months old assisted in the public health sector.

POPULATION AND METHODS

Infants were assessed at 6 and 9 months old among those who attended a pediatric health checkup at the Health Observatory of the Pediatric Research and Development Institute (*Instituto de Desarrollo e Investigaciones Pediátricas, IDIP*), Hospital Sor María Ludovica, between March and December 2011.

Design

This was an observational, descriptive follow-up study. Infants aged 6 months, who had been born at term (between 37 and 41 weeks of gestation) and had an adequate weight, height, and head circumference for age and whose parents had agreed to participate in the study and had signed the informed consent were included.

Infants who had an ongoing disease, a genetic disorder or a chronic condition, who had had a central nervous system disease, or who had a low birth weight were excluded.

The sample was purposively selected. All infants who met the inclusion criteria were included and were seen between March and December 2011. Assuming a 20 % prevalence of developmental disorders,^{8,9} the sample size was calculated to estimate the prevalence of developmental disorders in infants aged 6-9 months, with a 95 % confidence and a

0.07 error. The number was estimated at 126 infants, which was finally adjusted for a 15 % potential loss to follow-up, thus establishing that 145 infants had to be enrolled.

Psychomotor development, defined as the progressive and orderly acquisition of functional skills during growth, was assessed using the EEDP, which examined the social, language, coordination, and motor areas.⁴⁻¹⁰

This test generated development coefficients (DCs) that were classified in the following categories:

Greater than or equal to 0.85: normal.

Between 0.84 and 0.7: risk.

Lower than or equal to 0.69: delay.

Sensorimotor intelligence, defined by J. Piaget as the ability to solve problems based on activities that involved, above all, perception, attitudes (tone), and movements without symbolic evocation (before language development),¹¹ was assessed using the EAIS, which generated the following categories:

Percentile between the 50th and the 100th: normal.

Percentile above the 10th and below the 50th: risk.

10th percentile or below: delay.

In addition, the following sociodemographic data were recorded: parental age, level of education, employment status, and obstetric history.

Ethical considerations

The study was approved by the Institutional Research Protocol Review Committee (*Comité Institucional de Revisión de Protocolos de Investigación, CIRPI*) of Hospital de Niños Sor María Ludovica in March 2011.

Statistical analysis

Collected data were analyzed using the statistical software package R, version 3.3.1. The prevalence of risk/delay of psychomotor development and sensorimotor intelligence was determined. Qualitative outcome measures were reported as percentage (frequency), whereas quantitative outcome measures, as median (interquartile range [IQR]). The prevalence of unexpected results for age in both instruments was described with its corresponding 95 % confidence interval (CI).

RESULTS

Initially, 140 infants aged 6 months were included in the study; however, 38 infants were

excluded from follow-up for different reasons, so the final sample was made up of 102 infants. All families who were invited to be in the study protocol agreed to participate.

Infants who were included had been born at term from an uncomplicated pregnancy. Among fathers, 8 % (8) were unemployed and 71 % (72) had an informal employment relationship; 70 % (71) of mothers were homemakers. *Table 1* shows the general sociodemographic characteristics.

At 6 months old, 22.5 % (23) of infants had a developmental risk/delay. The prevalence of unexpected results for age as per the EEDP and the EAIS was 13.7 % (7.0 %, 20.4 %) and 16.7 % (9.4 %, 23.9 %), respectively. Among infants who had a poor score, 34.7 % (8/23) failed both tests.

Regardless of the overall results in the EEDP, at 6 months old, the language area was the most affected one (*Table 2*).

Among the 23 infants who received stimulation and were reassessed at 9 months old, 84 % (19) showed normal results in the second EEDP assessment and 16 % (4) showed a risk; none had a delay. Likewise, 79 % (18) had normal results in the second EAIS assessment and 21 % (5) had a risk; none resulted in a delay.

TABLE 1. Sample characteristics. N: 102

Outcome measure	Median (IQR) N (%)
Sex (F)	54 (53)
Gestational age (weeks)	39 (38-40)
Birth weight (g)	3300 (2500-4000)
Head circumference at 6 months old (cm)	42 (39-48)
Weight at 6 months old (g)	7620 (5400-10970)
Height at 6 months old (cm)	65 (51-89)
Maternal age (years old)	24 (21-30)
Paternal age (years old)	29 (23-34)
Maternal level of education (incomplete secondary education)	65 (64)
Paternal level of education (incomplete secondary education)	70 (69)
Exclusive breastfeeding at 6 months old	44 (43)
Type of delivery (vaginal)	72 (71)
Co-sleeping	48 (47)

IQR: interquartile range.

At 9 months old, the prevalence of risk/delay was 20.6 %; 14.7 % (7.8 %, 21.6 %) corresponded to the EEDP and 9.8 % (4.0 %, 15.6 %) to the EAIS.

Among infants who had a poor score in the first psychomotor development assessment, 88 % had results that were as expected in the second assessment. However, 12 % had a risk score. In relation to infants who, at 6 months old, had a risk score, 77 % had results that were as expected for their chronological age in the second assessment; 23 % remained at risk, and the only infant who had a delay according to the EEDP showed a risk in the second assessment (*Table 3*).

Among infants who had a normal score in the sensorimotor intelligence test at 6 months old, 94 % had again results that were as expected at 9 months old, whereas 6 % of those whose results were as expected for their age at 6 months old in the EAIS showed a risk (4 %) or delay (2 %) in the second assessment. These infants did not receive an early stimulation intervention between the first and the second assessment (*Table 3*).

A total of 21 % (21) of infants were referred for early stimulation in the second assessment, 81 % (17) of these had had "normal" results in the first assessment.

DISCUSSION

The most significant finding of this study was that the overall observation of development in a sample of clinically healthy infants at 6 months old attending a health checkup and assessed using two tests (EEDP and EAIS) showed that 22.5 % (n = 23) of infants had signs of psychomotor development or sensorimotor intelligence alterations. Of these, 17 had a delay; and 8 of them failed both tests.

Unlike Bermúdez and Carabajal,⁸ who used the EEDP and found a 22.8 % risk/delay in the 7-12-month-old age group, in our infants, the risk/delay accounted for 14.7 %. In that study, 559 infants and toddlers aged 0-24 months were assessed and a half-year comparison was done;

TABLE 2. Results of the Assessment Scale of Psychomotor Development by area at 6 months old. N: 102

Areas	Not normal Percentage and number of cases	
	Language	13 % (13)
Motor	6 % (6)	IC 95 %: 1.3 %; 10.4 %
Coordination	5 % (5)	IC 95 %: 0.7 %; 9.1 %
Social	5 % (5)	IC 95 %: 0.7 %; 9.1 %

CI: confidence interval.

both populations corresponded to samples made up of families who attended the public health care system. Lejarraga et al.,⁹ used the National Screening Test (*Prueba Nacional de Pesquisa*, PRUNAPE) and found a 20 % developmental delay; the authors assessed a population of children aged 0-6 years who had different socioeconomic levels. When analyzing toddlers who were between 12 and 24 months old and had a low socioeconomic level, the authors' findings were similar to those of Bermúdez and Carabajal.⁸

As reflected by results, in our study, there was a lower prevalence of risk or delay. Although it would be adventurous to take a guess, it should be considered that infants in our study belonged to a population with access to health services and that had embraced health care behavioral patterns; children are periodically taken for a pediatric health checkup and comply with their immunization schedule. In addition, it is also worth considering that screening instruments have a lower sensitivity when assessing children in this age group.

In this study, 13.7 % of infants at 6 months old had a risk/delay as per the EAIS. Oiberman et al.⁷⁻¹² found, in the Argentine population, a prevalence of risk or delay of 27.75 % with the EAIS (14 % of risk and 13.75 % of delay); *a priori*, this was higher than the prevalence observed in our sample and this may be explained by the sample size of our study. However, the findings of Oiberman et al. were not divided by age and did not specify the prevalence at 6 months old. Besides, their sample was made up of infants and toddlers aged 6-30 months, but included a scarce number of infants who were 6 to 9 months old (34 participants were 6 months and 36, 9 months).

It should be taken into consideration that our findings regarding a risk or delay prevalence at 9 months old are not comparable to the results

by Bermúdez or Oiberman, because, in our study, infants with a risk or delay at 6 months old received an intervention. Likewise, it cannot be compared to a more recent study conducted in Chile that used the EEDP to assess infants and toddlers aged 8-24 months with a low socioeconomic level and found a 28.9 % of risk/delay.¹³

International publications, like the one by Q. Wei et al.,¹⁴ found that 39.7 % of infants and toddlers younger than 3 years had a developmental delay in at least one of the five areas. They concluded that there was a high prevalence of developmental delay in infants and toddlers younger than 3 years in poverty-stricken areas of China and proposed to implement an early detection and management program to approach this problem.

A weakness of our study was that our sample was homogeneous in terms of socioeconomic characteristics, which prevented us from establishing significant relations between psychomotor development or sensorimotor intelligence and parental level of education, maternal age, etc. Other factors were not assessed either, like the presence of anemia and micronutrient deficiency, especially iron, whose negative impact on psychomotor abilities has been widely documented.^{15,16}

Among the infants who received early stimulation at 6 months old, 83 % showed results according to what was expected for their age, whereas the remaining 17 % improved their performance, in spite of having results that were not expected for their age. Although there was a trend towards a favorable course after the early stimulation intervention, this was not considered scientific evidence on the usefulness of this type of intervention. Future studies are required to investigate this subject matter.

TABLE 3. Results of the Assessment Scale of Psychomotor Development and the Argentine Scale of Sensorimotor Intelligence at 9 months old compared to the results obtained at 6 months old. N: 102

		Normal N (%)	Second assessment	
			Risk N (%)	Delay N (%)
EEDP, first assessment	Normal	77 (88)	11 (12)	0
	Risk	10 (77)	3 (23)	0
	Delay	0	1 (100)	0
EAIS, first assessment	Normal	80 (94)	3 (4)	2 (2)
	Delay	12(71)	5 (29)	0

EEDP: Assessment Scale of Psychomotor Development; EAIS: Argentine Scale of Sensorimotor Intelligence.

Based on an international review, a study by Walker et al. showed that psychosocial stimulation was beneficial for the development of malnourished children.¹⁷In this study, children who received early stimulation for 2 years improved their performance. In turn, Moreno Mora et al. have demonstrated the effectiveness of a comprehensive stimulation program for low-weight children with developmental delay, which evidenced the trend towards a favorable course.¹⁸

Given that development is a dynamic process for the acquisition of different, increasingly complex abilities, the aspects assessed at 9 months old are not the same as the ones assessed before. This means that an infant that, at 6 months old, had a good score in any instrument used and whose results at 9 months old were not as expected, was not able to develop new abilities in stages that are subsequent to those assessed before.

Since, at 6 and 9 months old, a considerable number of clinically healthy infants were referred for early stimulation and that this population was not assessed in terms of development during their routine health checkup, it is important to implement actions aimed at detecting psychomotor development and sensorimotor intelligence alterations, providing a comprehensive perspective of children, and finding signs or evidence of disorders.

CONCLUSIONS

In this population, 22.5 % of clinically healthy infants showed a risk/delay of psychomotor and cognitive development at 6 months old in at least one of the tests. The prevalence at 9 months old was higher than expected for the age.

An early assessment of infant development helped to detect developmental disorders and provide an early intervention. ■

REFERENCES

- Cardoso MA, Hure AJ. Nutrition in the first 500 days of life. *Public Health Nutr.* 2014; 17(9):1907-8.
- Cafiero PJ. Desarrollo Infantil y sus alteraciones. In: Sociedad Argentina de Pediatría. *Pronap.* 2008; 1:62-3.
- Lejarraga H, Kelmansky D, Passucci M, Masautis A, et al. Evaluación del desarrollo psicomotor del niño en grupos de población como indicador positivo de salud. *Arch Argent Pediatr.* 2016; 114(1):23-9.
- Rodríguez S, Arancibia V, Undurraga C. Escala de evaluación del desarrollo psicomotor: 0 a 24 meses. 12.a ed. Santiago de Chile: Galdoc; 1996.
- Oiberman A, Mansilla M, Orellana L. Métodos y resultados. In: Nacer y Pensar Construcción de la Escala Argentina de la Inteligencia sensorio Motriz (EAIS) de 6 meses a 2 años. Vol I. Buenos Aires: CIIPME-CONICET; 2002.p.20-5.
- Schapiro IT. Comentarios y aportes sobre desarrollo e inteligencia sensorio-motriz en lactantes. Análisis de herramientas de evaluación de uso frecuente. Actualización bibliográfica. *Rev Hosp Mater Infant Ramón Sardá.* 2007; 26(1):21-7.
- Oiberman A, Mansilla M, Orellana L. Evaluación de la inteligencia en bebés argentinos: Escala Argentina de Inteligencia Sensoriomotriz. *Arch Argent Pediatr.* 2006; 104(4):316-23.
- Bermúdez E, Carabajal N. Evaluación del Desarrollo Psicomotriz en niños de 0 a 24 meses. *Arch Argent Pediatr.* 1995; 93(6):354-62.
- Lejarraga H, Menéndez A, Menzano E, Guerra L, et al. Screening for developmental problems at primary care level: a field programme in San Isidro, Argentina. *Paediatr Perinat Epidemiol.* 2008; 22(2):180-7.
- Lejarraga H. Desarrollo del niño en contexto. Buenos Aires: Paidós; 2006.
- Piaget J. El nacimiento de la inteligencia en el niño. Ginebra: Neuschatel Delachaux et Niestlé; 1973.
- Oiberman A, Paolini C, Mansilla M. Escala Argentina de Inteligencia Sensorio Motriz. Percentiles Nacionales. *Interdisciplinaria.* 2012; 29(2):305-23.
- Santelices Álvarez M, Besoain C, Escobar M. Monoparentalidad, trabajo materno y desarrollo psicomotor infantil: Un estudio chileno en niños que asisten a salas cuna en contexto de pobreza. *Univ Psychol.* 2015; 14(2):675-84.
- Wei Q, Zhang J, Scherpbier R, Zhao C, et al. High prevalence of developmental delay among children under three years of age in poverty-stricken areas of China. *Public Health.* 2015; 129(12):1610-7.
- Carter RC, Jacobson JL, Burden MJ, Armony-Sivan R, et al. Iron deficiency anemia and cognitive function in infancy. *Pediatrics.* 2010; 126(2):e427-34.
- Lozoff B, Smith J, Kaciroti N, Clark K, et al. Functional significance of early-life iron deficiency: outcomes at 25 years. *J Pediatr.* 2013; 163(5):1260-6.
- Walker SP, Chang S, Powell CA, Baker-Henningham H. Building human capacity through early childhood intervention: The Child Development Research programme at the Tropical Medicine Research Institute, The University of the West Indies, Kingston, Jamaica. *West Indian Med J.* 2012; 61(4):316-22.
- Moreno Mora R, Pérez Díaz C. Retardo en el neurodesarrollo en niños de la Habana Vieja". *Rev Cubana Med Gen Integr.* 2008;24(3) [Accessed on: January 28th, 2019]. Available at: <http://scielo.sld.cu/pdf/mgi/v24n3/mgi12308.pdf>.

Relación de los índices de masa corporal y cintura-cadera con la capacidad residual funcional pulmonar en niños chilenos obesos versus normopeso: un estudio transversal

Relation among body mass index, waist-hip ratio, and pulmonary functional residual capacity in normal weight versus obese Chilean children: A cross-sectional study

Mg. Rodrigo Muñoz Cofré^{a,b}, Dr. Mariano del Sol^a, Mg. Paul Medina González^c, Lic. Javiera Escobar Inostroza^d, Dr. Pablo A. Lizana^e, Lic. Daniel Coneja^f y Mg. Máximo Escobar Cabello^{b,c}

- a. Programa de Doctorado en Ciencias Morfológicas, Universidad de La Frontera, Temuco, Chile.
- b. Laboratorio de Función-Disfunción Ventilatoria.
- c. Departamento de Kinesiología.
- d. Programa de Magíster en Kinesiología, Universidad Católica del Maule, Talca, Chile.
- e. Laboratory of Morphological Sciences, Instituto de Biología, Pontificia Universidad Católica de Valparaíso, Valparaíso, Chile.
- f. Departamento de Ciencias Morfológicas, Facultad de Ciencia, Universidad San Sebastián, Puerto Montt, Chile.

Correspondencia:
Mg. Rodrigo Muñoz Cofré:
rodrigomunozcofre@gmail.com

Financiamiento:
Ninguno.

Conflicto de intereses:
Ninguno que declarar.

Recibido: 22-6-2018
Aceptado: 12-12-2018

RESUMEN

Introducción. La obesidad está asociada a un descenso acelerado de la función ventilatoria. Las formas más frecuentes de evaluar el estado nutricional y medir la grasa abdominal y las caderas son el índice de masa corporal (IMC) y el índice cintura-cadera (ICC). Existe escasa evidencia que sugiera su relación con la capacidad residual funcional (CRF). Nuestro objetivo fue determinar la relación entre el IMC, el ICC y la CRF en niños obesos de la ciudad de Talca, Chile. **Población y métodos.** Se reclutaron niños de ambos sexos (6-12 años). Se evaluaron peso, talla, IMC, ICC y función pulmonar a través de pletismografía corporal. Dependiendo de la distribución de los datos, se utilizó la prueba *t* de Student o *U* de Mann-Whitney para muestras independientes y, la prueba *r* de Pearson o Spearman para establecer la correlación entre ICC y CRF.

Resultados. Los niños se dividieron en normopeso ($n=18$) y obesos ($n=18$). Se reportó una disminución significativa de la CRF ($p=0,025$) en niños obesos y una relación inversa entre ICC y CRF, la cual fue moderada en niños normopeso ($s=-0,489$; $p=0,03$) y alta en obesos ($r=-0,681$; $p=0,001$).

Conclusiones. Los niños obesos mostraron una menor CRF respecto de los normopeso, que, a su vez, se relacionó con el ICC. Estos resultados indican efectos sistémicos que produce la obesidad en la función ventilatoria en niños y la necesidad de incorporar indicadores de distribución de grasa corporal a temprana edad.

Palabras clave: índice de masa corporal, relación cintura-cadera, capacidad residual funcional, grasa abdominal.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2019.230>

Texto completo en inglés:

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2019.eng.230>

Cómo citar: Muñoz Cofré R, del Sol M, Medina González P, Escobar Inostroza J, et al. Relación de los índices de masa corporal y cintura-cadera con la capacidad residual funcional pulmonar en niños chilenos obesos versus normopeso: un estudio transversal. *Arch Argent Pediatr* 2019;117(4):230-236.

INTRODUCCIÓN

La Organización Mundial de la Salud (OMS) define *obesidad* como “una acumulación anormal o excesiva de grasa que puede ser perjudicial para la salud”. Esta se ha incrementado de forma alarmante en los países subdesarrollados.¹ En Chile, la obesidad infantil ha continuado en aumento, en especial, desde 2009, después de la crisis económica.^{2,3} Los últimos datos disponibles del Ministerio de Salud (MINSAL) muestran que, en los menores de 6 años, la obesidad, en 2007, era de un 9,6 % y, en 2010, llegó a un 9,9 %.⁴

La masa grasa es el componente más variable de la composición corporal, y existen riesgos asociados al exceso de esta y también a su localización.⁵ Es así como, en la actualidad, se ha comprobado que las consecuencias metabólicas y mecánicas de la distribución regional de la grasa tienen particular importancia en la evaluación clínica y en las conductas por seguir a partir de esta.⁶

Uno de los tantos problemas asociados a la obesidad infantojuvenil es el descenso acelerado de la función ventilatoria, y existen procesos mecánicos e inflamatorios de esta condición que disminuyen el rendimiento toracopulmonar⁷ y provocan cambios en la fisiología respiratoria, mecánica ventilatoria y músculos ventilatorios,⁸ lo que

reduce la expansión torácica y el calibre de las vías aéreas.⁹ Así, la disminución de la capacidad residual funcional (CRF), volumen pulmonar al final de una respiración tranquila, es una alteración característica del síndrome de hipoventilación del obeso.¹⁰ Esta resulta del cambio en las presiones inspiratorias y espiratorias, debido al aumento de depósito de grasa en el tórax y en el abdomen. Además, el aumento de la presión intraabdominal es transmitida hacia el tórax, lo que genera cambios en la curva presión-volumen, con la consiguiente disminución de los volúmenes estáticos.^{6,9} Sin embargo, existen pocos antecedentes sobre la repercusión de la localización del tejido graso y su relación con la CRF, considerando que este concepto, históricamente, se ha relacionado con problemas cardíacos.¹¹

Se ha documentado la existencia de una relación inversa entre CRF e índice de masa corporal (IMC);⁶ este último es una medida global de la masa corporal que incluye la grasa y la masa magra, sin determinar las diferencias en la distribución del tejido graso, tanto en el tórax como en el abdomen.² Esto es importante, debido a que la reducción de los volúmenes pulmonares en la obesidad es por el efecto mecánico de la grasa sobre la caja torácica, ya sea directa o indirecta.^{6,9} En este contexto, una de las formas más frecuentes de medir la grasa en el abdomen y en las caderas es el índice cintura-cadera (ICC). Es una variable de distribución de tejido adiposo y es la más utilizada en la salud pública. Sin embargo, ha sido, principalmente, estudiada en asociación con factores de riesgo y enfermedades cardiovasculares.¹¹ Se ha observado que existe una relación directa entre la grasa extra abdominal y la intraabdominal,⁸ hecho que provocaría desequilibrios en la respiración y alteraría la eficiencia del diafragma y, por tanto, los volúmenes pulmonares.^{6,9} No obstante, el ICC no ha sido considerado como indicador de problemas en la CRF de sujetos obesos. Así, este estudio contribuiría a demostrar que este índice podría predecir alteraciones respiratorias asociadas a la obesidad.

Considerando la información presentada, se hipotetiza que el aumento del IMC y del ICC se relacionarían con una disminución de la CRF en los niños obesos. El objetivo de esta investigación fue determinar la relación entre el IMC, el ICC y la CRF en los niños obesos de 6 a 12 años de la ciudad de Talca, Chile.

POBLACIÓN Y MÉTODOS

Investigación de corte transversal que se realizó entre los meses de marzo y mayo de 2017 en la ciudad de Talca. El tamaño de la muestra se calculó utilizando el *software* cálculo de tamaño muestral Ene 3,0[®], (Barcelona, España).

A partir de un estudio piloto que contó con diez niños normopeso y diez obesos, determinando un nivel de significancia de 0,95, una potencia estadística del 80 %, un número de dos grupos, un porcentaje de abandono del 10 % y una media de 2,19 y desviación estándar de 0,55 litros en CRF, se calculó un total de 36 niños de 6 a 12 años de la ciudad de Talca.¹² La población era de 220 000 habitantes, de los cuales 30 028 estaban en el rango de 5 a 14 años; a su vez, el 11,79 % de este rango era obeso (<http://www.deis.cl/>).

A través de un muestreo no probabilístico, se seleccionaron niños desde establecimientos educacionales. En una reunión con los apoderados, se presentó el proyecto y se registró a los padres que manifestaron su deseo de participar y, posteriormente, por vía telefónica, se les dio una hora para la evaluación. De acuerdo con su IMC, los niños se dividieron en dos grupos: normopeso, con IMC para la edad dentro de la desviación típica establecida por la mediana en los patrones de crecimiento infantil (n= 18), y obesos, con IMC para la edad con más de una desviación típica por encima de la mediana establecida en los patrones de crecimiento infantil de la OMS¹ (n= 18). Las pruebas de función pulmonar se realizaron en el Laboratorio de Función y Disfunción Ventilatoria de la Universidad Católica del Maule por el kinesiólogo a cargo (certificado por el MINSAL). Para esto, el niño debió asistir acompañado de su apoderado. Los criterios de inclusión fueron encontrarse dentro del rango etario y ser normopeso u obeso, y los de exclusión, tener incompatibilidad del estado físico y/o cognitivo, enfermedades respiratorias aguda o crónica, niñas que hubieran presentado menarquia, náuseas y vómitos. Esta investigación contó con la aprobación del Comité de Ética Científica de la Universidad Católica del Maule (Acta de Resolución 23/2016). La firma del consentimiento informado fue solicitada al padre o tutor legal y, antes de comenzar las evaluaciones, se le pidió el asentimiento a cada niño. Los resultados fueron entregados a los padres y se les indicó presentarlos en el siguiente control médico de su hijo. Por último, los datos obtenidos fueron estrictamente confidenciales y

codificados para resguardar la identidad de los participantes.

Medidas antropométricas e índices

Estatura: Se midió con un antropómetro SECA® (modelo 220, Hamburgo, Alemania) la distancia desde el suelo al vértex. El sujeto debió estar de pie y descalzo, con los talones juntos y los pies formando un ángulo de 45°. Con los talones, los glúteos, la espalda y la región occipital en contacto con la superficie del antropómetro. La medición fue en inspiración máxima, manteniendo la cabeza en el plano meato-orbitario (de Frankfort).¹³ El valor fue registrado en metros.

Peso corporal: Se utilizó una balanza SECA® (modelo 840, Hamburgo, Alemania) para registrar el peso en kilogramos.¹³

IMC: Es un indicador de la relación entre el peso y la talla; se utilizó para identificar el sobrepeso y la obesidad. Se obtuvo dividiendo el peso en kilogramos por su talla al cuadrado en metros (kg/m^2).¹

Perímetro de cintura: El sujeto debió estar en posición de pie, relajado y con los brazos sobre el tórax. Se registró al final de una espiración normal el punto más estrecho entre la última costilla y en el margen de la cresta ilíaca o, en su defecto, en el punto medio si no había un punto de mayor estrechez.¹³ El valor fue registrado en centímetros.

Perímetro de cadera: El sujeto debió estar en posición relajada, de pie y con los miembros superiores plegados sobre el tórax. Se registró al final de una espiración normal la protuberancia máxima de los glúteos, que correspondió a la sínfisis del pubis.¹³

ICC: Es una medida antropométrica para determinar los niveles de grasa intraabdominal. Se calculó como la razón entre el perímetro de cintura y cadera.¹

Volúmenes pulmonares: Las pruebas se realizaron en un pletismógrafo corporal Mediagraphics (Modelo *Platinum Elite DL*® St. Paul, Minnesota, USA). Se midió según la normativa de la *American Thorax Society* (ATS). Con el sujeto sentado, se ajustó la pieza bucal a la altura de la cavidad oral con los labios bien cerrados durante la prueba para evitar fugas de aire, con pinza nasal y las manos en las mejillas para bloquear la musculatura facial. Posteriormente, se cerró la cabina y se indicó realizar cuatro respiraciones en volumen corriente. Se instruyó al sujeto para que “jadeara suavemente” intentando mover volúmenes de

entre 50 y 60 ml mientras bloqueaba las mejillas con los extremos de los dedos para evitar la fluctuación de la presión de la boca. La frecuencia de jadeo debió ser cercana a 60 por minuto (1 Hz). El profesional a cargo activó el obturador durante 2-3 segundos; después de esto, se indicó una inspiración máxima y, posteriormente, una espiración hasta el volumen residual (VR).¹⁴ Se seleccionó el mejor valor de tres maniobras con el 5 % de variabilidad entre ellas en la capacidad pulmonar total (CPT). La CRF se presentó en litros.

Análisis estadístico: Se utilizó el programa estadístico GraphPad Prism (versión 5.0®, San Diego, USA). El manejo descriptivo de las variables fue mediante promedio \pm desviación estándar. Para observar las diferencias en el comportamiento del volumen de reserva espiratorio (VRE), el VR y la CRF según el estado nutricional de normopeso versus obeso, se utilizó la prueba *t* de Student o U de Mann-Whitney, según correspondiera de acuerdo con la distribución de las variables. Para establecer la correlación entre el IMC, el ICC y la CRF, se efectuó la prueba *r* de Pearson o Spearman, dependiendo de la distribución de los datos. Al respecto, se desarrollaron gráficas pertinentes según el estado nutricional. El nivel de significancia estadística se estableció en una $p < 0,05$.

RESULTADOS

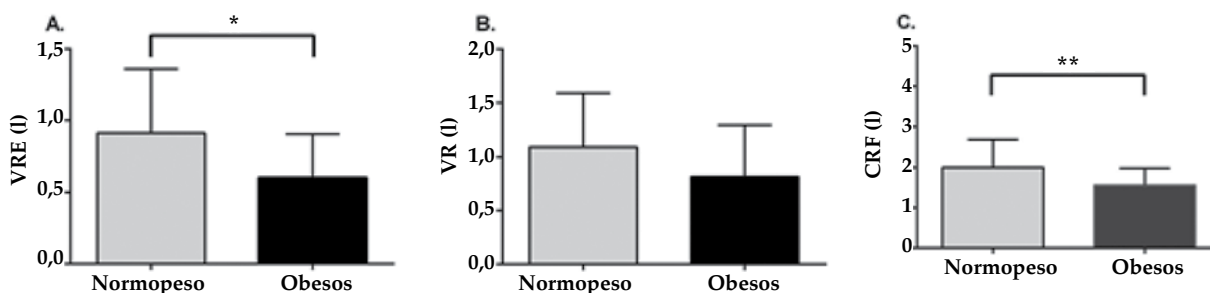
De los 240 apoderados consultados, pertenecientes a seis cursos, se seleccionó a los primeros 18 niños normopeso y 18 obesos; estos fueron 15 de sexo femenino y 21 masculino, de entre 6 y 12 años. Las características de la muestra se observan en la *Tabla 1*. La comparación entre los grupos arrojó una diferencia significativa en las variables ICC, VRE y CRF entre los niños obesos y los normopeso (*Tabla 1*). Se observó una diferencia significativa de peso, IMC ($p = 0,0001$) e ICC ($p = 0,022$) en los niños obesos, en relación con los normopeso; por el contrario, existió una diferencia significativa del VRE ($p = 0,006$) y la CRF ($p = 0,025$) de los niños obesos comparados con los normopeso (*Figura 1*). Además, se encontró una relación directa (moderada y significativa) entre el IMC y la CRF en los niños normopeso ($r = 0,681$; $p = 0,03$) (*Figura 2*). Por último, existió una relación inversa entre el ICC y la CRF, la cual fue moderada en los niños normopeso ($s = -0,489$; $p = 0,03$) y alta en los obesos ($r = -0,681$; $p = 0,001$) (*Figura 3*).

TABLA 1. Características antropométricas de los niños normopeso y los obesos de la comuna de Talca, Chile

VARIABLES	NORMPESEO	OBESO	VALOR DE P
Muestra total	18	18	-
Género (H-M)	14/4	7/11	-
Edad (años)	10 ± 2	9 ± 2	0,257 ^a
Peso (kg)	34,36 ± 6,39	49,21 ± 12,61	0,0002 ^b
Talla (m)	1,41 ± 0,11	1,38 ± 0,11	0,759 ^a
IMC (kg/m ²)	17,12 ± 1,17	25,50 ± 3,26	0,0001 ^b
ICC	0,86 ± 0,08	0,91 ± 0,04	0,022 ^b
VRE (l)	0,91 ± 0,44	0,60 ± 0,30	0,006 ^b
VR (l)	1,08 ± 0,50	0,81 ± 0,47	0,107 ^b
CRF (l)	1,99 ± 0,67	1,56 ± 0,41	0,025 ^a

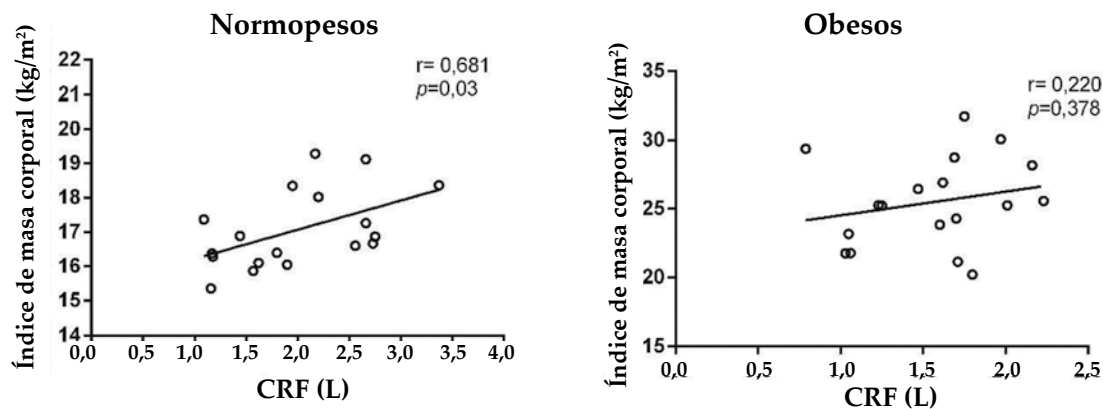
ICC: índice cintura-cadera; VRE: volumen de reserva espiratorio; VR: volumen residual; CRF: capacidad residual funcional; a: Mann-Whitney; b: t-Student.

FIGURA 1. Comparación de los volúmenes pulmonares entre los niños normopeso y los obesos de la comuna de Talca, Chile



VRE: volumen de reserva espiratorio; VR: volumen residual; CRF: capacidad residual funcional.
A: comparación del VRE entre los niños normopeso y los obesos. Prueba estadística, Mann-Whitney;
B: comparación del VR entre los niños normopeso y los obesos. Prueba estadística, t-Student;
C: comparación de la CRF entre los niños normopeso y los obesos. Prueba estadística, t-Student. * = 0,004; ** = 0,03.

FIGURA 2. Relación entre el índice de masa corporal y la capacidad residual funcional en los niños normopeso y los obesos de la comuna de Talca, Chile



CRF: capacidad residual funcional; r: Pearson.

DISCUSIÓN

El objetivo de esta investigación fue determinar la relación entre el IMC, el ICC y la CRF en los niños obesos de 6 a 12 años, de la ciudad de Talca, Chile. Los resultados indican que existió una baja significativa de la CRF en los niños obesos; así mismo, una relación inversa y alta entre el ICC y la CRF. La importancia de este hecho radica en detectar los efectos sistémicos que producen la obesidad y la distribución de grasa central en edades tempranas. Esto refuerza la utilidad del IMC e integra el ICC como indicador no solo cardiovascular,^{2,3} sino ventilatorio en los niños.¹¹

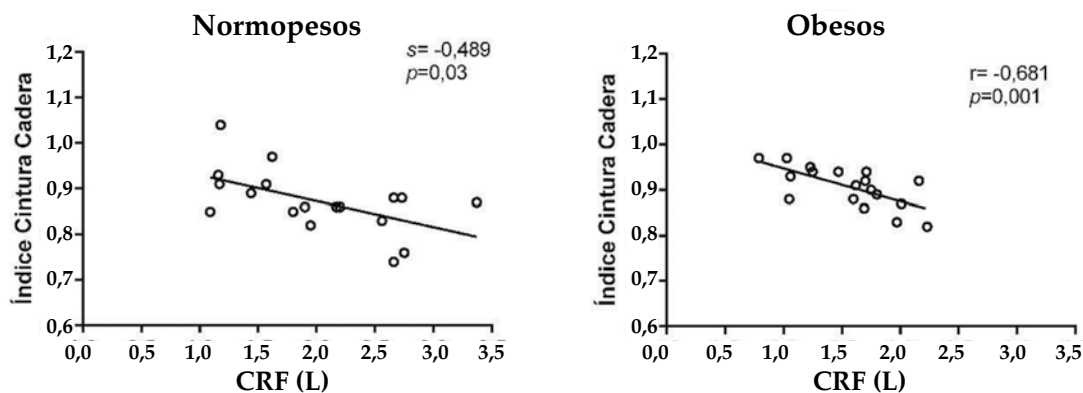
Específicamente, la acumulación de tejido adiposo central disminuiría la elasticidad de la pared torácica, lo que reduciría la CRF y el VRE, y generaría una reducción prematura del flujo espiratorio durante una respiración en volumen corriente, en especial, en las bases pulmonares. Esto es reforzado por estudios que evidencian una relación inversa entre la CRF y la resistencia de las vías respiratorias en los sujetos obesos.^{6,9} Esto se sustenta en el modelo de tres compartimentos de Wilson,¹⁵ en el que la cavidad abdominal se considera asociada al tórax inferior y, por tanto, puede afectar, positiva o negativamente, la actividad diafragmática a través de la pared del abdomen.^{16,17} El rol de esta última sobre la bomba ventilatoria se ha descrito en modelos físicos como un agente pasivo que impactaría la contracción concéntrica del diafragma. Sin embargo, cuando este compartimento no se encuentra en condiciones normales, como, por ejemplo, en la obesidad, la mecánica ventilatoria

se afectaría, lo que disminuiría, entre otras variables, la CRF.

Los resultados del presente estudio reafirman hallazgos previos en la población adulta y adulta mayor, en la que se determinó la asociación entre la función pulmonar y las variables antropométricas,¹⁵⁻¹⁸ específicamente, una disminución de la función pulmonar frente al aumento en el perímetro de cintura¹⁷ y el ICC,¹⁸⁻²¹ considerados un mejor predictor que el IMC.^{18,21} Ceylan et al. estudiaron la anomalía predominante de la función pulmonar en los sujetos con sobrepeso y obesidad, y la correlación entre el deterioro de la función pulmonar y el grado de obesidad. Para esto, estudiaron a 31 mujeres y a 22 hombres con una edad media de 40 años. Encontraron una reducción en la CRF y en el VRE en los sujetos con sobrepeso y obesidad. Además, en las mujeres, el ICC y el IMC fueron mejores predictores para el VRE y, en los hombres, lo fue solamente el ICC. A partir de esto, concluyeron que los volúmenes pulmonares se veían influenciados por la distribución de la grasa corporal.²² Esto concordó con nuestros resultados, en los que se evidenció una disminución significativa de la CRF y el VRE en los niños obesos, comparados con los normopeso. Es importante destacar que la presente muestra fue pediátrica y no se analizaron las diferencias entre los sexos.

La utilización del IMC en la caracterización de la función pulmonar ha sido discutida, ya que considera tanto la masa magra como la grasa, lo que complica determinar el efecto del compartimento abdominal sobre una

FIGURA 3. Relación entre el índice cintura-cadera y la capacidad residual funcional en los niños normopeso y los obesos de la comuna de Talca, Chile



CRF: capacidad residual funcional; s: Spearman; r: Pearson.

mecánica ventilatoria eficiente.^{21,23} Por ejemplo, al evaluar la función pulmonar mediante una espirometría en la población infantil obesa, según su IMC, ha demostrado tener resultados disímiles, y existe evidencia de una disminución de la capacidad vital forzada y el volumen espiratorio forzado dentro del primer segundo al aumentar el IMC.²⁴ Además, no se han observado diferencias significativas, en las mismas variables, al comparar a los niños obesos con los normopeso.^{23,25}

Los resultados obtenidos del VRE y de la CRF en los niños obesos demostraron que el IMC era sensible a los cambios de la función pulmonar en la muestra estudiada. Esto se debería a que, en pediatría, este índice presentaría una correlación positiva con el tejido adiposo y también se asociaría con factores de riesgo para el desarrollo de enfermedades crónicas no transmisibles.²⁶ En este contexto, el análisis asociado del IMC y del ICC sería lo más recomendable para determinar posibles trastornos del sistema ventilatorio.²⁷ Cabe destacar que no se observaron diferencias en el VR; esto concordó con lo reportado en la literatura, en la que se indicó que esta variable se encontraba preservada.²⁴

Además de esto, la muestra estudiada fue pediátrica y sin antecedentes de trastornos respiratorios, por tanto, se daría la ausencia de un deterioro del parénquima pulmonar, situación observada en los pacientes obstructivos crónicos adultos. En este último, el cierre prematuro de las vías aéreas de pequeño calibre da como resultado un aumento del VR y la limitación del flujo espiratorio, lo que, en su conjunto, produce un alza de la CRF.^{12,28}

Por último, no se debe olvidar que se evaluaron niños, que aún no habían alcanzado la madurez en su desarrollo físico y del sistema ventilatorio. Sumado a esto, la comprensión de la prueba por realizar variaba dependiendo de la etapa en la cual se encontraran, hechos que los diferenciaban de los adultos y que impactaban sobre el rendimiento en las pruebas de la función pulmonar.²⁹

Limitaciones

Este estudio contó con una serie de limitaciones. Como se mencionó anteriormente, la muestra evaluada no fue analizada según sexo, caso en que podrían existir correlaciones diferentes, debido a que no era parte de nuestro objetivo inicial. Futuros estudios deberían agregar esta variable con muestras de mayor tamaño. Debido

a aspectos metodológicos y de cálculo muestral, los resultados reportados solo se aplicaron al grupo evaluado y no pueden ser generalizados. Sin embargo, los resultados concordaron con los de otros autores, por lo que fueron relevantes los datos encontrados en los niños obesos y su CRF.

CONCLUSIONES

Nuestros resultados indicaron que existió una disminución significativa de la CRF en los niños obesos, en comparación con los sujetos normopeso. Además, se reportó que, con mayor ICC, se reducía la CRF, lo que transformó el ICC en una importante herramienta para educadores físicos, kinesiólogos y profesionales de la salud como indicador de una posible disfunción ventilatoria en la edad pediátrica. ■

REFERENCIAS

1. Organización Mundial de la Salud. Sobrepeso y obesidad infantiles. [Consulta: 23 de febrero de 2018]. Disponible en: <http://www.who.int/dietphysicalactivity/childhood/es/>.
2. Lizana PA, Paula CV, Araya L, Aguilera F, et al. Obesity, Body Fat Distribution, and Physical Activity in School-age Children: an Urban and Rural Comparison in Valparaíso, Chile. *Biomed Environ Sci*. 2016; 29(11):834-39.
3. Lizana PA, González S, Lera L, Leyton B. Association between body composition, somatotype and socioeconomic status in Chilean children and adolescents at different school levels. *J Biosoc Sci*. 2018; 50(1):53-69.
4. Mönckeberg F, Muzzo S. La desconcertante epidemia de obesidad. *Rev Chil Nutr*. 2015; 42(1):96-102.
5. Xanthopoulos M, Tapia IE. Obesity and common respiratory diseases in children. *Paediatr Respir Rev*. 2017; 23:68-71.
6. Peters U, Suratt BT, Bates JHT, Dixon AE. Beyond BMI: Obesity and Lung Disease. *Chest*. 2018; 153(3):702-9.
7. Ogilvie RP, Patel SR. The epidemiology of sleep and obesity. *Sleep Health*. 2017; 3(5):383-8.
8. Feng K, Chen L, Han S, Zhu GJ. Ratio of waist circumference to chest circumference is inversely associated with lung function in Chinese children and adolescents. *Respirology*. 2012; 17(7):1114-8.
9. Mafori TT, Rufino R, Costa CH, Lopes AJ. Obesity: systemic and pulmonary complications, biochemical abnormalities, and impairment of lung function. *Multidiscip Respir Med*. 2016; 11:28.
10. Lin CK, Lin CC. Work of breathing and respiratory drive in obesity. *Respirology*. 2012; 17(3):402-11.
11. Rosales R. Antropometría en el diagnóstico de pacientes obesos; una revisión. *Nutr Hosp*. 2012; 27(6):1803-9.
12. Parraguez Arévalo A, Rojas Navarro F, Ruz Céspedes M, Medina González P, et al. Influencia de la obesidad sobre la resistencia y conductancia específica de la vía aérea en niños escolares. *Arch Argent Pediatr*. 2018; 116(2):e227-33.
13. International Society for the Advancement of Kinanthropometry. International Standards for Anthropometric Assessment. Underdale: ISAK; 2001.
14. Wanger J, Clausen JL, Coates A, Pedersen OF, et al. Standardisation of the measurement of lung volumes. *Eur Respir J*. 2005; 26(3):511-22.
15. Wilson TA. Compartmental models of the chest wall and the origin of Hoover's sign. *Respir Physiol Neurobiol*. 2015; 210:23-9.

16. De Troyer A, Boriek AM. Mechanics of the Respiratory Muscles. *Compr Physiol*. 2011; 1(3):1273-300.
17. Talasz H, Kremser C, Kofler M, Kalchschmid E, et al. Phase-locked parallel movement of diaphragm and pelvic floor during breathing and coughing-a dynamic MRI investigation in healthy females. *Int Urogynecol J*. 2011; 22(1):61-8.
18. Santana H, Zoico E, Turcato E, Tosoni P, et al. Relation between body composition, fat distribution, and lung function in elderly men. *Am J Clin Nutr*. 2001; 73(4):827-31.
19. Canoy D, Luben R, Welch A, Bingham S, et al. Abdominal Obesity and Respiratory Function in Men and Women in the EPIC-Norfolk Study, United Kingdom. *Am J Epidemiol*. 2004; 159(12):1140-9.
20. Chen Y, Rennie D, Cormier YF, Dosman J. Waist circumference is associated with pulmonary function in normal-weight, overweight, and obese subjects. *Am J Clin Nutr*. 2007; 85(1):35-9.
21. Sable M, Kowale AN, Aundhkar NV, Sable S. The Effect of Gender On The Relationship Between Body Fat Distribution & Lung Functions In Adult Indian Population. *IOSR-JDMS*. 2016; 15(3):73-7.
22. Ceylan E, Cömlekçi A, Akkoçlu A, Ceylan C, et al. The effects of body fat distribution on pulmonary function tests in the overweight and obese. *South Med J*. 2009; 102(1):30-5.
23. Liyanage G, Jayamanne BD, Aaqiff M, Sriwardhana D. Effect of body mass index on pulmonary function in children. *Ceylon Med J*. 2016; 61(4):163-6.
24. Fretzayas A, Moustaki M, Loukou I, Douros K. Is obesity related to the lung function of non-asthmatic children? *World J Clin Pediatr*. 2018; 7(2):67-74.
25. Tenório LH, Santos AC, De Oliveira AS, De Lima AM, et al. Obesity and pulmonary function tests in children and adolescents: a systematic review. *Rev Paul Pediatr*. 2012; 30(3):423-30.
26. Boran P, Tokuc G, Pisgin B, Oktem S, et al. Impact of obesity on ventilatory function. *J Pediatr (Rio J)*. 2007; 83(2):171-6.
27. Kaufer-Horwitz M, Toussaint G. Indicadores antropométricos para evaluar sobrepeso y obesidad en pediatría. *Bol Med Hosp Infant Mex*. 2008; 65(6):502-18.
28. Lufti MF. The physiological basis and clinical significance of lung volume measurements. *Multidiscip Respir Med*. 2017; 12:3.
29. Orliaguet G, Riou B, Leguen M. Maturation postnatale du diaphragme: des modifications ultrastructurales aux modifications fonctionnelles. *Ann Fr Anesth Reanim*. 2004; 23(5):482-94.



39° CONGRESO ARGENTINO DE PEDIATRÍA

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

SEDE

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

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

Relation among body mass index, waist-hip ratio, and pulmonary functional residual capacity in normal weight versus obese Chilean children: A cross-sectional study

Rodrigo Muñoz Cofré, MSc.^{a,b}, Mariano del Sol, M.D.^a, Paul Medina González, MSc.^c, Javiera Escobar Inostroza, B.S.^d, Pablo A. Lizana, M.D.^e, Daniel Conei, B.S.^{a,f} and Máximo Escobar Cabello, MSc.^{b,c}

ABSTRACT

Introduction. Obesity is associated with a rapid decrease in ventilatory function. The most common way of assessing nutritional status and measuring abdominal fat and hips are the body mass index (BMI) and the waist-hip ratio (WHR). There is scarce evidence suggesting their relation to functional residual capacity (FRC). Our objective was to determine the relation among BMI, WHR, and FRC in obese children in the city of Talca, Chile.

Population and methods. Male and female children were recruited (6-12 years). Weight, height, BMI, WHR, and pulmonary function were assessed; the latter with body plethysmography. Depending on data distribution, Student's *t* test or the Mann-Whitney U test were used for independent samples, while Pearson's *r* test was used to establish the correlation between WHR and FRC.

Results. Children were divided into normal weight (*n* = 18) and obese (*n* = 18). A significant reduction in FRC (*p* = 0.025) was reported in obese children, while a reverse association was observed between WHR and FRC, which was moderate in normal weight children (*s* = -0.489; *p* = 0.03) and high in obese children (*r* = -0.681; *p* = 0.001).

Conclusions. Obese children showed a lower FRC compared to normal weight children, which, in turn, was associated with WHR. These results are indicative of the systemic effects caused by obesity on children's ventilatory function and the need to use body fat distribution indicators at an early age.

Key words: *body mass index, waist-hip ratio, functional residual capacity, abdominal fat.*

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2019.eng.230>

To cite: Muñoz Cofré R, del Sol M, Medina González P, Escobar Inostroza J, et al. Relation among body mass index, waist-hip ratio, and pulmonary functional residual capacity in normal weight versus obese Chilean children: A cross-sectional study. *Arch Argent Pediatr* 2019;117(4):230-236.

- a. Doctoral Program in Morphological Sciences, Universidad de la Frontera, Temuco, Chile.
- b. Laboratory of Ventilatory Function-Dysfunction.
- c. Department of Kinesiology.
- d. Master's Program in Kinesiology, Universidad Católica del Maule, Talca, Chile.
- e. Laboratory of Morphological Sciences, Institute of Biology, Pontificia Universidad Católica de Valparaíso, Valparaíso, Chile.
- f. Department of Morphological Sciences, School of Science, Universidad San Sebastián, Puerto Montt, Chile.

E-mail address:
Rodrigo Muñoz Cofré, MSc.:
rodrigomunozcofre@gmail.com

Funding:
None.

Conflict of interest:
None.

Received: 6-22-2018
Accepted: 12-12-2018

INTRODUCTION

The World Health Organization (WHO) has defined *obesity* as "an abnormal or excessive fat accumulation that presents a risk to health." Obesity has increased alarmingly in developing countries.¹ In Chile, childhood obesity has continued increasing, especially since 2009, after the economic crisis.^{2,3} The latest data by the National Ministry of Health of Chile (MoH) show that, in children younger than 6 years, obesity accounted for 9.6 % in 2007 and reached 9.9 % in 2010.⁴

Fat mass is the most variable component of body composition and there are risks associated with excess fat body mass and its location.⁵ This way, at present, it has been confirmed that the metabolic and mechanical consequences of regional fat distribution are particularly relevant for clinical examination and for actions to be taken in this regard.⁶

One of the many problems associated with childhood and adolescent obesity is the rapid decrease in ventilatory function, and the mechanical and inflammatory processes of this condition lead to a reduced chest and lung performance⁷ and to changes in respiratory physiology, the mechanics of ventilation, and respiratory muscles,⁸ thus reducing chest expansion and airway caliber.⁹ Hence, a reduced functional residual capacity (FRC), which is the volume of air present in the lungs at the end of passive expiration, is a typical characteristic of obesity hypoventilation syndrome.¹⁰

This results from a change in inspiratory and expiratory pressures due to the increase in fat deposit in the chest and abdomen. In addition, the increase in intra-abdominal pressure is transferred to the chest, resulting in changes in the pressure-volume curve, with the consequent decrease in static lung volumes.^{6,9} However, there are few precedents on the consequences of fat tissue location and its relation to FRC, considering that this concept has historically been related to heart problems.¹¹

The existence of a reverse relation between FRC and body mass index (BMI) has been documented;⁶ the latter is an overall measure of body mass that includes both fat and lean body mass, without establishing the differences in fat tissue distribution in the chest and abdomen.² This is relevant due to the fact that the reduced lung volumes in obesity are the result of the mechanical –direct or indirect– effect of fat on the rib cage.^{6,9} In this context, one of the most common manners to measure abdominal and hip fat is the waist-hip ratio (WHR). This is an outcome measure of fat tissue distribution and the most commonly used measure in public health settings. However, it has been mainly studied in association with risk factors and cardiovascular disease.¹¹ It has been observed that there is a direct relation between extra- and intra-abdominal fat,⁸ which would cause respiratory imbalance and alter diaphragm effectiveness and, as a consequence, lung volumes.^{6,9} However, WHR has not been considered an indicator of FRC problems in obese individuals. In this manner, this study would contribute to demonstrate that this index may predict respiratory alterations associated with obesity.

Based on the information presented here, we may hypothesize that an increase in BMI and WHR is related to a decreased FRC in obese children. The objective of this study was to determine the relation among BMI, WHR, and FRC in obese children aged 6-12 years in the city of Talca, Chile.

POPULATION AND METHODS

This was a cross-sectional study carried out between March and May 2017 in the city of Talca. The sample size was estimated using the Ene 3.0[®] software for sample size estimation (Barcelona, Spain).

Based on a pilot study done in 10 normal weight and 10 obese children, and considering a 0.95 significance level, an 80 % statistical power,

2 groups, a 10 % dropout, and a 2.19 mean and a 0.55 liter standard deviation in FRC, the sample was determined at a total of 36 children aged 6-12 years in the city of Talca.¹² The Talca population was 220 000 inhabitants; of these, 30 028 were 5-14 years old; in turn, 11.79 % of them were obese (<http://www.deis.cl/>).

Using a non-probability sampling, children were selected from schools. In a meeting with children's guardians, the project was presented and the names of parents who agreed to participate were recorded. Subsequently, an appointment for assessment was made on the telephone. Based on BMI, children were divided into 2 groups: normal weight, those who had a BMI-for-age within the standard deviation established by the median value according to the WHO Child Growth Standards (n = 18), and obese, those with a BMI-for-age with more than 1 standard deviation above the median value established as per the WHO Child Growth Standards¹ (n = 18). Pulmonary function tests were done at the Laboratory of Ventilatory Function-Dysfunction of Universidad Católica del Maule by the kinesiologist in charge (certified by the MoH). Children had to attend the test with their guardians. Inclusion criteria were age in the age range and being normal weight or obese, whereas exclusion criteria were incompatible physical and/or cognitive status, acute or chronic respiratory disease, girls who had experienced the menarche or had nausea and vomiting. This study was approved by the Scientific Ethics Committee of Universidad Católica del Maule (Resolution 23/2016). Parents or legal guardians were asked to sign the informed consent and, before starting the assessment, children were asked for their assent. Results were delivered to parents and they were asked to take them to their children's next health checkup. Lastly, data were maintained strictly confidential and were coded to safeguard participants' identity.

Anthropometric measures and indices

Height: The distance from the floor to the vertex was measured using a SECA[®] anthropometer (model 220, Hamburg, Germany). The subject was standing and barefoot, with the heels together and the toes pointing out to a 45-degree angle. The heels, the buttocks, the back, and the occipital region had to be in contact with the surface of the anthropometer. The measurement was done during a maximum inspiration and keeping the head adjusted to

the Frankfurt plane.¹³ The value was recorded in meters.

Body weight: Weight was measured in kilograms using a SECA® scale (model 840, Hamburg, Germany).¹³

BMI: This is an indicator of the weight and height relation; it was used to identify overweight and obesity. It was obtained by dividing the weight in kilograms by the square of the height in meters (kg/m^2).¹

Waist circumference: This was measured with the subject relaxed, standing, and with the arms on the chest. It was taken at the end of a normal exhalation at the narrowest point between the last rib and the iliac crest or, failing this, at the midline if the narrowest point could not be established.¹³ The value was recorded in centimeters.

Hip circumference: This was measured with the subject relaxed, standing, and with the arms crossed on the chest. It was taken at the end of a normal exhalation at the maximum circumference at the level of the buttocks, corresponding to the symphysis pubis.¹³

WHR: This is an anthropometric measure used to determine the level of intra-abdominal fat. It was estimated as the ratio between waist circumference and hip circumference.¹

Lung volumes: Tests were done using a Medgraphics body plethysmograph (Platinum Elite DL®, St. Paul, Minnesota, USA). It was measured as per the American Thorax Society (ATS) standards. The subject was sitting down, with the mouthpiece at the level of the oral cavity, the lips tightly closed around it during the test to prevent air leak, wearing a nasal clip and with the hands on the cheeks to support the facial muscles. Then, the booth was closed and the subject was asked to breath 4 times at tidal volume. The subject was asked to "pant softly" trying to move volumes between 50 and 60 mL while supporting the cheeks with the tip of the fingers to prevent mouth pressure fluctuations. The frequency of panting had to be close to 60 per minute (1 Hz). The provider in charge activated the shutter for 2-3 seconds; then he/she asked the subject to inhale to the maximum level and then exhale until reaching residual volume (RV).¹⁴ The best value out of three measurements was selected, with a 5 % variability in total lung capacity (TLC). FRC was recorded in liters.

Statistical analysis: The GraphPad Prism statistical software was used (version 5.0®, San Diego, USA). Outcome measures were described as average \pm standard deviation.

To establish the differences in the behavior of expiratory reserve volume (ERV), RV, and FRC as per the nutritional status of normal weight versus obese children, Student's t test or the Mann-Whitney U test were used, according to outcome measure distribution. To establish a correlation among BMI, WHR, and FRC, Pearson's or Spearman's r test was done, depending on data distribution. In this regard, charts were developed as per nutritional status. The statistical significance level was established at $p < 0.05$.

RESULTS

Out of 240 guardians who were invited to participate from 6 courses, the first 18 normal weight children and the first 18 obese children were selected; they corresponded to 15 girls and 21 boys aged 6-12 years. The characteristics of the sample are shown in *Table 1*. The comparison between groups showed a significant difference in the WHR, ERV, and FRC outcome measures between obese and normal weight children (*Table 1*). A significant difference was observed in weight, BMI ($p = 0.0001$) and WHR ($p = 0.022$) in obese children compared to normal weight ones; on the contrary, there was a significant difference between ERV ($p = 0.006$) and FRC ($p = 0.025$) of obese children compared to normal weight ones (*Figure 1*). In addition, a direct (moderate and significant) relation was found between BMI and FRC in normal weight children ($r = 0.681$; $p = 0.03$) (*Figure 2*). Lastly, there was a reverse relation between WHR and FRC, which was moderate in normal weight children ($s = -0.489$; $p = 0.03$) and high in obese children ($r = -0.681$; $p = 0.001$) (*Figure 3*).

DISCUSSION

The objective of this study was to determine the relation among BMI, WHR, and FRC in obese children aged 6-12 years in the city of Talca, Chile. Results showed that there was a significant reduction in the FRC of obese children, and also a reverse and high relation between WHR and FRC. The relevance of this lies in detecting the systemic effects caused by obesity and central fat distribution at an early age. This reinforces the usefulness of BMI and introduces WHR as an indicator of both cardiovascular disease^{2,3} and ventilatory function in children.¹¹

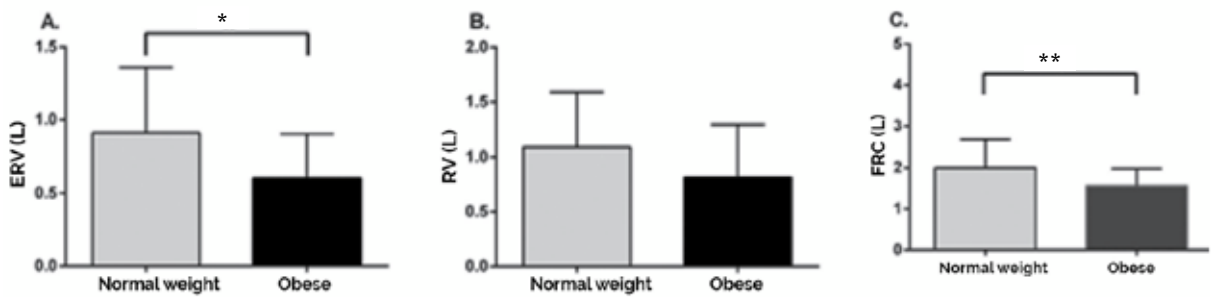
Specifically, central fat tissue accumulation would reduce chest wall elastance, which would, in turn, decrease FRC and ERV and generate an early reduction in expiratory flow during

TABLE 1. Anthropometric characteristics of normal weight and obese children

Outcome measures	Normal weight	Obese	<i>p</i> value
Total sample	18	18	-
Sex (M-F)	14/4	7/11	-
Age (years old)	10 ± 2	9 ± 2	0.257 ^a
Weight (kg)	34.36 ± 6.39	49.21 ± 12.61	0.0002 ^b
Height (m)	1.41 ± 0.11	1.38 ± 0.11	0.759 ^a
BMI (kg/m ²)	17.12 ± 1.17	25.50 ± 3.26	0.0001 ^b
WHR	0.86 ± 0.08	0.91 ± 0.04	0.022 ^b
ERV (L)	0.91 ± 0.44	0.60 ± 0.30	0.006 ^b
RV (L)	1.08 ± 0.50	0.81 ± 0.47	0.107 ^b
FRC (L)	1.99 ± 0.67	1.56 ± 0.41	0.025 ^a

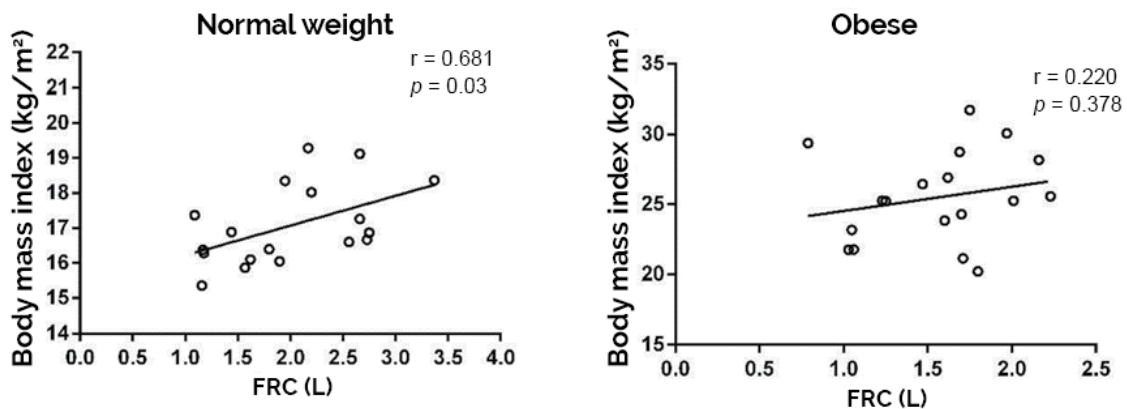
WHR: waist-hip ratio; ERV: expiratory reserve volume; RV: residual volume; FRC: functional residual capacity; a: Mann-Whitney; b: Student's *t* test.

FIGURE 1. Comparison of lung volumes between normal weight and obese children



ERV: expiratory reserve volume; RV: residual volume; FRC: functional residual capacity.
 A: Comparison of ERV between normal weight and obese children. Statistical test, Mann-Whitney;
 B: Comparison of RV between normal weight and obese children. Statistical test, Student's *t* test;
 C: Comparison of FRC between normal weight and obese children. Statistical test, Student's *t* test. * = 0.004; ** = 0.03.

FIGURE 2. Relation between body mass index and functional residual capacity in normal weight and obese children



FRC: functional residual capacity; *r*: Pearson.

breathing at tidal volume, especially at the lung bases. This has been reinforced by studies that evidenced a reverse relation between FRC and airway resistance in obese subjects.^{6,9} This is supported by Wilson's three-compartmental model,¹⁵ where the abdomen is considered to be associated with the lower chest and, therefore, may have a positive or negative effect on the diaphragmatic activity through the abdominal wall.^{16,17} The role of the latter on the ventilatory pump has been described in physical models as a passive agent that would impact on the concentric contraction of the diaphragm. However, when such compartment is not normal, as in the case of obesity, for example, ventilation may be affected, thus reducing FRC, among other variables.

The results of this study reassert prior findings in the adult and elderly population, which showed an association between pulmonary function and anthropometric outcome measures,¹⁵⁻¹⁸ specifically, a reduced pulmonary function with an increase in waist circumference¹⁷ and WHR,¹⁸⁻²¹ considered better predictors than BMI.^{18,21} Ceylan et al. studied the prevalent abnormality of pulmonary function in overweight and obese subjects, and the correlation between a worsened pulmonary function and the degree of obesity. To this end, 31 women and 22 men with a mean age of 40 years were studied. A reduction in FRC and ERV was observed in overweight and obese subjects. In addition, WHR and BMI were better predictors of ERV in women, whereas only WHR did in men. Based on this, it was concluded that lung volumes were affected by the distribution of body fat.²² This was consistent with

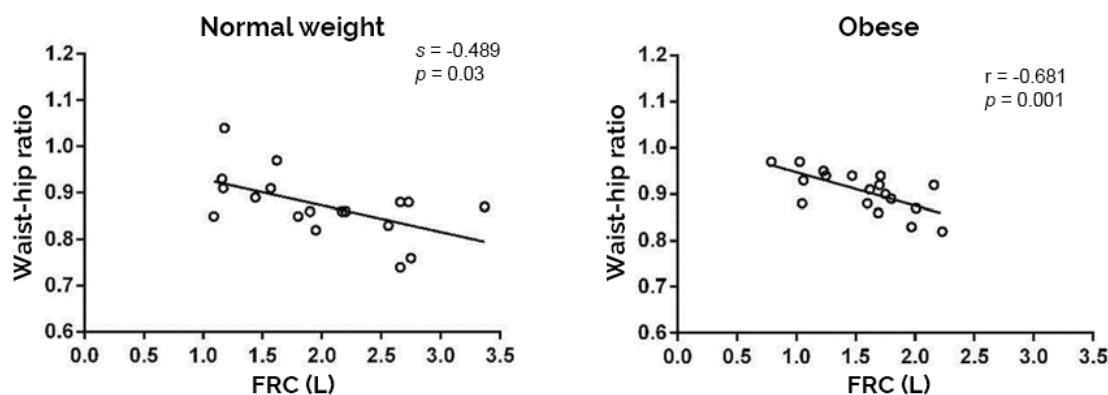
our results, which showed a significant reduction in FRC and ERV in obese children, compared to normal weight ones. It is worth noting that our sample was made up of pediatric subjects and no differences between sexes were analyzed.

BMI use for the characterization of pulmonary function has been controversial because it considers both lean and fat body mass, which hinders the determination of an abdominal effect on an effective ventilatory mechanics.^{21,23} For example, the assessment of pulmonary function with a spirometry in the pediatric obese population based on BMI has demonstrated dissimilar results, and there is evidence that a higher BMI reduces forced vital capacity and forced expiratory volume in 1 second.²⁴ Besides, no significant differences were observed in the same outcome measures when comparing obese and normal weight children.^{23,25}

The results of ERV and FRC in obese children demonstrated that BMI was sensitive to changes in pulmonary function in the studied sample. In pediatrics, this may be because this index has a positive correlation with fat tissue and may also be associated with risk factors for non-communicable chronic diseases.²⁶ In this setting, the combined analysis of BMI and WHR would be the most advisable option to determine potential respiratory system disorders.²⁷ It is worth noting that no differences were observed in RV; this was consistent with what has been reported in the bibliography, which indicated that this outcome measure was maintained.²⁴

Besides, our sample was made up of pediatric subjects without history of respiratory

FIGURE 3. Relation between waist-hip ratio and functional residual capacity in normal weight and obese children



CRF: capacidad residual funcional; s: Spearman; r: Pearson.

disorders; therefore, there is no lung parenchyma compromise, as observed in adult patients with chronic obstructive disease. In the latter case, the early closure of small-caliber airways results in an increased RV and a limited expiratory flow, which, as a whole, causes an increase in FRC.^{12,28}

Lastly, it is worth pointing out that our subjects were children who had not reached physical and respiratory maturity. In addition, the understanding of the test varied among children depending on their maturity stage, which differentiated them from adults, and this had an effect on the performance of pulmonary function tests.²⁹

Limitations

This study had a series of limitations. As mentioned above, the sample was not analyzed in terms of sex, so different correlations could arise, but this was not part of our initial objective. Future studies should include this outcome measure in larger samples. Due to aspects related to methodology and sample size, the results reported here were only applied to the assessed group and cannot be generalized. Notwithstanding this, the results were consistent with those of other authors, making the data found here in relation to obese children and their FRC relevant.

CONCLUSIONS

Our results indicated that FRC decreased significantly in obese children, compared to normal weight ones. In addition, a higher WHR was reported to reduce FRC, which turned WHR into an important tool for physical education teachers, kinesiologists, and health care providers as an indicator of potential ventilatory dysfunction in childhood. ■

REFERENCES

- Organización Mundial de la Salud. Sobrepeso y obesidad infantiles. [Accessed on: February 23rd, 2018]. Available at: <http://www.who.int/dietphysicalactivity/childhood/es/>.
- Lizana PA, Paula CV, Araya L, Aguilera F, et al. Obesity, Body Fat Distribution, and Physical Activity in School-age Children: an Urban and Rural Comparison in Valparaíso, Chile. *Biomed Environ Sci*. 2016; 29(11):834-39.
- Lizana PA, González S, Lera L, Leyton B. Association between body composition, somatotype and socioeconomic status in Chilean children and adolescents at different school levels. *J Biosoc Sci*. 2018; 50(1):53-69.
- Mönckeberg F, Muzzo S. La desconcertante epidemia de obesidad. *Rev Chil Nutr*. 2015; 42(1):96-102.
- Xanthopoulos M, Tapia IE. Obesity and common respiratory diseases in children. *Paediatr Respir Rev*. 2017; 23:68-71.
- Peters U, Suratt BT, Bates JHT, Dixon AE. Beyond BMI: Obesity and Lung Disease. *Chest*. 2018; 153(3):702-9.
- Ogilvie RP, Patel SR. The epidemiology of sleep and obesity. *Sleep Health*. 2017; 3(5):383-8.
- Feng K, Chen L, Han S, Zhu GJ. Ratio of waist circumference to chest circumference is inversely associated with lung function in Chinese children and adolescents. *Respirology*. 2012; 17(7):1114-8.
- Mafort TT, Rufino R, Costa CH, Lopes AJ. Obesity: systemic and pulmonary complications, biochemical abnormalities, and impairment of lung function. *Multidiscip Respir Med*. 2016; 11:28.
- Lin CK, Lin CC. Work of breathing and respiratory drive in obesity. *Respirology*. 2012; 17(3):402-11.
- Rosales R. Antropometría en el diagnóstico de pacientes obesos; una revisión. *Nutr Hosp*. 2012; 27(6):1803-9.
- Parraguez Arévalo A, Rojas Navarro F, Ruz Céspedes M, Medina González P, et al. Influencia de la obesidad sobre la resistencia y conductancia específica de la vía aérea en niños escolares. *Arch Argent Pediatr*. 2018; 116(2):e227-33.
- International Society for the Advancement of Kinanthropometry. International Standards for Anthropometric Assessment. Underdale: ISAK; 2001.
- Wanger J, Clausen JL, Coates A, Pedersen OF, et al. Standardisation of the measurement of lung volumes. *Eur Respir J*. 2005; 26(3):511-22.
- Wilson TA. Compartmental models of the chest wall and the origin of Hoover's sign. *Respir Physiol Neurobiol*. 2015; 210:23-9.
- De Troyer A, Boriek AM. Mechanics of the Respiratory Muscles. *Compr Physiol*. 2011; 1(3):1273-300.
- Talasz H, Kremser C, Kofler M, Kalchschmid E, et al. Phase-locked parallel movement of diaphragm and pelvic floor during breathing and coughing—a dynamic MRI investigation in healthy females. *Int Urogynecol J*. 2011; 22(1):61-8.
- Santana H, Zoico E, Turcato E, Tosoni P, et al. Relation between body composition, fat distribution, and lung function in elderly men. *Am J Clin Nutr*. 2001; 73(4):827-31.
- Canoy D, Luben R, Welch A, Bingham S, et al. Abdominal Obesity and Respiratory Function in Men and Women in the EPIC-Norfolk Study, United Kingdom. *Am J Epidemiol*. 2004; 159(12):1140-9.
- Chen Y, Rennie D, Cormier YF, Dosman J. Waist circumference is associated with pulmonary function in normal-weight, overweight, and obese subjects. *Am J Clin Nutr*. 2007; 85(1):35-9.
- Sable M, Kowale AN, Aundhkar NV, Sable S. The Effect of Gender On The Relationship Between Body Fat Distribution & Lung Functions In Adult Indian Population. *IOSR-JDMS*. 2016; 15(3):73-7.
- Ceylan E, Cömlekçi A, Akkoçlu A, Ceylan C, et al. The effects of body fat distribution on pulmonary function tests in the overweight and obese. *South Med J*. 2009; 102(1):30-5.
- Liyanage G, Jayamanne BD, Aaqiff M, Sriwardhana D. Effect of body mass index on pulmonary function in children. *Ceylon Med J*. 2016; 61(4):163-6.
- Fretzayas A, Moustaki M, Loukou I, Douros K. Is obesity related to the lung function of non-asthmatic children? *World J Clin Pediatr*. 2018; 7(2):67-74.
- Tenório LH, Santos AC, De Oliveira AS, De Lima AM, et al. Obesity and pulmonary function tests in children and adolescents: a systematic review. *Rev Paul Pediatr*. 2012; 30(3):423-30.
- Boran P, Tokuc G, Pisgin B, Oktem S, et al. Impact of obesity on ventilatory function. *J Pediatr (Rio J)*. 2007; 83(2):171-6.
- Kaufer- Horwitz M, Toussaint G. Indicadores antropométricos para evaluar sobrepeso y obesidad en pediatría. *Bol Med Hosp Infant Mex*. 2008; 65(6):502-18.

28. Lufti MF. The physiological basis and clinical significance of lung volume measurements. *Multidiscip Respir Med.* 2017; 12:3.

29. Orliaguet G, Riou B, Leguen M. Maturation postnatale du diaphragme: des modifications ultrastructurales aux modifications fonctionnelles. *Ann Fr Anesth Reanim.* 2004; 23(5):482-94.

¿El licopeno puede eliminar los efectos perjudiciales de la hiperoxia en los cerebros inmaduros?

Can lycopene eliminate the harmful effects of hyperoxia in an immature brain?

Dr. Ahmet Ozdemir^a, Dr. Osman Bastug^a, Srta. Kubra T. Cilenk^b,
Dr. Levent Korkmaz^a, Dra. Sabriye Korkut^a, Prof. Dr. Mehmet A. Ozturk^a y
Prof. Dr. Mehmet F. Sonmez^b

RESUMEN

Objetivos: Al ser un antioxidante, el licopeno protege a las células contra el daño causado por los radicales libres, fortalece los enlaces intercelulares y mejora el metabolismo celular. Este estudio analiza los efectos del licopeno sobre los trastornos neurodegenerativos por hiperoxia en ratas recién nacidas a término.

Métodos: Estas ratas se dividieron en cuatro grupos: grupo 1 de referencia con normoxia, grupo 2 con normoxia + licopeno, grupo 3 de referencia con hiperoxia y grupo 4 con hiperoxia + licopeno. Los grupos 1 y 2 se supervisaron en condiciones de aire ambiental, y los grupos 3 y 4 se supervisaron con un nivel de oxígeno >85% O₂. Los grupos 2 y 4 recibieron inyecciones intraperitoneales de licopeno de 50 mg/kg/día; los otros grupos recibieron inyecciones intraperitoneales de aceite de maíz con el mismo volumen. Las ratas se sacrificaron en el día 11, después de 10 días con hiperoxia. Se extrajeron los cerebros, y se evaluaron los parámetros del sistema oxidativo.

Resultados: Se detectaron lesiones cerebrales por hiperoxia en sustancia blanca, regiones corticales y tálamo. Aumentó la cantidad de células apoptóticas y disminuyó la cantidad de células PCNA positivas en los grupos 3 y 4, comparados con el grupo 1. No se observó una mejora significativa en la cantidad de células apoptóticas y células PCNA positivas en los grupos 3 y 4; además, aumentó la apoptosis

Conclusión: Se halló que el licopeno no mostró efectos terapéuticos para el daño cerebral en ratas recién nacidas. Además, se demostró que el licopeno podría causar efectos tóxicos.

Palabras clave: radicales libres, hiperoxia, daño cerebral, licopeno, ratas recién nacidas.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2019.237>

Texto completo en inglés:

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2019.eng.237>

- a. Facultad de Medicina, Departamento de Pediatría, División de Neonatología.
- b. Facultad de Medicina, Departamento de Histología y Embriología. Facultad de Medicina de Erciyes Üniversitesi, Kayseri, Turquía.

Correspondencia:

Dr. Ahmet Ozdemir:
dr.ozdemir@yahoo.com

Financiamiento:
Ninguno.

Conflicto de intereses:
Ninguno que declarar.

Recibido: 29-3-2018
Aceptado: 2-2-2019

Cómo citar: Ozdemir A, Bastug O, Cilenk KT, Korkmaz L, et al. ¿El licopeno puede eliminar los efectos perjudiciales de la hiperoxia en los cerebros inmaduros?. Arch Argent Pediatr 2019;117(4):237-244.

INTRODUCCIÓN

El daño cerebral sigue siendo un problema de salud importante en los recién nacidos. La tasa de morbimortalidad relacionada con el daño cerebral neonatal es bastante alta. Si bien la causa más frecuente de daño cerebral temprano en lactantes es la asfisia perinatal, existen factores etiológicos desconocidos que provocan trastornos del neurodesarrollo.¹ En algunos casos, es necesario administrar concentraciones elevadas de oxígeno de forma inmediata después del nacimiento, especialmente en recién nacidos prematuros. Los efectos tóxicos de la hiperoxia se relacionan con enfermedad pulmonar neonatal, con retinopatía del prematuro (ROP) y con la patogenia de resultados neurológicos anómalos en recién nacidos prematuros.² La hiperoxia no solo origina la muerte de neuronas y neuroglíocitos, sino que también causa ROP y enfermedades pulmonares crónicas. Además, en el cerebro de los recién nacidos prematuros, contribuye a causar lesiones en las sustancias blanca y gris.³ La exposición a una concentración suprafisiológica de oxígeno en el período neonatal ocasiona trastornos en las funciones cerebrales, además de la degeneración del sistema neurológico en etapas avanzadas de la vida.⁴ El daño cerebral provocado por la hiperoxia en un modelo experimental se asoció con estrés oxidativo en el parénquima cerebral, reducción de la densidad neuronal, aumento de las citocinas proinflamatorias, proliferación de oligodendroglía y muerte celular

vascular.⁵ Existen preguntas de respuesta pendiente en cuanto a los datos clínicos acerca de la fracción inspiratoria de oxígeno (FiO₂) más adecuada para los lactantes con peso muy bajos al nacer y el uso de oxígeno en los recién nacidos.⁶ El estrés oxidativo desencadenado por la hiperoxia se reflejó en el aumento en la concentración de glutatión oxidado y en la disminución del glutatión reducido, así como en la peroxidación lipídica en los cerebros inmaduros.⁷ En consecuencia, es necesario continuar con la investigación de los niveles suprafisiológicos de oxígeno, cuyo uso es vital en las unidades de cuidados intensivos neonatales.

El licopeno, que está presente de forma natural en el tomate y los productos derivados del tomate, así como en las frutas y las verduras, es un carotenoide no cíclico cuya composición química incluye un total de 13 enlaces dobles (11 conjugados y 2 no conjugados). Se encuentra principalmente en las fracciones de lipoproteínas de baja densidad y lipoproteínas de muy baja densidad de la próstata, los testículos, las glándulas suprarrenales y el hígado.⁸ El licopeno, que protege a las células contra el daño causado por los radicales libres, mejora el metabolismo celular y fortalece los enlaces entre las células.⁸

En un estudio del licopeno, se halló que aumentaba las actividades antioxidantes endógenas, por ejemplo, de las enzimas glutatión-peroxidasa (GSPx) y del superóxido dismutasa (SOD), y disminuía la concentración de malondialdehído (MDA), del que se sabe que está relacionado con el daño oxidativo y es el producto final de la oxidación de los ácidos grasos.⁹ El efecto del licopeno en indicadores inflamatorios, como el factor- α de necrosis tumoral (TNF- α), la interleucina-1 β (IL-1 β) y la interleucina-6 (IL-6), también mostró una tendencia descendente.¹⁰

La hiperoxia causa daños asociados con el estrés oxidativo en la sustancia blanca del cerebro de las ratas, y esto puede darnos una idea acerca del daño en la sustancia blanca de los lactantes prematuros.¹¹ Por lo tanto, el objetivo de este estudio fue evaluar el efecto neuroprotector del licopeno, que es el carotenoide con propiedades antioxidantes más fuertes, sobre el daño cerebral por hiperoxia en las ratas.

MATERIALES Y MÉTODOS

El Comité de Ética de Experimentación con Animales de Erciyes Üniversitesi aprobó este estudio. Las ratas recibieron gránulos de alimento y pudieron tomar la cantidad de agua que deseaban.

La temperatura ambiente se fijó en 23 ± 1 °C, y se mantuvo un ciclo de día/noche de 12 horas.

Se utilizaron ratas recién nacidas para demostrar los efectos tóxicos de los niveles suprafisiológicos de oxígeno en los recién nacidos. Para el daño inflamatorio inducido por hiperoxia, la bibliografía incluye modelos experimentales correspondientes a los primeros 14 días posnatales, con la condición de que el comienzo haya sido en los días iniciales. En nuestro estudio, se tomó el modelo de hiperoxia experimental como referencia y se formó la cadena de eventos inflamatorios.¹² Las ratas se dividieron en cuatro grupos: grupo de referencia con normoxia (grupo 1), grupo con normoxia + licopeno (grupo 2), grupo de referencia con hiperoxia (grupo 3) y grupo con hiperoxia + licopeno (grupo 4). Había 10 ratas recién nacidas en cada grupo.

Se tomó el estudio de posología de Bignotto y col.¹³ como base para el efecto antiinflamatorio del licopeno. Todos los grupos recibieron inyecciones intraperitoneales (i.p.) de 50 mg/kg/día [*licopeno, Redivivo™ 10 % FS, ~10 % en aceite de maíz, $\geq 95,0$ % (suma de isómeros), SIGMA, Suiza*] con el mismo volumen durante todo el estudio. El grupo 1 recibió inyecciones i.p. de aceite de maíz, el grupo 2 recibió una dosis única de licopeno de 50 mg/kg/día a temperatura ambiente, el grupo 3 se expuso a un nivel de oxígeno superior al 85 % y recibió inyecciones i.p. de aceite de maíz, y, finalmente, el grupo 4 recibió una dosis única de licopeno, además se lo expuso a un nivel de oxígeno superior al 85 %.¹² El estudio finalizó el undécimo día posnatal, y se sacrificó a los animales. Los tejidos cerebrales se extirparon rápidamente y se utilizaron para análisis histológicos y estudios de ELISA (Figura 1).

Evaluación histopatológica

Algunos tejidos se fijaron en formalina neutralizada al 4 % durante 24 horas. Los tejidos identificados se lavaron con agua del grifo y se deshidrataron mediante una serie graduada de alcohol.¹² Los tejidos se mantuvieron en una serie de alcohol con una concentración del 50 %, 70 %, 80 % y 100 %, respectivamente, durante una hora en cada concentración, para extraer el contenido de agua y saturar los tejidos con alcohol. Se utilizó xilol para que los tejidos queden transparentes. Estos se incluyeron en parafina. El alcohol se reemplazó por xilol para permitir la penetración de parafina en el tejido. Con el fin de evaluar la estructura normal, se aplicó inmunotinción en cortes de 5-6 μ m extraídos de los bloques

de parafina mediante el método TUNEL, con hematoxilina-eosina para mostrar la apoptosis y con antígeno nuclear de proliferación celular (PCNA) para observar la proliferación celular.

Método TUNEL

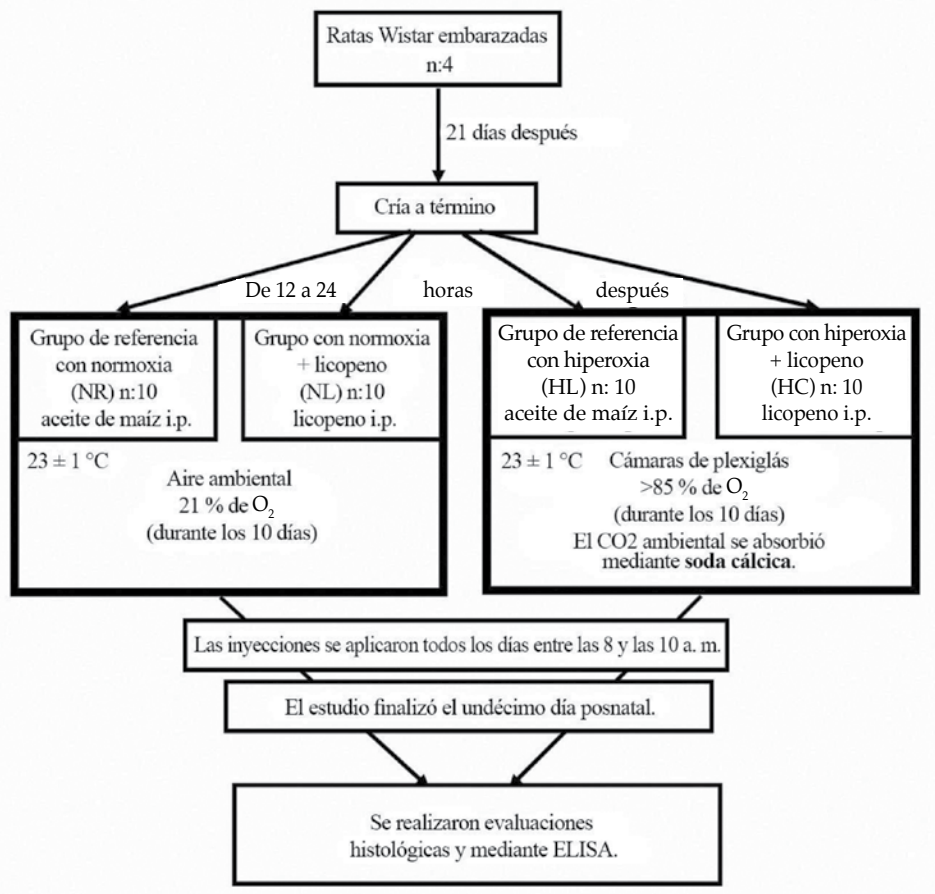
Se utilizó el método TUNEL para mostrar la apoptosis en el tejido cerebral. Con este propósito, se empleó el “kit de detección de muerte celular *in situ*, fluoresceína”, y la tinción se realizó de acuerdo con la guía del usuario del kit. Los tejidos se lavaron con solución salina tamponada con fosfato (PBS) tres veces, durante cinco minutos, y se incubaron en el kit con la mezcla de reacción del método TUNEL, en un ambiente húmedo y oscuro, a 37 °C, durante 60 minutos. En los tejidos lavados con PBS tres veces durante cinco minutos, se aplicó tinción negativa con DAPI. Los tejidos se cubrieron con una solución de glicerol para oclusión y se supervisaron con un microscopio fluorescente Olympus BX-51 a una longitud de onda de 450-500 nm. Se contaron las células

apoptóticas de los tejidos para crear un índice de apoptosis. Se obtuvieron imágenes de 10 áreas diferentes de cada corte usando un zoom de 40X para observar el índice de apoptosis. Se determinó como índice la proporción de células apoptóticas en relación con la cantidad total de células en estas áreas.

Inmunohistoquímica

Se utilizó para el marcado el método de avidina-biotina-peroxidasa a fin de identificar las diferencias en la expresión de PCNA en el tejido cerebral. Los tejidos de 5-6 µm se conservaron a 60 °C durante una noche. Primero, los cortes se deshidrataron con una serie graduada de alcohol y se lavaron con PBS tres veces durante cinco minutos. Luego, se colocaron en una solución amortiguadora de citrato 0,01 M en un horno microondas a 600 W, tres veces durante cinco minutos, para la recuperación del antígeno y se mantuvieron en la misma solución a temperatura ambiente durante 20 minutos. Los cortes se lavaron de nuevo con PBS y se trataron con

FIGURA 1. Grupos y diseño experimental del estudio de investigación



peróxido de hidrógeno al 3 % durante 5 minutos a fin de evitar la actividad endógena de la peroxidasa, y se utilizó un kit con el sistema de tinción ABC (SantaCruz, sc-2023) para las etapas posteriores. Los cortes, que se lavaron nuevamente con PBS, se incluyeron en solución bloqueadora sérica a temperatura ambiente, durante 20 minutos, para cubrir las áreas externas a las áreas antigénicas. Los cortes se mantuvieron a +4 °C con el anticuerpo primario para el PCNA (sc-9857) durante una noche y se incubaron a temperatura ambiente durante 20 minutos al día siguiente. Se utilizó PBS en lugar del anticuerpo primario para el control negativo. Luego, los cortes se trataron con el separador de enzimas avidina-biotina durante 30 minutos y se lavaron con diaminobencidina para mostrar la reactividad inmunitaria. En la etapa final, el agua se extrajo mediante una serie de alcohol de concentración en aumento, y los cortes colocados en xileno se cubrieron con Entellan. Se obtuvieron imágenes con la cámara digital DP71 del microscopio óptico Olympus BX51. Se tomaron imágenes de cinco áreas diferentes en cada uno de los animales. La cantidad de células PCNA positivas fue proporcional a la cantidad total de células en la imagen J, y se mostraron las diferencias entre los grupos.

ELISA

Los tejidos cerebrales homogeneizados se centrifugaron a +4 °C y a 12 000 rpm durante 30 minutos, y los sobrenadantes restantes se extrajeron en alícuotas para el procedimiento del ensayo de inmuoadsorción enzimática (ELISA). Luego, los homogeneizados de tejido cerebral se analizaron mediante kits de ELISA con SOD (CSB-E08555r), MDA (CSB-E08558r), TNF- α (Invitrogen KRC3011), IL-1 β (Invitrogen KRC0011), IL-6 (Invitrogen KRC0061) y GSPx (Cayman-703102).

Análisis estadístico

Todos los análisis estadísticos se realizaron con el programa SPSS. Los datos se identificaron como "media \pm desviación estándar". Se utilizó la prueba de Kruskal-Wallis para los resultados analizados mediante ELISA, mientras que, para el índice de apoptosis en el tejido cerebral y el puntaje de PCNA, se utilizó el método ANOVA unidireccional. Se utilizó la prueba de Tukey para el análisis *a posteriori*. Para el análisis estadístico, se consideró el valor de $p < 0,05$.

RESULTADOS

En nuestro estudio, se detectaron lesiones

causadas por hiperoxia en la sustancia blanca, las regiones corticales y el tálamo. Se utilizó el método TUNEL (Figura 2) para identificar la apoptosis en los cortes cerebrales e inmunohistoquímica de PCNA (Figura 3) para mostrar la proliferación celular. Si bien el índice de apoptosis aumentó en los grupos 3 y 4 en comparación con el grupo 1, la cantidad de células PCNA positivas se redujo de forma estadísticamente significativa respecto del grupo 1. Se observó un aumento imprevisto y de significación estadística en la cantidad de células apoptóticas en los grupos 3 y 4, en comparación con el grupo 1, y una disminución en la cantidad de células PCNA positivas (Tabla 1).

Para poder medir el daño por hiperoxia en los tejidos cerebrales, se utilizaron kits de ELISA con el fin de determinar las concentraciones de MDA, SOD y GSPx, que están incluidos en los parámetros del sistema oxidativo, y de IL-1 β , IL-6 y TNF- α , que están incluidos en los indicadores del sistema inflamatorio (Tabla 2). Se halló que las concentraciones de MDA, SOD e IL-1 β aumentaron, y que las de GSPx y TNF- α disminuyeron en comparación con el grupo 1.

DISCUSIÓN

El daño cerebral por hiperoxia debido al uso de oxígeno en las unidades de cuidados intensivos neonatales ha suscitado interés recientemente. Los recién nacidos prematuros son más propensos al daño cerebral, porque su mecanismo de defensa antioxidante no es aún lo suficientemente maduro. En diversos estudios se demostró que la hiperoxia causó estrés oxidativo y nitrosativo, con repercusiones directas en las áreas de sustancia gris y blanca del cerebro, y que la concentración elevada de oxígeno tuvo efectos perjudiciales en los cerebros inmaduros.^{11,14} Los radicales de oxígeno libre y la activación de caspasa causados por la hiperoxia desencadenan la apoptosis en el cerebro durante su maduración y producen daños en la sustancia blanca.¹¹ Además, la muerte celular inducida por hiperoxia afecta la corteza, los núcleos basales, el hipotálamo y el hipocampo.¹⁴ En nuestro estudio, también se detectaron lesiones por hiperoxia en la sustancia blanca del cerebro, como lo demuestran Gestner y col.¹¹

Se reduce la densidad neuronal y aumenta la apoptosis en diversas áreas del cerebro.^{5,14} Uno de los mecanismos que contribuyen a la apoptosis inducida por hiperoxia en el cerebro en desarrollo es el estrés oxidativo. Por otro lado,

FIGURA 2. Se distinguen células positivas mediante el método TUNEL en los cortes cerebrales. Los núcleos celulares apoptóticos (flechas) se ven de color verde fluorescente y las otras células se ven de color azul fluorescente durante la tinción con DAPI. (A) Grupo de referencia con normoxia (grupo 1) (B) Grupo con normoxia + licopeno (grupo 2) (C) Grupo de referencia con hiperoxia (grupo 3) (D) Grupo con hiperoxia + licopeno (grupo 4).

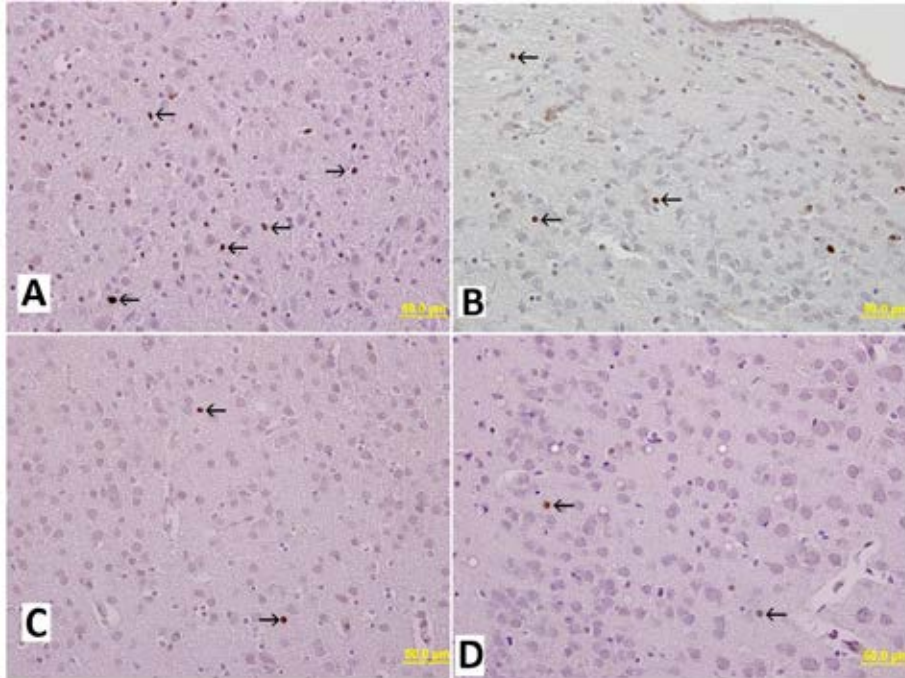
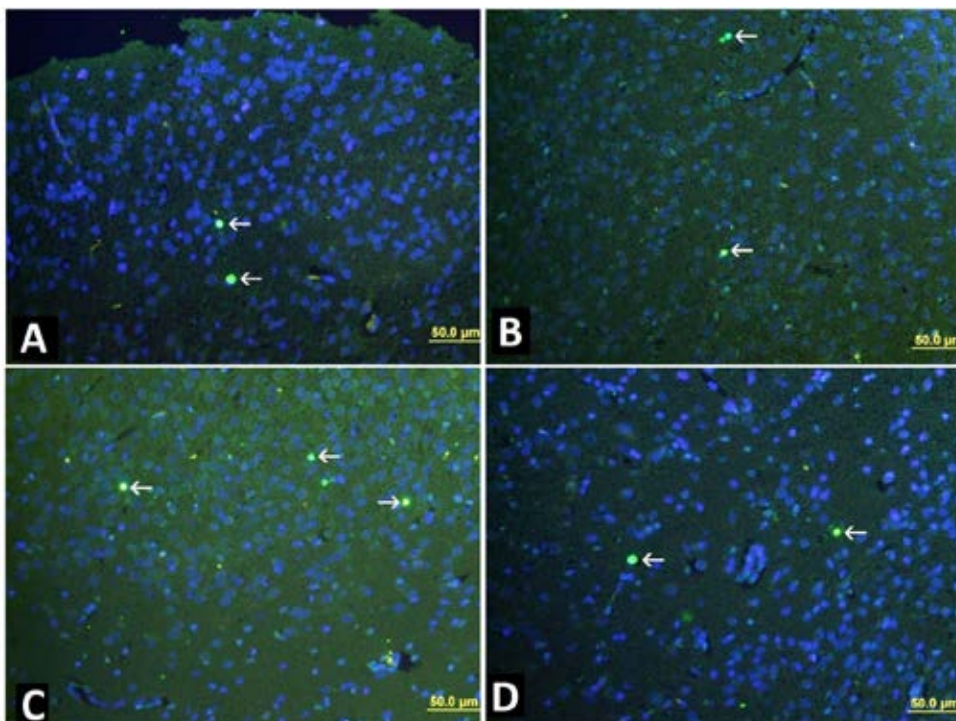


FIGURA 3. Se distinguen células PCNA positivas en los cortes cerebrales (flechas). (A) Grupo de referencia con normoxia (grupo 1) (B) Grupo con normoxia + licopeno (grupo 2) (C) Grupo de referencia con hiperoxia (grupo 3) (D) Grupo con hiperoxia + licopeno (grupo 4).



la supervivencia neuronal durante la exposición a la hiperoxia disminuye, así como el control de la expresión del gen y la fosforilación de las proteínas.¹⁴ El PCNA, que se define como el antígeno expresado por el núcleo en la síntesis del ADN, es importante para la síntesis y la reparación, y se utilizó en nuestro estudio como indicador de la proliferación celular.¹⁵ Además, en el estudio, se crearon daños cerebrales por hiperoxia como se muestra en la sección de métodos. Se observó un aumento de la apoptosis y una disminución del índice PCNA en los grupos 2 y 3 A. También se observó una disminución de GSPx, un antioxidante endógeno, y un aumento en la concentración de MDA, el producto final de la oxidación de los ácidos grasos. Además, aumentaron las concentraciones de TNF- α , IL-1 β e IL-6, que son indicadores inflamatorios.

Las ratas recién nacidas, que fueron objeto de daños cerebrales por hiperoxia sobre la base de los hallazgos existentes, recibieron tratamiento con licopeno. El licopeno es un importante carotenoide

con capacidad de combinarse fácilmente con los radicales libres, lo que permite que los mecanismos de defensa antioxidante protejan a las células contra los daños en el ADN.¹⁶ En la bibliografía, se incluyen estudios que evalúan la función antioxidante del licopeno.^{9,17} Sin embargo, este es el primer estudio en el que se ha analizado la función antioxidante del licopeno en cuanto a los daños cerebrales por hiperoxia en ratas recién nacidas.

En este estudio, se identificó que el índice de apoptosis aumentó en el grupo 4, en comparación con el grupo 1 ($p < 0,05$). Además, se observó que el licopeno disminuyó el índice de PCNA en el cerebro de las ratas recién nacidas expuestas a hiperoxia, en comparación con el grupo 1 ($p < 0,05$). En consecuencia, el licopeno influyó de forma negativa en la proliferación celular, tanto en el grupo 2 como en el grupo 4. Aunque en este estudio se observó que las concentraciones de GSPx disminuyeron en el grupo 3 y aumentaron en el grupo 4 hasta la misma concentración que en el grupo 1, esto no fue estadísticamente significativo ($p > 0,05$). En su

TABLA 1. Índices del antígeno nuclear de proliferación celular y de apoptosis en el tejido cerebral

	Grupo 1	Grupo 2	Grupo 3	Grupo 4
Índice de apoptosis	0,0026 \pm 0,0007	0,0071 \pm 0,0023*	0,0045 \pm 0,0008	0,0047 \pm 0,0006
Índice de PCNA	9,18 \pm 0,68	2,11 \pm 0,31*	1,88 \pm 0,21*	1,73 \pm 0,28*

* En comparación con el grupo de referencia, $p < 0,05$.

Los valores se expresan como media \pm desviación estándar.

Grupo 1: grupo de referencia con normoxia, Grupo 2: grupo con normoxia + licopeno,

Grupo 3: grupo de referencia con hiperoxia, Grupo 4: grupo con hiperoxia + licopeno.

PCNA: antígeno nuclear de proliferación celular.

TABLA 2. Concentraciones de SOD, MDA, GSPx, TNF- α , IL-1 β e IL-6 en el tejido cerebral

	Grupo 1	Grupo 2	Grupo 3	Grupo 4
SOD (mUI/ml)	5,80 \pm 2,56 1,46 (1,00-27,77)	4,71 \pm 1,55 3,80 (1,38-19,48)	8,56 \pm 3,00 4,23 (1,16-30,20)	7,22 \pm 3,20 1,84 (1,21-31,38)
MDA (pmol/ml)	237,53 \pm 16,84 215,82 (146,14-311,95)	256,76 \pm 18,08 282,66 (143,11-335,76)	251,27 \pm 20,44 235,15 (158,97-362,59)	211,61 \pm 15,21 207,85 (135,72-302,28)
GSPx (nmol/min/ml)	13,54 \pm 1,94 15,79 (2,04-20,63)	12,34 \pm 2,11 11,20 (0,76-22,92)	10,90 \pm 2,39 10,18 (3,82-21,14)	14,42 \pm 1,31 13,75 (9,93-22,41)
IL-1 β (pg/ml)	37,87 \pm 3,92 34,37 (20,48-65,69)	31,35 \pm 2,38 31,37 (17,94-42,85)	41,39 \pm 5,14 34,30 (22,72-76,91)	35,99 \pm 3,01 34,63 (25,30-56,31)
IL-6 (pg/ml)	132,59 \pm 17,97 139,08 (31,37-236,49)	109,70 \pm 18,90 103,98 (35,35-207,35)	132,71 \pm 26,01 111,98 (45,97-267,05)	96,27 \pm 15,67 101,44 (10,07-191,08)
TNF- α (pg/ml)	97,03 \pm 10,59 102,15 (31,96-144,23)	89,39 \pm 9,73 76,15 (47,13-164,05)	83,16 \pm 8,02 82,27 (44,25-121,66)	78,89 \pm 8,23 67,58 (46,14-127,98)

Los valores se expresan como media \pm desviación estándar, mediana (mínimo y máximo).

SOD: superóxido dismutasa, MDA: malondialdehído, TNF- α : factor- α de necrosis tumoral, IL-1 β : interleucina-1 β , IL-6: interleucina-6, GSPx: glutatión-peroxidasa.

Grupo 1: grupo de referencia con normoxia, Grupo 2: grupo con normoxia + licopeno,

Grupo 3: grupo de referencia con hiperoxia, Grupo 4: grupo con hiperoxia + licopeno.

estudio de investigación acerca de las reacciones de las células cerebrales contra las condiciones de hiperoxia, Lushchak y col.¹⁸ demostraron que las concentraciones de las enzimas antioxidantes SOD, catalasa y GSPx, al igual que en nuestro estudio, no aumentaron. En un estudio de Asperg y col.¹⁹, la actividad de la enzima SOD y las concentraciones de mRNA no se modificaron, mientras que las concentraciones de GSPx disminuyeron significativamente a las 12 horas de la hiperoxia. Se observó una reducción en la actividad de las enzimas glutatión-reductasa y glucosa-6-fosfato deshidrogenasa. Asimismo, al igual que en diversos estudios de la bibliografía, hubo una disminución de los indicadores inflamatorios, como TNF- α , IL-1 β e IL-6, aunque no fue estadísticamente significativa.^{9,17} En contraposición a los datos de la bibliografía, el MDA, el producto final de la oxidación de los ácidos grasos, aumentó en este estudio.⁸ En estudios previos se demostró que la dosis de 50 mg/kg de licopeno fue beneficiosa en el reflujo gastroesofágico, las lesiones pulmonares agudas, la pancreatitis aguda y las lesiones por reperfusión isquémica hepática.^{20,21,13} Sin embargo, ninguno de estos estudios se realizó en ratas recién nacidas. En los estudios centrados en la toxicidad del licopeno, las ratas recibieron 2 g/kg/día de licopeno durante 28 días, y los pacientes recibieron 200 mg/kg/día, sin presencia de efectos tóxicos.²² Otro estudio que duró trece semanas arrojó resultados similares.²³ Si bien la bibliografía ofrece muchos estudios acerca de los beneficios del licopeno, aún no se han estudiado en detalle los efectos perjudiciales. En un estudio de investigación centrado en la toxicidad, se demostró que el licopeno podría funcionar como prooxidante según la dosis administrada y que tuvo efectos protectores contra el daño celular en un nivel fisiológico (de 1 a 3 microM), aunque podría causar la pérdida celular cuando se administra en dosis altas (de 4 a 10 microM).²⁴ Ningún estudio informó efectos tóxicos del licopeno en el cuerpo humano.^{25,26} El daño cerebral aparente en el grupo 4 de este estudio, como lo demuestran los resultados del estudio, puede atribuirse al efecto perjudicial causado por la alta concentración de licopeno en las células.

En un estudio de investigación centrado en los efectos tóxicos de la vitamina A, de Oliveira y col.²⁷ les administraron a las ratas palmitato de retinilo (vitamina A) a dosis de 500 UI/kg (n= 10), 1000 UI/kg (n= 10) y 2500 UI/kg (n= 10) durante 3 meses, y analizaron la actividad mitocondrial

y las actividades de la 3-nitrotirosina total, la monoaminoxidasa y la glutatión-S-transferasa. Como resultado, observaron estrés oxidativo y nitrosativo en las áreas mitocondriales del cerebro, e informaron que la dosis de 500 UI/kg podría ser confiable y que otras dosis podrían exhibir efectos tóxicos. Estudios previos mostraron resultados similares.^{28,29} También hay estudios que se centraron en la toxicidad de la vitamina A, cuyos resultados mostraron la tensión de la fontanela con las dosis más altas.^{30,31} Dado que el licopeno pertenece al grupo carotenoide, que es una fuente importante de vitamina A, puede argumentarse que las dosis más altas de licopeno probablemente sean tóxicas.³² Este estudio ya demostró que las dosis más altas de licopeno aumentaron la apoptosis y que los parámetros del sistema oxidativo no mejoraron lo suficiente. Por lo tanto, es muy importante determinar la dosis óptima de licopeno. Sin embargo, consideramos que la dosis de licopeno de 50 mg/kg/día utilizada en este estudio es alta y que puede tener consecuencias perjudiciales, en lugar de eliminar el efecto de la hiperoxia. Por consiguiente, debe utilizarse con precaución.

CONCLUSIÓN

En este estudio, se demostró que el licopeno no mejoró los efectos perjudiciales de la hiperoxia y que, además, produjo cambios citológicos y bioquímicos similares. ■

Agradecimientos

Este estudio contó con el respaldo del Comité de Proyectos de Investigación Científica de la Facultad de Medicina de Erciyes Üniversitesi (código del proyecto: TTU-2013-4617).

REFERENCIAS

1. Hintz SR, Kendrick DE, Vohr BR, Poole WK, et al. Changes in neurodevelopmental outcomes at 18 to 22 months' corrected age among infants of less than 25 weeks' gestational age born in 1993-1999. *Pediatrics*. 2005;115(6):1645-51.
2. Deulofeut R, Critz A, Adams-Chapman I, Sola A. Avoiding hyperoxia in infants <or = 1250 g is associated with improved short- and long-term outcomes. *J Perinatol*. 2006;26(11):700-5.
3. Reich B, Hoerber D, Bendix I, Felderhoff-Mueser U. Hyperoxia and the Immature Brain. *Dev Neurosci*. 2016;38(5):311-30.
4. Deuber C, Terhaar M. Hyperoxia in very preterm infants: a systematic review of the literature. *J Perinat Neonatal Nurs*. 2011;25(3):268-74.
5. Yis U, Kurul SH, Kumral A, Cilaker S, et al. Hyperoxic exposure leads to cell death in the developing brain. *Brain Dev*. 2008;30(9):556-62.
6. Saugstad OD. Hyperoxia in the term newborn: more evidence is still needed for optimal oxygen therapy. *Acta Paediatr*. 2012;101(464):34-8.

7. Sifringer M, Brait D, Weichelt U, Zimmerman G, et al. Erythropoietin attenuates hyperoxia-induced oxidative stress in the developing rat brain. *Brain Behav Immun*. 2010;24(5):792-9.
8. Agarwal S, Rao AV. Tomato lycopene and its role in human health and chronic diseases. *CMAJ*. 2000;163(6):739-44.
9. He Q, Zhou W, Xiong C, Tan G, Chen M. Lycopene attenuates inflammation and apoptosis in post-myocardial infarction remodeling by inhibiting the nuclear factor- κ B signaling pathway. *Mol Med Rep*. 2015;11(3):374-8.
10. Keller M, Felderhoff-Mueser U, Lagercrantz H, Dammann O, et al. Policy benchmarking report on neonatal health and social policies in 13 European countries. *Acta Paediatr*. 2010;99(11):1624-9.
11. Gerstner B, DeSilva TM, Genz K, Armstrong A, et al. Hyperoxia causes maturation-dependent cell death in the developing white matter. *J Neurosci*. 2008;28(5):1236-45.
12. Kose M, Bastug O, Sonmez MF, Per S, et al. Protective effect of vitamin D against hyperoxia-induced lung injury in newborn rats. *Pediatr Pulmonol*. 2017;52(1):69-76.
13. Bignotto L, Rocha J, Sepodes B, Eduardo-Figueira M, et al. Anti-inflammatory effect of lycopene on carrageenan-induced paw oedema and hepatic ischaemia-reperfusion in the rat. *Br J Nutr*. 2009;102(1):126-33.
14. Felderhoff-Mueser U, Bittigau P, Sifringer M, Jarosz B, et al. Oxygen causes cell death in the developing brain. *Neurobiol Dis*. 2004;17(2):273-82.
15. Essers J, Theil AF, Baldeyron C, van Cappellen WA, et al. Nuclear dynamics of PCNA in DNA replication and repair. *Mol Cell Biol*. 2005;25(21):9350-9.
16. Aydin S, Palabiyik SS, Erkekoglu P, Sahin G, et al. The carotenoid lycopene protects rats against DNA damage induced by ochratoxin A. *Toxicol*. 2013;73:96-103.
17. Stahl W, Sies H. Lycopene: a biologically important carotenoid for humans? *Arch Biochem Biophys*. 1996;336(1):1-9.
18. Lushchak VI, Bagnyukova TV, Husak VV, Luzhna LI, et al. Hyperoxia results in transient oxidative stress and an adaptive response by antioxidant enzymes in goldfish tissues. *Int J Biochem Cell Biol*. 2005;37(8):1670-80.
19. Aspberg A, Tottmar O. Oxidative stress decreases antioxidant enzyme activities in reaggregation cultures of rat brain cells. *Free Radic Biol Med*. 1994;17(6):511-6.
20. Giri AK, Rawat JK, Singh M, Gautam S, Kaithwas G. Effect of lycopene against gastroesophageal reflux disease in experimental animals. *BMC Complement Altern Med*. 2015;15:110.
21. Ozkan E, Akyüz C, Dulundu E, Topaloglu U, et al. Protective effects of lycopene on cerulein-induced experimental acute pancreatitis in rats. *J Surg Res*. 2012;176(1):232-8.
22. Jian WC, Chiou MH, Chen YT, Lin CN, et al. Twenty-eight-day oral toxicity study of lycopene from recombinant *Escherichia coli* in rats. *Regul Toxicol Pharmacol*. 2008;52(2):163-8.
23. Mellert W, Deckardt K, Gemhardt C, Schulte S, et al. Thirteen-week oral toxicity study of synthetic lycopene products in rats. *Food Chem Toxicol*. 2002;40(11):1581-8.
24. Lowe GM, Booth LA, Young AJ, Bilton RF. Lycopene and beta-carotene protect against oxidative damage in HT29 cells at low concentrations but rapidly lose this capacity at higher doses. *Free Radic Res*. 1999;30(2):141-51.
25. Karppi J, Laukkanen JA, Sivenius J, Ronkainen K, Kurl S. Serum lycopene decreases the risk of stroke in men: a population-based follow-up study. *Neurology*. 2012;79(15):1540-7.
26. Renju GL, Muraleedhara Kurup G, Bandugula VR. Effect of lycopene isolated from *Chlorella marina* on proliferation and apoptosis in human prostate cancer cell line PC-3. *Tumour Biol*. 2014;35(11):10747-58.
27. de Oliveira MR, da Rocha RF, Pasquali MA, Moreira JC. The effects of vitamin A supplementation for 3 months on adult rat nigrostriatal axis: increased monoamine oxidase enzyme activity, mitochondrial redox dysfunction, increased β -amyloid (1-40) peptide and TNF- α contents, and susceptibility of mitochondria to an in vitro H₂O₂ challenge. *Brain Res Bull*. 2012;87(4-5):432-44.
28. Calabrese V, Mancuso C, Calvani M, Rizzarelli E, et al. Nitric oxide in the central nervous system: neuroprotection versus neurotoxicity. *Nat Rev Neurosci*. 2007;8(10):766-75.
29. de Oliveira MR, Moreira JCF. Acute and chronic vitamin A supplementation at therapeutic doses induces oxidative stress in submitochondrial particles isolated from cerebral cortex and cerebellum of adult rats. *Toxicol Lett*. 2007;173(3):145-50.
30. West KP Jr, Khatry SK, LeClerq SC, Adhikari R, et al. Tolerance of young infants to a single, large dose of vitamin A: a randomized community trial in Nepal. *Bull World Health Organ*. 1992;70(6):733-9.
31. Agoestina T, Humphrey JH, Taylor GA, Usman A, et al. Safety of one 52-mumol (50,000 IU) oral dose of vitamin A administered to neonates. *Bull World Health Organ*. 1994;72(6):859-68.
32. Zhu YH, Jiang JG, Chen Q. Characterization of cDNA of lycopene beta-cyclase responsible for a high level of beta-carotene accumulation in *Dunaliella salina*. *Biochem Cell Biol*. 2008;86(3):285-92.

Can lycopene eliminate the harmful effects of hyperoxia in an immature brain?

Ahmet Ozdemir, M.D.^a, Osman Bastug, M.D.^a, Miss Kubra T. Cilenk^b,
Levent Korkmaz, M.D.^a, Sabriye Korkut, M.D.^a, Mehmet A. Ozturk, M.D.^y Prof.^a and
Mehmet F. Sonmez M.D., Prof.^b

ABSTRACT

Objectives. In addition to protecting cells against free radical harm thanks to its anti-oxidant nature, lycopene strengthens the bonds among cells and improves cell metabolism. This study focuses on analyzing therapeutic effects of lycopene in hyperoxia-induced neurodegenerative disorders in newborn rats.

Methods. Term newborn rats were divided into four groups as the normoxia control group (group-1), normoxia+lycopene group (group-2), hyperoxia control group (group-3) and hyperoxia+lycopene group (group-4). Group-1 and group-2 were monitored in room air while the group-3 and group-4 were monitored at >85% O₂. The group-2 and group-4 were injected with lycopene intraperitoneally (i.p.) at 50mg/kg/day while the other groups were injected with corn oil i.p. at the same volume. The rats were sacrificed on the 11th day following the 10-day hyperoxia. The brains were removed and oxidant system parameters were assessed.

Results. Injury resulting from hyperoxia was detected in the white matter, cortical regions, and thalamus of the brains. It was observed that the number of apoptotic cells increased and the number of proliferating cell nuclear antigen (PCNA) positive cells decreased in the groups-3 and 4 compared to the group-1. No significant improvement in the number of apoptotic cells and PCNA positive cells was observed in the groups-3 and 4, and apoptosis increased as well. **Conclusion.** This study found that lycopene, did not show any therapeutic effects for brain damage treatment in newborn rats. In addition, this study demonstrated that lycopene might lead to toxic effects.

Key words: free radicals, hyperoxia, brain damage, lycopene, newborn rats.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2019.eng.237>

To cite: Ozdemir A, Bastug O, Cilenk KT, Korkmaz L, et al. Can lycopene eliminate the harmful effects of hyperoxia in an immature brain? *Arch Argent Pediatr* 2019;117(4):237-244.

INTRODUCTION

Brain damage is still important health problem for newborns; the rate of morbidity-mortality related to neonatal brain damage is fairly high. Although the most common causes of early brain damage

in infants are perinatal asphyxia, unknown etiological factors lead to neurodevelopmental disorders.¹ In some cases it is necessary to administer high concentrations of oxygen immediately after birth, especially in premature infants. The toxic effects of hyperoxia play role in neonatal lung disease, premature retinopathy (ROP) and the pathogenesis of abnormal neurological results in premature infants.² Hyperoxia leads not only to neuronal and glial cell death but also to ROP and chronic pulmonary disease. In addition, in the brains of premature newborns, it contributes to the white and grey matter injury.³ Exposure to supraphysiologic oxygen concentration in neonatal period causes disorders in cerebral functions, together with neuronal system degeneration in future life.⁴ Experimental brain damage caused by hyperoxia was associated with oxidative stress in the brain parenchyma and reduction in neuronal density, increase of pro-inflammatory cytokines, proliferation of oligodendroglia and vascular cell death.⁵ A number of questions related to clinical data for the most suitable FiO₂ in infants with excessively low birth weights and oxygen use in newborn period still remain unanswered.⁶ Oxidative stress triggered by hyperoxia reflected in increase in oxidized glutathione concentration and decrease in reduced glutathione as well as lipid peroxidation in immature brain.⁷ Accordingly, the need for more research into the supraphysiological levels of oxygen, the use of which is vital in neonatal intensive care units, remains to continue.

- a. Faculty of Medicine, Department of Pediatrics, Division of Neonatology. Erciyes University Medical Faculty, Kayseri, Turkey.
- b. Faculty of Medicine, Department of Histology-Embryology. Erciyes University Medical Faculty, Kayseri, Turkey.

E-mail address:
Ahmet Ozdemir, M.D.:
dr.ozdemir@yahoo.com

Funding:
None.

Conflict of interest:
None.

Received: 3-29-2018
Accepted: 2-2-2019

Lycopene, which is naturally present in tomato and processed tomato products as well as fruits-vegetables, is a non-cyclic carotenoid which chemically contains a total of 13 double bonds (11 conjugated and 2 non-conjugated bonds). It is mostly found in low density lipoprotein and very low density lipoprotein fractions in prostate glands, testes, suprarenal glands and liver.⁸ Lycopene, which protects cells against free radical damage, improves cell metabolism and strengthens the bonds among cells.⁸

In a study on lycopene, it was found that it increased endogenous anti-oxidant activities such as glutathione peroxidase (GSPx) and superoxide dismutase (SOD), and decreased the malondialdehyde (MDA) level which is known to be related to oxidative damage and is the end product of fatty acid oxidation.⁹ The effect of lycopene on inflammatory indicators such as tumor necrotizing factor- α (TNF- α), interleukin-1 β (IL-1 β) and interleukin-6 (IL-6) showed a downward trend, too.¹⁰

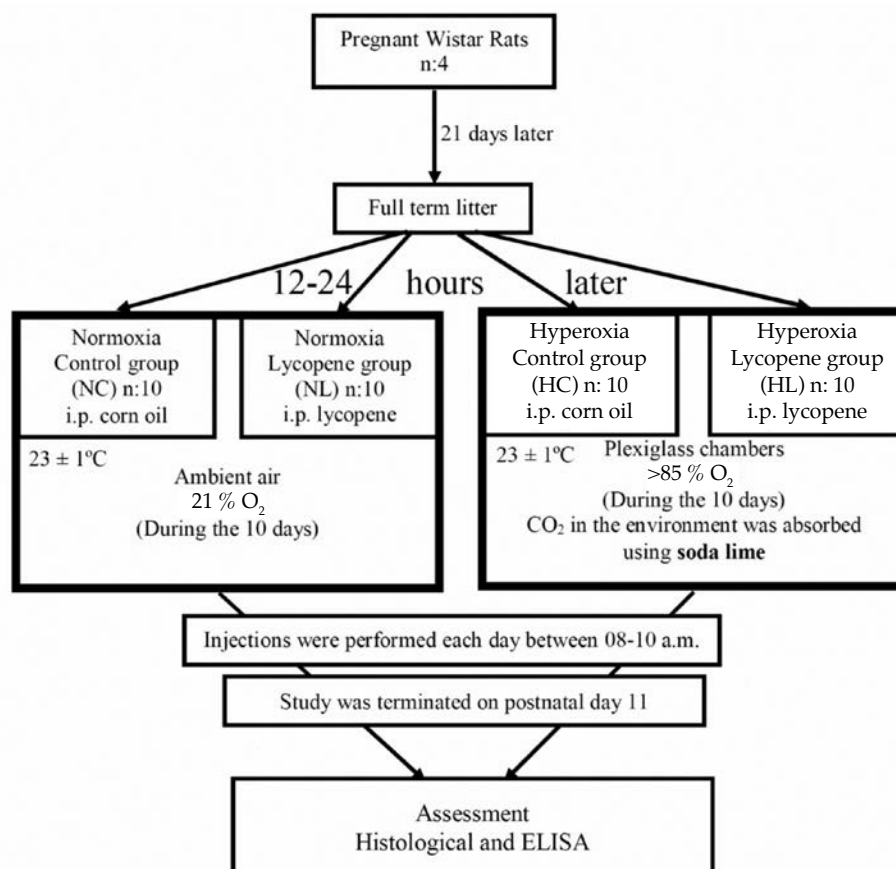
Hyperoxia causes damage to white matter associated with oxidative stress in the rat brain and this may give us an idea about the white matter damage in premature infants.¹¹ Therefore, this study aimed to assess the neuroprotective effect of lycopene, which possesses the strongest character among anti-oxidant carotenoids, on hyperoxic brain damage in rats.

MATERIALS AND METHODS

This study was approved by Erciyes University Animal Ethics Committee. The rats were fed with pellet feed and allowed to drink water as much as they wished. The room temperature was fixed at $23 \pm 1^\circ\text{C}$ and day/night cycle of 12 hours was maintained.

Newborn rats were used to demonstrate the toxic effects of the levels of suprphysiologic oxygen on newborns. For hyperoxia-induced inflammatory damage, there exist in the literature experimental models formed in the first postnatal 14 days on condition of starting in the early days.

FIGURE 1. Study groups and experimental design



In our study, we took the experimental hyperoxia model as reference and formed the chain of inflammatory events.¹² These were divided into four groups: normoxia control group (group-1), normoxia+lycopene group (group-2), hyperoxia control group (group-3) and hyperoxia+lycopene group (group-4); there were 10 newborn rats in each group.

The dosage study by Bignotto et al.¹³ has been taken as a basis for the anti-inflammatory effect of lycopene. All groups were injected intraperitoneally (i.p.) with 50 mg/kg/day [*Lycopene, Redivivo™ 10 % FS, ~10 % in corn oil, ≥ 95.0 % (sum of isomers), SIGMA, Switzerland*] at the same level throughout the study. The group-1 was injected i.p. with corn oil; the group-2 was given a single dose of lycopene of 50 mg/kg/day at room temperature; the group-3 was exposed to oxygen above 85 % and injected with corn oil i.p.; and, finally, the group-4 was given a single dose of lycopene along with oxygen above 85 %.¹² The study was completed on the postnatal 11th day and the animals were sacrificed. The brain tissues were quickly removed and used for histological analysis and ELISA studies (Figure 1).

Histopathological assessment

The brain tissues were quickly removed following decapitation. Some of the tissues were fixed in neutralized formalin of 4 % for 24 hours. Identified tissues were washed under tap water and dehydrated using a graded alcohol series.¹² Tissues were kept in alcohol series concentrated by 50-70-80 and 100 %, respectively, for one hour in each, and thus, their water content was removed to saturate the tissues with alcohol. Tissues were made transparent using xylol and embedded in paraffin. Alcohol was substituted by xylol, to allow the penetration of paraffin through the tissue. In order to assess the normal structure, sections of 5–6 µm taken from paraffin blocks were immunostained, using the TUNEL method, with hematoxylin-eosin in order to show apoptosis and with proliferating cell nuclear antigen (PCNA) in order to observe cell proliferation.

TUNEL Method

The TUNEL method was used in order to show apoptosis in the brain tissue. The “*In situ* Cell Death Detection Kit, Fluorescein” was used for this purpose and staining was performed according to the kit’s user guide. The tissues

were washed with phosphate buffer (PBS) three times for 5 minutes and were incubated with the TUNEL reaction mixture in the kit in a humid and dark setting at 37 °C for 60 minutes. Tissues which were washed with PBS three times for 5 minutes were stained negatively with DAPI. Tissues were covered with a glycerol occlusion solution and monitored under an Olympus BX–51 fluorescent microscope at 450-500 nm wavelength. Apoptotic cells in the tissues were counted to create an apoptotic index. Images from 10 different areas were obtained from each section using 40X zooming for the apoptotic index. The ratio of apoptotic cells to total cell number in these areas was determined as the index.

Immunohistochemistry

The avidin-biotin-peroxidase method was used for marking in order to identify differences in PCNA expression in the brain tissue. Tissues measuring 5-6 µm were kept at 60 °C for one night. First, the sections were dehydrated using a graded alcohol series and washed with PBS three times for 5 minutes. Afterwards, they were placed in 0.01M citrate buffer in a microwave oven at 600 W for 3X5 times for antigen recovery and kept in the same buffer solution at room temperature for 20 minutes. Sections were washed with PBS again and treated with hydrogen peroxide of 3 % for 5 minutes in order to prevent endogenous peroxidase activity, and an ABC staining system (*Santa Cruz, sc-2023*) staining kit was used for later stages. Sections, which were washed with PBS again, were applied with block serum at room temperature for 20 minutes in order to cover areas outside the antigenic areas. Sections were kept at +4 °C with primary antibody for PCNA (*sc-9857*) for one night, and incubated at room temperature for 20 minutes on the following day. PBS was used instead of primary antibody for negative control. The sections were later treated with avidin-biotin enzyme separator for 30 minutes and washed with diaminobenzidine water in order to display immune reactivities. In the final stage, water was removed using an increasing alcohol series and the sections put in xylene were covered with entellan. Images were obtained using DP71 digital camera under Olympus BX51 light microscope. Images were obtained from five different areas in each subject. The number of PCNA positive cells was proportioned to the total cells in Image J and differences the between groups were displayed.

ELISA

Homogenized brain tissues were centrifuged at +4 °C and 12 000 rpm for 30 minutes and the remaining supernatants were aliquoted for the ELISA procedure. Later, brain tissue homogenates were analyzed using SOD (CSB-E08555r), MDA (CSB-E08558r), TNF- α (Invitrogen KRC3011),

IL-1 β (Invitrogen KRC0011), IL-6 (Invitrogen KRC0061) and GSPx (Cayman-703102) ELISA kits.

Statistical analysis

All statistical analysis was performed using SPSS. Data were identified as mean \pm standard deviation. The Kruskal-Wallis test was used for

FIGURE 2. TUNEL positive cells are distinguished in brain sections. Apoptotic cell nuclei (arrows) are fluorescent green, while the other cells are fluorescent blue when stained with DAPI. (A) Normoxia control group (group 1) (B) Normoxia + lycopene group (group 2) (C) Hyperoxia control group (group 3) (D) Hyperoxia + Lycopene group (group 4).

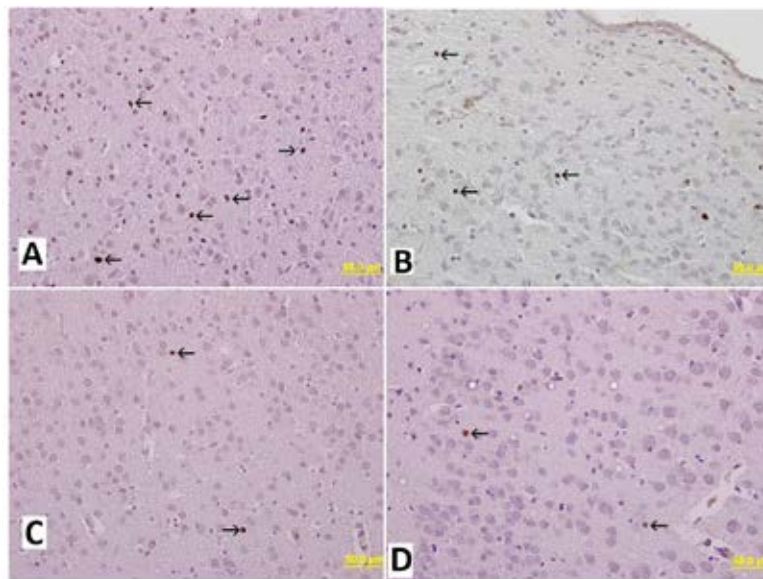
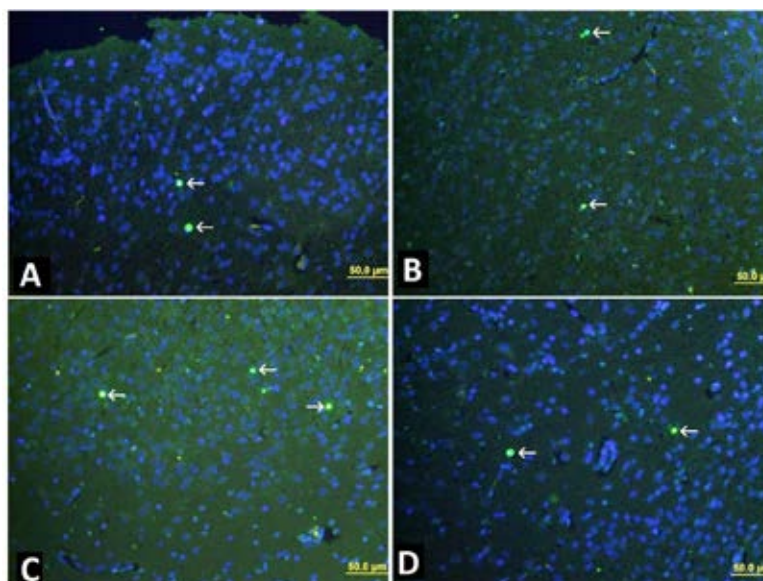


FIGURE 3. PCNA positive cells are distinguishable in brain sections (arrow). (A) Normoxia control group (group 1) (B) Normoxia + lycopene control group (group 2) (C) Hyperoxia group (group 3) (D) Hyperoxia + Lycopene group (group 4).



results analyzed using ELISA while the one way ANOVA method was used for apoptotic index in the brain tissue and PCNA score. Tukey test was used for post-hoc analysis. Statistical analysis was considered as $p < 0.05$.

RESULTS

In our study, injury resulting from hyperoxia was detected in the white matter, cortical regions, and thalamus. TUNEL method (Figure 2) was used in order to identify apoptosis in the brain sections, while PCNA (Figure 3) immunohistochemistry was used in order to display cell proliferation. While the apoptotic index increased in groups-3 and 4 compared to the group-1, the number of PCNA positive cells showed a statistically significant decrease compared to the group-1. Nevertheless, an unexpected statistically significant increase was observed in the number of apoptotic cells in groups-3 and 4 compared to the group-1 and there was a decrease in the number of PCNA positive cells (Table 1).

In order to measure the hyperoxic damage in the brain tissues, ELISA kits were used to determine MDA, SOD and GSPx, which are among oxidant system parameters, and IL-1 β , IL-6 and TNF- α , which are among inflammatory system indicators (Table 2). It was found that MDA, SOD and IL-1 β increased and GSPx and TNF- α decreased compared to the group-1.

DISCUSSION

Hyperoxic brain damage caused by oxygen use in newborn intensive care units has recently attracted attention. Premature infants are more vulnerable to brain damage because their antioxidant defense mechanisms are not mature enough. Various studies demonstrated that hyperoxia caused oxidative and nitrative stress, directly influenced the gray and white matter areas in the brain, high oxygen concentration had harmful effects in the immature brain.^{11,14} Free oxygen radicals and caspase activation caused by hyperoxia trigger apoptosis in the brain during its

TABLE 1. Proliferating cell nuclear antigen and apoptotic indices in brain tissue

	Group 1	Group 2	Group 3	Group 4
Apoptotic index	0.0026 \pm 0.0007	0.0071 \pm 0.0023*	0.0045 \pm 0.0008	0.0047 \pm 0.0006
PCNA index	9.18 \pm 0.68	2.11 \pm 0.31*	1.88 \pm 0.21*	1.73 \pm 0.28*

Values are expressed as mean \pm standard deviation.

*Compared with the control $p < 0.05$.

Group 1: Normoxia control group, Group 2: Normoxia lycopene group.

Group 3: Hyperoxia control group, Group 4: Hyperoxia+lycopene group.

PCNA: Proliferating cell nuclear antigen.

TABLE 2. SOD, MDA, GSPx, TNF- α , IL-1 β and IL-6 levels in brain tissue

	Group 1	Group 2	Group 3	Group 4
SOD (mIU/ml)	5.80 \pm 2.56 1.46 (1.00-27.77)	4.71 \pm 1.55 3.80 (1.38-19.48)	8.56 \pm 3.00 4.23 (1.16-30.20)	1.84 (1.21-31.38)
MDA (pmol/ml)	237.53 \pm 16.84 215.82 (146.14-311.95)	256.76 \pm 18.08 282.66 (143.11-335.76)	251.27 \pm 20.44 235.15 (158.97-362.59)	211.61 \pm 15.21 207.85 (135.72-302.28)
GSPx (nmol/min/ml)	13.54 \pm 1.94 15.79 (2.04-20.63)	12.34 \pm 2.11 11.20 (0.76-22.92)	10.90 \pm 2.39 10.18 (3.82-21.14)	14.42 \pm 1.31 13.75 (9.93-22.41)
IL-1 β (pg/ml)	37.87 \pm 3.92 34.37 (20.48-65.69)	31.35 \pm 2.38 31.37 (17.94-42.85)	41.39 \pm 5.14 34.30 (22.72-76.91)	35.99 \pm 3.01 34.63 (25.30-56.31)
IL-6 (pg/ml)	132.59 \pm 17.97 139.08 (31.37-236.49)	109.70 \pm 18.90 103.98 (35.35-207.35)	132.71 \pm 26.01 111.98 (45.97-267.05)	96.27 \pm 15.67 101.44 (10.07-191.08)
TNF- α (pg/ml)	97.03 \pm 10.59 102.15 (31.96-144.23)	89.39 \pm 9.73 76.15 (47.13-164.05)	83.16 \pm 8.02 82.27 (44.25-121.66)	78.89 \pm 8.23 67.58 (46.14-127.98)

Values are expressed as mean \pm standard deviation, median (minimum and maximum).

SOD: Superoxide dismutase, MDA: Malondialdehyde, TNF- α : Tumor necrosis factor- α ,

IL-1 β : Interleukin-1 β , IL-6: Interleukin-6, GSPx: Glutathione peroxidase

Group 1: Normoxia control group, Group 2: Normoxia lycopene group.

Group 3: Hyperoxia control group, Group 4: Hyperoxia+lycopene group.

maturation and cause white matter damage.¹¹ In addition, hyperoxia-induced cell death influences the cortex, basal ganglia, hypothalamus and hippocampus.¹⁴ In our study also, hyperoxic injury was detected in the white matter of the brain as demonstrated by Gestner et al.¹¹

Neuronal density is reduced and apoptosis increases in various areas of the brain.^{5,14} One of the mechanisms that contributes to hyperoxia-induced apoptosis in developing brain is oxidative stress. On the other hand, neural survival during hyperoxia exposure decreases control gene expression and protein phosphorylation.¹⁴ PCNA, which is defined as antigen expressed by the nucleus in the DNA synthesis, is important for DNA synthesis and repair and was used as an indicator of cell proliferation in our study.¹⁵ In this study, too, hyperoxic brain damage was created as shown in the method section. An increase in apoptosis and a decrease in the PCNA index were observed in the groups-2 and 3 A; a decrease in the GSPx, an endogenous anti-oxidant, and an increase in the MDA level, the end-product of fatty acid oxidation, were observed. In addition, TNF- α , IL-1 β and IL-6, which are inflammatory indicators, also were increased.

Newborn rats, which were subject to hyperoxic brain damage using existing findings, received lycopene treatment. Lycopene is an important carotenoid and possesses free radical scavenger capacity, which enables anti-oxidant defense mechanisms to protect the cell against DNA damage.¹⁶ There are studies in the literature which evaluate the anti-oxidant feature of lycopene.^{9,17} However, this is the first study to have analyzed the anti-oxidant feature of lycopene in terms of hyperoxic brain damage in newborn rats.

It was identified in this study that the apoptotic index increased in the group-4 compared to the group 1 ($p < 0.05$). In addition, it was observed that lycopene decreased the PCNA index in the brains of newborn rats exposed to hyperoxia compared to the group 1 ($p < 0.05$). Thus, lycopene influenced cell proliferation negatively both in the groups-2 and 4. Although it was observed in this study that GSPx levels decreased in the group 3 and increased in the group-4 to the same level as the group-1, this wasn't statistically significant increase ($p > 0.05$). In their experimental study analyzing the reactions of brain cells against hyperoxic conditions, Lushchak et al.,¹⁸ demonstrated that the levels of anti-oxidant enzymes SOD, catalase and GSPx, as in our study, didn't increase. In a study

by Asperg et al.,¹⁹ SOD activity and mRNA levels did not change while GSPx significantly decreased in the 12th hour of hyperoxia and decrease in glutathione-reductase and glucose-6-phosphate-dehydrogenase activities was observed. Furthermore, similar to various studies in the literature, inflammatory indicators such as TNF- α , IL-1 β and IL-6 decreased although it wasn't a statistically significant decrease.^{9,17} Contrary to the data in the literature, MDA, the end-product of fatty acid oxidation, was increased in this study.⁸ Previous studies of 50 mg/kg of lycopene has been shown to be beneficial in gastro-esophageal reflux, acute lung injury, acute pancreatitis and hepatic ischemic reperfusion injury.^{20,21,13} However none of these studies was performed in newborn rats. In the studies focusing on lycopene toxicity, rats received lycopene 2 g/kg/day for 28 days and patients received 200 mg/kg/day, which created no toxic effects.²² Similarly, a different study which lasted thirteen weeks yielded similar results.²³ Although many studies regarding the benefits of lycopene are available in the literature, its harmful effects have not as yet been fully studied. In an experimental study focusing on toxicity, it was demonstrated that lycopene might function as pro-oxidant based on its dose and that lycopene protected against cell damage at physiological level (1–3 microM) while it might lead to cell loss when given at high doses (4–10 microM).²⁴ No study reported the toxic effect of lycopene on the human body.^{25,26} The apparent brain damage in the group-4 in this study, as shown by the results of this study, may be attributed to the harmful effect caused by the high level of lycopene in the cell.

In their experimental study which focused on the toxic effects of vitamin A, de Oliveira et al.²⁷ gave rats retinyl palmitate (vitamin A) 500 IU/kg ($n = 10$), 1000 IU/kg ($n = 10$) and 2500 IU/kg ($n = 10$) for 3 months and analyzed mitochondrial and total 3-nitrotyrosine, monoamine oxidase and glutathione-S-transferase activities. As a result, they observed oxidative and nitrosative stress in the mitochondrial areas of the brain and reported that the group that received 500 IU/kg might be reliable and that other doses might display toxic effects. Previous studies also yielded similar results.^{28,29} There are also studies which focused on the toxicity of vitamin A and these yielded results showing fontanel tension at higher doses.^{30,31} Given that lycopene belongs to the carotenoid group, which is an important

vitamin A source, it can be argued that higher doses of lycopene are likely to be toxic.³² This study already demonstrated that higher doses of lycopene increased apoptosis and it didn't sufficiently improve oxidant system parameters. Therefore, it is very important to determine the optimum lycopene dose. However, we consider that the lycopene dose of 50 mg/kg/day used in this study is high. It can have harmful effects rather than eliminate the effect of hyperoxia. Therefore, it should be used with caution.

CONCLUSION

This study demonstrated that lycopene didn't improve the harmful effects caused by hyperoxia and that it also caused similar cytologic and biochemical changes. ■

Acknowledgements

This study was supported by Erciyes University Faculty of Medicine Committee of Scientific Research Projects (Project code: TTU-2013-4617).

REFERENCES

- Hintz SR, Kendrick DE, Vohr BR, Poole WK, et al. Changes in neurodevelopmental outcomes at 18 to 22 months' corrected age among infants of less than 25 weeks' gestational age born in 1993-1999. *Pediatrics*. 2005; 115 (6):1645-51.
- Deulofeut R, Critz A, Adams-Chapman I, Sola A. Avoiding hyperoxia in infants < or = 1250 g is associated with improved short- and long-term outcomes. *J Perinatol*. 2006; 26 (11):700-5.
- Reich B, Hoerber D, Bendix I, Felderhoff-Mueser U. Hyperoxia and the Immature Brain. *Dev Neurosci*. 2016; 38 (5):311-30.
- Deuber C, Terhaar M. Hyperoxia in very preterm infants: a systematic review of the literature. *J Perinat Neonatal Nurs*. 2011; 25 (3):268-74.
- Yis U, Kurul SH, Kumral A, Cilaker S, et al. Hyperoxic exposure leads to cell death in the developing brain. *Brain Dev*. 2008; 30 (9):556-62.
- Saugstad OD. Hyperoxia in the term newborn: more evidence is still needed for optimal oxygen therapy. *Acta Paediatr*. 2012; 101 (464):34-8.
- Sifringer M, Brait D, Weichelt U, Zimmerman G, et al. Erythropoietin attenuates hyperoxia-induced oxidative stress in the developing rat brain. *Brain Behav Immun*. 2010; 24 (5):792-9.
- Agarwal S, Rao AV. Tomato lycopene and its role in human health and chronic diseases. *CMAJ*. 2000; 163 (6):739-44.
- He Q, Zhou W, Xiong C, Tan G, Chen M. Lycopene attenuates inflammation and apoptosis in post-myocardial infarction remodeling by inhibiting the nuclear factor- κ B signaling pathway. *Mol Med Rep*. 2015; 11 (3):374-8.
- Keller M, Felderhoff-Mueser U, Lagercrantz H, Dammann O, et al. Policy benchmarking report on neonatal health and social policies in 13 European countries. *Acta Paediatr*. 2010; 99 (11):1624-9.
- Gerstner B, DeSilva TM, Genz K, Armstrong A, et al. Hyperoxia causes maturation-dependent cell death in the developing white matter. *J Neurosci*. 2008; 28 (5):1236-45.
- Kose M, Bastug O, Sonmez MF, Per S, et al. Protective effect of vitamin D against hyperoxia-induced lung injury in newborn rats. *Pediatr Pulmonol*. 2017; 52 (1):69-76.
- Bignotto L, Rocha J, Sepodes B, Eduardo-Figueira M, et al. Anti-inflammatory effect of lycopene on carrageenan-induced paw oedema and hepatic ischaemia-reperfusion in the rat. *Br J Nutr*. 2009; 102 (1):126-33.
- Felderhoff-Mueser U, Bittigau P, Sifringer M, Jarosz B, et al. Oxygen causes cell death in the developing brain. *Neurobiol Dis*. 2004; 17 (2):273-82.
- Essers J, Theil AF, Baldeyron C, van Cappellen WA, et al. Nuclear dynamics of PCNA in DNA replication and repair. *Mol Cell Biol*. 2005; 25 (21):9350-9.
- Aydin S, Palabiyik SS, Erkekoglu P, Sahin G, et al. The carotenoid lycopene protects rats against DNA damage induced by ochratoxin A. *Toxicol*. 2013; 73:96-103.
- Stahl W, Sies H. Lycopene: a biologically important carotenoid for humans? *Arch Biochem Biophys*. 1996; 336 (1):1-9.
- Lushchak VI, Bagnyukova TV, Husak VV, Luzhna LI, et al. Hyperoxia results in transient oxidative stress and an adaptive response by antioxidant enzymes in goldfish tissues. *Int J Biochem Cell Biol*. 2005; 37 (8):1670-80.
- Aspberg A, Tottmar O. Oxidative stress decreases antioxidant enzyme activities in reaggregation cultures of rat brain cells. *Free Radic Biol Med*. 1994; 17 (6):511-6.
- Giri AK, Rawat JK, Singh M, Gautam S, Kaithwas G. Effect of lycopene against gastroesophageal reflux disease in experimental animals. *BMC Complement Altern Med*. 2015; 15:110.
- Ozkan E, Akyüz C, Dulundu E, Topaloglu U, et al. Protective effects of lycopene on cerulein-induced experimental acute pancreatitis in rats. *J Surg Res*. 2012; 176 (1):232-8.
- Jian WC, Chiou MH, Chen YT, Lin CN, et al. Twenty-eight-day oral toxicity study of lycopene from recombinant *Escherichia coli* in rats. *Regul Toxicol Pharmacol*. 2008; 52 (2):163-8.
- Mellert W, Deckardt K, Gembardt C, Schulte S, et al. Thirteen-week oral toxicity study of synthetic lycopene products in rats. *Food Chem Toxicol*. 2002; 40 (11):1581-8.
- Lowe GM, Booth LA, Young AJ, Bilton RF. Lycopene and beta-carotene protect against oxidative damage in HT29 cells at low concentrations but rapidly lose this capacity at higher doses. *Free Radic Res*. 1999; 30 (2):141-51.
- Karppi J, Laukkanen JA, Sivenius J, Ronkainen K, Kurl S. Serum lycopene decreases the risk of stroke in men: a population-based follow-up study. *Neurology*. 2012; 79 (15):1540-7.
- Renju GL, Muralledhara Kurup G, Bandugula VR. Effect of lycopene isolated from *Chlorella marina* on proliferation and apoptosis in human prostate cancer cell line PC-3. *Tumour Biol*. 2014; 35 (11):10747-58.
- de Oliveira MR, da Rocha RF, Pasquali MA, Moreira JC. The effects of vitamin A supplementation for 3 months on adult rat nigrostriatal axis: increased monoamine oxidase enzyme activity, mitochondrial redox dysfunction, increased β -amyloid (1-40) peptide and TNF- α contents, and susceptibility of mitochondria to an in vitro H₂O₂ challenge. *Brain Res Bull*. 2012; 87 (4-5):432-44.
- Calabrese V, Mancuso C, Calvani M, Rizzarelli E, et al. Nitric oxide in the central nervous system: neuroprotection versus neurotoxicity. *Nat Rev Neurosci*. 2007; 8 (10):766-75.
- de Oliveira MR, Moreira JCF. Acute and chronic vitamin A supplementation at therapeutic doses induces oxidative stress in submitochondrial particles isolated from cerebral cortex and cerebellum of adult rats. *Toxicol Lett*. 2007; 173 (3):145-50.
- West KP Jr, Khatry SK, LeClerq SC, Adhikari R, et al. Tolerance of young infants to a single, large dose of vitamin A: a randomized community trial in Nepal. *Bull World Health Organ*. 1992; 70 (6):733-9.
- oral dose of vitamin A administered to neonates. *Bull World Health Organ*. 1994; 72 (6):859-68.
- Zhu YH, Jiang JG, Chen Q. Characterization of cDNA of lycopene beta-cyclase responsible for a high level of beta-carotene accumulation in *Dunaliella salina*. *Biochem Cell Biol*. 2008; 86 (3):285-92.

Valores de referencia pediátricos de cromo y mercurio en orina del área de la Ciudad de Buenos Aires y alrededores

Pediatric reference values for chromium and mercury in urine in the City of Buenos Aires and Greater Buenos Aires

Bioq. Giselle Areny^a, Bioq. Daniel E. González^a, Dr. Diego Amoedo^b, Dra. M. Cristina Salvay^c, Bioq. Mónica B. De Marco^a, Bioq. Francisca Bales^c, Téc. Juan Barreto^a, Téc. Miguel Brescovich^a, Téc. Mario Vallejo^a y Bioq. Silvia Villafañe^a

RESUMEN

Introducción. Debido a la fuerte industrialización de la Ciudad de Buenos Aires y alrededores, la población podría estar expuesta a metales. Para poder evaluar el nivel de exposición de los niños al cromo y al mercurio, es fundamental tener valores de referencia (VR) propios. El objetivo fue determinar los VR pediátricos para cromo y mercurio en la muestra aislada de orina.

Población y métodos: Se incluyeron niños y niñas no expuestos a los contaminantes evaluados que concurren al Servicio de Bajo Riesgo y al Consultorio del Jardín Maternal del Hospital de Pediatría S. A. M. I. C. "Prof. Dr. Juan P. Garrahan". Se cuantificó cromo (UCr), mercurio (UHg) y creatinina urinarios. Se calcularon los p95 con su intervalo de confianza del 95 % [IC 95 %] según el concepto para VR de la German Human Biomonitoring Commission.

Resultados: Se incluyeron 160 pacientes en el estudio. Se obtuvieron 144 muestras de niños y niñas de entre 1 y 17 años (mediana: 7 años). Se cuantificó UCr a 137 muestras y UHg a 129. La mediana y rango de cromo fue 0,54 (indetectable -3,06) $\mu\text{g/g}$ de creatinina y la de mercurio fue 0,49 (indetectable -7,57) $\mu\text{g/g}$ de creatinina.

Conclusiones: Los VR fueron, para UCr, hasta 1,5 $\mu\text{g/l}$ [1,2-2,8] y hasta 2,2 $\mu\text{g/g}$ de creatinina [1,8-3,0] y para UHg, hasta 2,5 $\mu\text{g/l}$ [1,8-4,8] y 3,2 $\mu\text{g/g}$ de creatinina [2,5-4,7].

Palabras clave: cromo, mercurio, orina, pediatría, valores de referencia.

- Laboratorio de Toxicología.
- Servicio de Bajo Riesgo.
- Jardín Maternal.
- Laboratorio de Química Clínica. Hospital de Pediatría S.A.M.I.C. "Prof. Dr. Juan P. Garrahan", Ciudad de Buenos Aires.

Correspondencia:
Bioq. Giselle Areny:
labtoxicologia@garrahan.gov.ar

Financiamiento:
Ninguno.

Conflicto de intereses:
Ninguno que declarar.

Recibido: 16-5-2018
Aceptado: 28-1-2019

Publicado Primero en Internet: 14-6-2019

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2019.245>
Texto completo en inglés:
<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2019.eng.245>

Cómo citar: Areny G, González DE, Amoedo D, Salvay MC, et al. Valores de referencia pediátricos de cromo y mercurio en orina del área de la Ciudad de Buenos Aires y alrededores. *Arch Argent Pediatr* 2019;117(4):245-251.

INTRODUCCIÓN

Existe una creciente preocupación global por el cuidado del medioambiente y su acción directa en la salud de las personas. Las actividades industriales se han vuelto necesarias para la vida moderna y, en los países en desarrollo, los peligros ambientales que traen son más agudos debido a los limitados recursos económicos, científicos, tecnológicos y humanos. La Ciudad de Buenos Aires y sus alrededores son una zona de fuerte desarrollo industrial. Se puede encontrar, en la Cuenca Hídrica Matanza-Riachuelo (CMR), un amplio abanico de establecimientos industriales declarados agentes contaminantes: curtiembres, de galvanoplastia y relacionadas, transportistas y tratadores de residuos, industrias del caucho, de fundiciones metalúrgicas, plástica, química, del vidrio, de energía eléctrica, frigoríficos, alimenticias, textiles, del papel y agrícolas ganaderas.¹

En Argentina, en los últimos años, se comenzó a estudiar a la población afectada por la contaminación de la CMR. Por las características de las industrias que vertían desechos al río y al ambiente en general, se consideró investigar y monitorear la exposición de la población a los metales pesados (plomo, cromo y mercurio) y otros tóxicos.

El diagnóstico y seguimiento de la exposición a plomo se realiza con la plumbemia, cuyos valores

de referencia (VR) han sido ampliamente estudiados.^{2,3,4} En cuanto a la evaluación ante una sospecha de un individuo expuesto a cromo y mercurio, es sabido que la orina de 24 h es la muestra de elección, y han sido descritos VR en este tipo de muestra.⁵⁻⁸ Además, para evaluar a grupos de personas y hacer estudios poblacionales, actualmente, la muestra utilizada es la orina de una micción aislada por ser su recolección más sencilla. Así lo refieren los programas internacionales, como *The German Environmental Survey (GerES)*⁹ en Alemania y *The National Health and Nutrition Examination Survey (NAHNES)*¹⁰ en Estados Unidos.

Los VR actualizados y adecuados para la población de nuestro hospital son esenciales para la interpretación de los resultados de laboratorio. Tres motivos impulsan al laboratorio a establecer sus propios VR y a evaluar los que utiliza obtenidos de la literatura internacional y nacional: (1) las metodologías de medición de metales han avanzado en cuanto a su sensibilidad y precisión a través de los años;¹¹ (2) las personas responden diferente a la exposición a metales tóxicos por causas genéticas, dieta, estilo de vida y datos demográficos;¹² y (3) no hay evidencia en cuanto a los VR para la muestra aislada de orina en pediatría en nuestro país.¹³

El objetivo fue determinar los VR para cromo y mercurio en muestra aislada de orina, en una población pediátrica de Buenos Aires y alrededores.

POBLACIÓN Y MÉTODOS

Durante los años 2011 y 2014, se invitó a participar en el estudio a pacientes de los consultorios de Bajo Riesgo y Jardín Maternal del Hospital de Pediatría S. A. M. I. C. "Prof. Dr. Juan P. Garrahan", hasta llegar a un tamaño muestral mayor de 120. Para ser incluidos, debían ser habitantes de la Ciudad de Buenos Aires o alrededores, estar en el rango de edad de 0 a 18 años y aceptar voluntariamente participar, por lo que se pidió el consentimiento informado de los padres y la aprobación del Comité Hospitalario de Ética.

Los criterios de exclusión fueron los siguientes:

- niños cuyos convivientes desarrollaran un trabajo con riesgo de contaminación para cromo, mercurio o se realizara actividad de riesgo en la vivienda o cerca.
- niños que padecieran alguna enfermedad crónica que pudiera alterar el metabolismo hepatorenal.

Se solicitaron muestras de orina aislada con una retención mínima de tres horas.

Se cuantificó lo siguiente:

- cromo urinario (UCr) por el método de espectrofotometría de absorción atómica, atomización en horno de grafito (ET-AAS-HG), VARIAN AA240Z-GTA120, límite de detección (LD): 0,3 µg/l.
- mercurio urinario (UHg) por el método de espectrofotometría de absorción atómica-vapor frío, VARIAN AA240FS con generador de hidruros, LD: 0,4 µg/l.
- creatinina urinaria (UCreat) por el método de Jaffé cinético automatizado Cobas 6000, ROCHE. Se midió la UCreat en todas las muestras para corregir por dilución y expresar el resultado en µg/g de creatinina.

Para los cálculos estadísticos, se utilizaron los *softwares* MedCalc versión 12.7 y EPIDAT versión 3.1. La normalidad de las distribuciones fue probada por el test de Kolmogórov-Smirnov, y la correlación entre las variables, por el análisis de regresión múltiple. Se consideró significativa una $p < 0,05$ para todos los test.

Para determinar los VR, se calculó el percentilo 95 (p95) con su intervalo de confianza del 95 % (IC 95 %) como definía la German Human Biomonitoring Commission, basada en las recomendaciones de la *International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (IFCC)* y la *International Union of Pure and Applied Chemistry (IUPAC)*.¹⁴

RESULTADOS

Se incluyeron 160 pacientes y ninguno cumplió los criterios de exclusión (*Figura 1*). 9 no remitieron la orina al laboratorio por inconvenientes personales. De las 151 muestras recibidas, 7 se excluyeron del análisis por tener valores de UCreat fuera del rango de validez de entre 0,3 g/l y 3 g/l, por considerarse muy diluidas o muy concentradas (Organización Mundial de la Salud –OMS–, 1996).¹⁵ Para las 144 muestras restantes, la mediana de la UCreat fue 0,97 g/l (rango: 0,30-2,84 g/l). En 122 muestras, se pudieron cuantificar UCr y UHg. En 15 muestras, se cuantificó solo UCr, y en 7, solo UHg, por no tener volumen suficiente para medir los dos metales. Se describen los datos demográficos de la población en la *Tabla 1*.

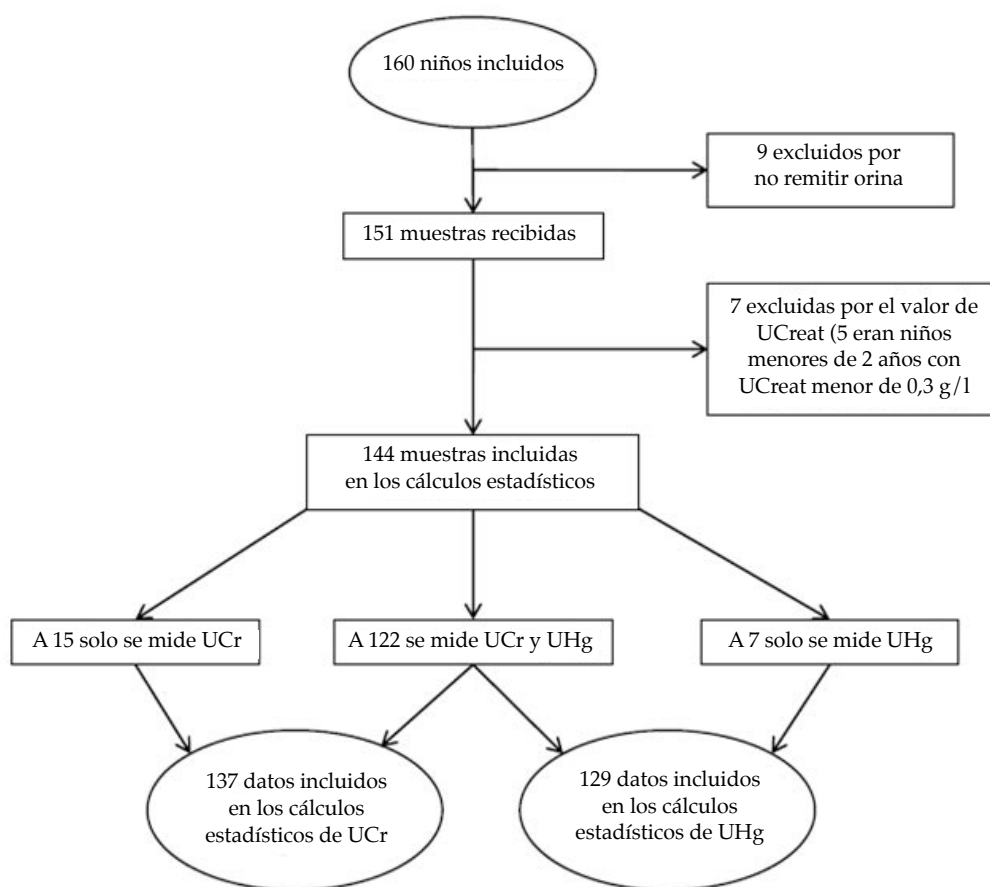
El 18 % de los datos de UCr y el 44 % de UHg estuvieron por debajo del LD del método. A estos resultados se les asignó un valor igual a la mitad del LD para los cálculos estadísticos.¹⁶

En la *Figura 2*, se muestra la distribución de los datos obtenidos que, en ningún caso, siguieron una distribución normal ($p < 0,05$). Existió una correlación significativa entre los valores de UCr y UHg y la edad ($p < 0,001$), pero no hubo correlación con el sexo. Sin embargo, cuando se incluyó la concentración de creatinina en la regresión múltiple como variable independiente,

como sugerían Barr et ál., 2004,¹⁷ ya no se encontró relación entre la concentración de los metales y la edad.

Debido a que los valores no presentan una distribución normal, se utilizó la mediana y el rango como medidas de tendencia central y dispersión. Se calcularon los percentilos 25, 50, 90, 95 y 97,5. El análisis de los resultados se resume en la *Tabla 2*.

FIGURA 1: Flujograma de casos



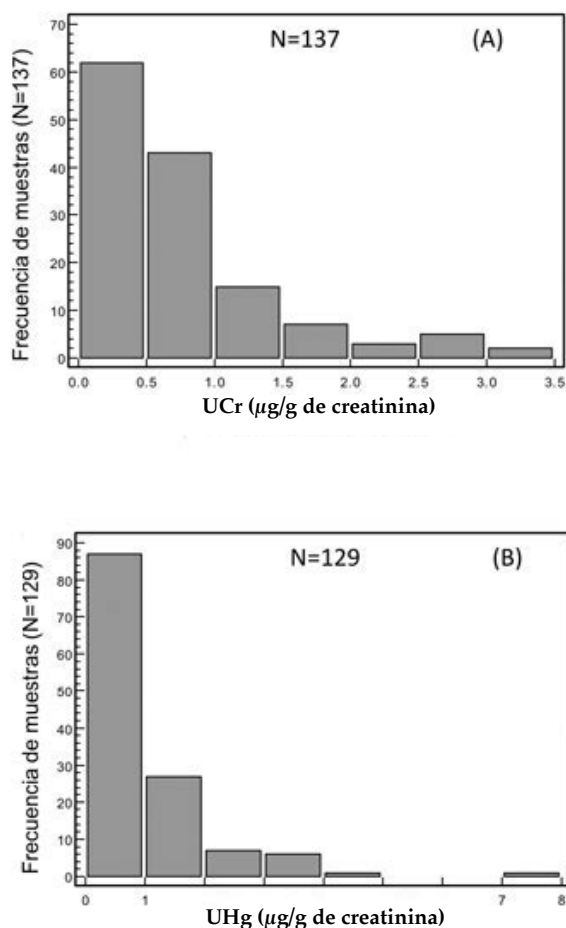
UCreat: creatinina urinaria; UCr: cromo urinario; UHg: mercurio urinario.

TABLA 1. Datos demográficos

		UCr (n = 137)	UHg (n = 129)
Sexo	Femenino	69 (50,4 %)	65 (50,4 %)
	Masculino	68 (49,6 %)	64 (49,6 %)
Edad (años)	Mediana	7	7
	Rango	[1-17]	[2-17]
N por rango etario	De 1 a 2 años	4	1
	De 3 a 8 años	81	75
	De 9 a 12 años	33	34
	De 13 a 17 años	19	19

UCr: cromo urinario; UHg: mercurio urinario.

FIGURA 2. Distribución de los valores de cromo urinario (A) y de mercurio urinario (B)



UCr: cromo urinario; UHg: mercurio urinario.

DISCUSIÓN

En este estudio, se logró obtener un tamaño muestral no menor de 120, como sugería el Clinical & Laboratory Standards Institute (CLSI) (NCCLS-C28-A2),¹⁸ y se informaron los datos de concentración de metales de dos maneras, con y sin corrección por UCreat.

Los niños, a medida que crecen, van incrementando su masa muscular, por lo que eliminan más UCreat y, al ajustar los resultados por esta, la concentración de los metales baja. En futuros estudios, se considera conveniente evaluar los VR con un tamaño muestral mayor para discriminar los valores por rango etario. Se calcularon los p95 con su IC 95 %, lo que permitió compararse con los valores de referencia (VR₉₅) de los programas de biomonitorio, como el German Environmental Survey (GerES) y National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES), y con trabajos que utilizaron este mismo criterio. En las Tablas 3 y 4, se muestra la comparación con la bibliografía.

El VR₉₅ de la *German Human Biomonitoring (HBM) Commission* se basa en el intervalo de confianza del 95 % del p95 de la concentración de un parámetro en una matriz obtenido de una población de referencia.¹⁹ Hay varios usos de los VR₉₅ en salud pública. Proveen una base para identificar a individuos o subpoblaciones con niveles elevados de exposición comparado con niveles basales de la población general. Permiten evaluar cambios temporales en la exposición a sustancias químicas, patrones de uso y efectividad de las acciones para reducir la exposición. Si los límites de los VR₉₅ son superados, indica la necesidad de un seguimiento para encontrar la causa.²⁰

Cromo urinario:

Como muestra la *Tabla 3*, solo se encontró un estudio en Italia,²¹ Alimonti (2000), realizado en población pediátrica con muestras aisladas de orina. Encontraron un valor de p95, que fue la mitad del hallado en este estudio. La comparación con poblaciones adultas fue variada. Se encontraron similitudes con un biomonitorio en Francia²² y con un estudio en Buenos Aires,¹³ que obtuvo para el p97,5 valores de 1,47 µg/l y 2,68 µg/g creatinina (cerca de los nuestros,

TABLA 2. Estadística descriptiva para cromo y mercurio en orina de una muestra aislada

	UCr		UHg	
	µg/l	µg/g de creat.	µg/l	µg/g de creat.
Mediana	0,6	0,54	0,48	0,49
Rango	< LD -4,4	< LD -3,06	< LD -6,30	< LD -7,57
p25	< LD	< LD	< LD	< LD
p50	0,60	0,54	0,48	0,49
p90	1,20	1,66	1,74	2,25
p95	1,47	2,21	2,46	3,20
p97,5	1,70	2,66	3,36	3,69

< LD: menor que el límite de detección.

UCr: cromo urinario; UHg: mercurio urinario; creat.: creatinina.

Tabla 2). Un estudio en el sur de Brasil²³ arrojó valores considerablemente más elevados que los nuestros y, por lo contrario, un estudio del Reino Unido²⁴ obtuvo un p95, que fue cercano a la mitad del obtenido por nosotros.

El cromo (III) es un nutriente esencial que proviene de los alimentos, necesario en pequeñas cantidades para el organismo. El cromo (VI) es carcinogénico y proviene, mayoritariamente, de fuentes antropogénicas. Se puede encontrar en el aire, en el suelo y en el agua después de ser liberado por industrias que usan cromo, tales como las involucradas en galvanoplastia, curtido de cuero, producción de textiles y en la manufactura de productos a base de cromo. También puede ser liberado al ambiente al

quemar gas natural, petróleo o carbón.²⁵ La exposición a cromo en la Ciudad de Buenos Aires y alrededores puede asociarse a las actividades industriales que se desarrollan.

Las diferencias en los VR encontrados podrían deberse a varios motivos. Son poblaciones de distintos países con perfiles de exposición ambiental y patrones alimentarios diferentes. El estudio pediátrico de Alimonti (2000) y este tienen más de 10 años de diferencia. La metodología utilizada en todos los trabajos de la bibliografía es espectrometría de masas con plasma acoplado inductivamente (*inductively coupled plasma mass spectrometry*; ICP-MS, por sus siglas en inglés), que es más sensible que el de ET-AAS-HG. Mercurio urinario:

TABLA 3. Comparación con los valores de referencia internacionales para cromo urinario

Estudio	Edad (años)	n	p95	[IC 95 %]
Argentina (Buenos Aires)	1-17	137	1,4 µg/l	[1,2-2,8]
Este estudio			2,2 µg/g de creat.	[1,8-3,0]
Brasil, ⁽²³⁾	18-74	175 hombres	6,11 µg/g de creat.	-
2013		65 mujeres	5,19 µg/g de creat.	
Francia, ⁽²²⁾	20-59	1910	1,60 µg/l	[1,52-1,66]
2008-2010			1,80 µg/g de creat.	[1,71-1,92]
Reino Unido, ⁽²⁴⁾	18-66	132	0,79 µg/l	-
2014			1,3 µg/g de creat.(a)	
Italia (Roma), ⁽²¹⁾	6-10	131	1,07 µg/g de creat.	[0,76-2,06]
2000				

(a) Valor informado en µmol/mol (2,89 µmol/mol); se utilizó factor de conversión 0,45.
IC: intervalo de confianza; creat.: creatinina.

TABLA 4. Comparación con los valores de referencia internacionales para mercurio urinario

Estudio	Edad (años)	n	p95	[IC 95 %]
Argentina (Buenos Aires)	2-17	129	2,5 µg/l	[1,8-4,8]
Este estudio			3,2 µg/g de creat.	[2,5-4,7]
Alemania (GerES IV), ⁽²⁷⁾	3-14	1612 ^(a)	0,5 µg/l	[0,39-0,50]
2003-2006		68 ^(b)	1,5 µg/l	-
		39 ^(c)	3,1 µg/l	-
Estados Unidos (NHANES), ⁽²⁹⁾	6-11	401	0,89 µg/l	[0,64-1,10]
2013-2014			1,11 µg/g de creat.	[0,71-1,72]
	12-19	452	1,02 µg/l	[0,61-1,81]
			0,85 µg/g de creat.	[0,58-1,07]
Canadá (CHMS), ⁽²⁰⁾	3-5	214	0,58 µg/l	[0,29-0,87]
2007-2013				
R. D. del Congo, ⁽²⁶⁾	1-14	125	19,3 µg/l	[18,7-20,1]
2015			15,3 µg/g de creat.	[12,8-16,8]
China, ⁽³⁰⁾	0-6	1072	1,42 µg/l	[1,31-1,51]
2014				

(a) Sin amalgamas dentales.
(b) Con 1 a 2 amalgamas dentales.
(c) Con más de 2 amalgamas dentales.
IC: intervalo de confianza; creat.: creatinina.

Para UHg, la bibliografía en pediatría es mayor. En la *Tabla 4*, se observa que los VR de este estudio fueron más elevados, a excepción del trabajo realizado en la República Democrática del Congo (RDC),²⁶ que obtuvo valores 5 veces mayores que los nuestros. Los resultados de la RDC se relacionan con la producción y el consumo de cremas blanqueadoras y jabones antisépticos que contienen mercurio.

El *Canadian Health Measures Survey* (CHMS),²⁰ en concordancia con el último *German Environmental Survey* (GerES IV),²⁷ obtiene un p95 cinco veces menor que el hallado en este estudio y que el que encontraron en el GerES II 1990/1992²⁸ de 3,9 µg/l. El descenso en la población alemana y lo hallado en Canadá se atribuyen a la reducción del uso de amalgamas dentales y a la mayor restricción en el consumo de pescado de la población incluida en los estudios. Una limitación de este estudio es que no tiene estos datos demográficos de la población estudiada. En comparación con los valores del NHANES²⁹ y un trabajo de China,³⁰ nuestros valores son más elevados, aunque en menor medida. En México (DF), en 2014,³¹ se realizó un estudio de niveles de UHg en niños y calcularon el p90 (1,89 µg/l), que fue similar al nuestro (1,74 µg/l, tabla 2).

La HBM Commission establece valores para el biomonitorio humano (HBM 1) debajo de los cuales no hay riesgo de efectos adversos para la salud y por lo cual no requieren una acción.³² Para el mercurio, los HBM 1 son 7 µg/l y 5 µg/g de creatinina (valor también propuesto por la OMS).³³ En este trabajo, se obtuvieron p95 y el límite superior del IC 95 % por debajo de estas recomendaciones.

Las principales fuentes antropogénicas de mercurio son las liberaciones resultantes de los combustibles fósiles (carbón, gas, petróleo), de las industrias cloroalcalinas de fabricación de papel, instrumental médico (termómetros, amalgamas dentales), lámparas fluorescentes, cementeras, faros de automóviles, tratamiento de desechos, vertederos, cremación y pinturas.³⁴ Todas ellas pueden estar presentes en la Ciudad de Buenos Aires y alrededores.

Argentina ha adoptado diferentes iniciativas para reducir la liberación de mercurio al medioambiente: ratificar el convenio de Minamata (cuyo objetivo es eliminar progresivamente el uso y las emisiones de mercurio para el año 2020), reducir el uso de amalgamas dentales y políticas de eliminación de insumos médicos con mercurio. La Ciudad de Buenos Aires, mediante la Ley

N.º 1854, conocida como ley de basura cero, fija metas progresivas de reducción de la disposición final de residuos sólidos urbanos y prohíbe la combustión de los residuos. Sería conveniente que Argentina emprendiera un programa nacional de biomonitorio en humanos para poder tener valores basales, evaluar la efectividad de las medidas que ya se están implementando y comparar los valores entre las regiones y con otros países.

Para UCr, no se encontraron, en la bibliografía, estudios recientes en pediatría para poder compararlos con nuestros resultados. Para UHg, no se encontraron estudios en Argentina. El presente trabajo cumplió con el objetivo de llenar un vacío sobre los VR pediátricos de estos metales para Buenos Aires y alrededores. Se alienta a que otros estudios se sigan realizando con este objetivo, en la zona y en otras regiones del país.

CONCLUSIÓN

Para la población pediátrica estudiada, se propone como VR, para cromo, de hasta 2,2 µg/g de creatinina (1,5 µg/l) y, para mercurio, de hasta 3,2 µg/g de creatinina (2,5 µg/l). ■

REFERENCIAS

1. ACUMAR. Listado de Agentes Contaminantes (y AC Reconvertidos). 2017. [Consulta: 23 de abril de 2018]. Disponible en: <http://datos.acumar.gob.ar/dataset/agentes-contaminantes-de-la-cuenca-matanza-riachuelo-agosto-2017>.
2. Hornung RW, Lanphear BP, Dietrich KN. Age of greatest susceptibility to childhood lead exposure: a new statistical approach. *Environ Health Perspect*. 2009;117(8):1309-12.
3. Lanphear BP, Hornung RW, Khoury J, Yolton K, et al. Low-level environmental lead exposure and children's intellectual function: an international pooled analysis. *Environ Health Perspect*. 2005;113(7):894-9.
4. Amoedo D, Gaioli M, González DE. Intoxicación por Plomo (Pb) en niños. *Med Infant*. 2008;15(4):367-9.
5. Environmental Protection Agency. Evaluación de la exposición al mercurio: información para profesionales sanitarios. 2009. [Consulta: 24 de abril de 2018]. Disponible en: https://www.atsdr.cdc.gov/mercury/docs/physician_hg_flier_es.pdf.
6. Minoia C, Sabbioni E, Apostoli P, Pietra R, et al. Trace element reference values in tissues from inhabitants of European Community I. A study of 46 elements in urine, blood and serum of Italian Subjects. *Sci Total Environ*. 1990;95:89-105.
7. White M A, Sabbioni E. Trace element reference values in tissues from inhabitants of the European Union. X. A study of 13 elements in blood and urine of a United Kingdom population. *Sci Total Environ*. 1998;216(3):253-70.
8. World Health Organization. Inorganic chromium (VI) compounds. Concise International Chemical Assessment Document 78. 2013. [Consulta: 24 de abril de 2018]. Disponible en: http://www.who.int/ipcs/publications/cicad/cicad_78.pdf?ua=1.
9. German Environmental Survey, GerES 2014-2017.

- [Consulta: 17 de septiembre de 2018]. Disponible en: <https://www.umweltbundesamt.de/en/topics/health/assessing-environmentally-related-health-risks/german-environmental-surveys/german-environmental-survey-2014-2017-geres-v#textpart-1>.
10. Center for Disease Control and Prevention. National Health and Nutrition Examination Survey. [Consulta: 17 de septiembre de 2018]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/nchs/nhanes/index.htm>.
 11. Sieniawska CE, Jung LC, Olufadi R, Walker V. Twenty-four-hour urinary trace element excretion: reference intervals and interpretive issues. *Ann Clin Biochem.* 2012;49(Pt 4):341-51.
 12. Ewers U, Krause C, Schulz C, Wilhelm M. Reference Values and human biological monitoring values for environmental toxins. Report on the work and recommendations of the Commission on Human Biological Monitoring of the German Federal Environmental Agency. *Int Arch Occup Environ Health.* 1999;72(4):255-60.
 13. ElKassise Y, Piñeiro A, Gamba Aragón A, Sosa G, et al. Valores de referencia de cromo urinario en poblaciones de área metropolitana de Buenos Aires no expuestas profesionalmente. *Acta Toxicol Argent.* 2004;12(Supl):18-9.
 14. Umwelt Bundesamt. Reference and HBM values. 2015. [Consulta: 21 de octubre de 2018]. Disponible en: <https://www.umweltbundesamt.de/en/topics/health/commissions-working-groups/human-biomonitoring-commission/reference-hbm-values>.
 15. World Health Organization. Trace Elements in Human Nutrition and Health. Geneva: OMS; 1996.
 16. Taylor JK. Quality Assurance of Chemical Measurements. Chelsea, MI: Lewis Publishing; 1987.
 17. Barr DB, Wilder LC, Caudill SP, Gonzalez AJ, et al. Urinary creatinine concentrations in the U.S. population: implications for urinary biologic monitoring measurements. *Environ Health Perspect.* 2005;133(2):192-200.
 18. Clinical and Laboratory Standards Institute. C28-A2 How to Define and Determine Reference Intervals in the Clinical Laboratory; Approved Guideline. 2nd ed. [Consulta: 1 de febrero de 2019]. Disponible en: http://www.zxyjhjy.com/upload/attached/file/20170406/20170406120112_8797.pdf.
 19. Schulz C, Wilhelm M, Heudorf U, Kolossa-Gehring M. Reprint of "Update of reference and HBM values derived by the German Human Biomonitoring Commission". *Int J Hyg Environ Health.* 2012;215(2):150-8.
 20. Saravanabhavan G, Werry K, Walker M, Haines D, et al. Human biomonitoring reference values for metals and trace elements in blood and urine from the Canadian Health Measures Survey 2007-2013. *Int J Hyg Environ Health.* 2017;220(2 Pt A):189-200.
 21. Alimonti A, Petrucci F, Krachler M, Bocca B, Caroli S. Reference values for chromium, nickel and vanadium in urine of youngsters from the area of Rome. *J Environ Monit.* 2000;2(4):351-4.
 22. Nisse C, Tagne-Fotso R, Howsam M, Richeval C, et al. Blood and urinary levels of metals and metalloids in the general adult population of Northern France: The IMEPOGE study, 2008-2010. *Int J Hyg Environ Health.* 2017;220(2 Pt B):341-63.
 23. Rocha GH, Steinbach C, Munhoz J, Madia M, et al. Trace metal levels in serum and urine of a population in southern Brazil. *J Trace Elem Med Biol.* 2016;35:61-5.
 24. Morton J, Tan E, Leese E, Cocker J. Determination of 61 elements in urine collected from a non-occupationally exposed UK adult population. *Toxicol Lett.* 2014;231(2):179-93.
 25. Agencia para Sustancias Tóxicas y el Registro de Enfermedades. Resúmenes de Salud Pública - Cromo (Chromium). [Consulta: 29 de octubre 2018]. Disponible en: https://www.atsdr.cdc.gov/es/phs/es_phs7.html.
 26. Tuakuila J, Kabamba M, Mata H, Mbuyi F. Tentative reference values for environmental pollutants in blood or urine from the children of Kinshasa. *Chemosphere.* 2015;139:326-33.
 27. Schultz C, Angerer J, Ewers U, Heudorf U, et al. Revised and new reference values for environmental pollutants in urine or blood of children in Germany derived from the German Environmental Survey on Children 2003-2006 (GerES IV). *Int J Hyg Environ Health.* 2009;212(6):637-47.
 28. Schulz C, Conrad A, Becker K, Kolossa-Gehring M, et al. Twenty years of German Environmental Survey (GerES): Human biomonitoring-temporal and spatial (West Germany/East Germany) differences in population exposure. *Int J Hyg Environ Health.* 2007;210(3-4):271-97.
 29. Center for Disease Control and Preventions. Fourth National Report on Human Exposure to Environmental Chemicals Updated Tables. 2018;1. [Consulta: 24 de abril de 2018]. Disponible en: https://www.cdc.gov/exposurereport/pdf/FourthReport_UpdatedTables_Volume1_Mar2018.pdf.
 30. Chen G, Chen X, Yan C, Wu X, Zeng G. Surveying Mercury Levels in Hair, Blood and Urine of under 7-Year Old Children from a Coastal City in China. *Int J Environ Res Public Health.* 2014;11(11):12029-41.
 31. Basu N, Tutino R, Zhang Z, Cantonwine D, et al. Mercury levels in pregnant women, children, and seafood from Mexico City. *Environ Res.* 2014;135:63-9.
 32. Schulz C, Angerer J, Ewers U, Kolossa-Gehring M. The German Human Biomonitoring Commission. *Int J Hyg Environ Health.* 2007;210(3-4):373-82.
 33. World Health Organization. Guidance for identifying populations at risk from mercury exposure. Geneva. 2008. [Consulta: 25 de abril de 2018]. Disponible en: <http://www.who.int/foodsafety/publications/risk-mercury-exposure/en/>.
 34. Organización Mundial de la Salud. El mercurio y la salud. 2017. [Consulta: 29 de octubre de 2018]. Disponible en: <http://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/mercury-and-health>.

Pediatric reference values for chromium and mercury in urine in the City of Buenos Aires and Greater Buenos Aires

Giselle Areny, Biochemist^a, Daniel E. González, Biochemist^a, Diego Amoedo, M.D.^b, M. Cristina Salvay, M.D.^c, Mónica B. De Marco, Biochemist^d, Francisca Bales, Biochemist^c, Juan Barreto, Technician^a, Miguel Brescovich, Technician^a, Mario Vallejo, Technician^a and Silvia Villafañe, Biochemist^a

ABSTRACT

Introduction. Due to the heavy industrialization of the Autonomous City of Buenos Aires and Greater Buenos Aires, the population may have become exposed to metals. To assess the level of exposure to chromium and mercury in children, it is critical to have local reference values (RVs). Our objective was to determine pediatric RVs for chromium and mercury in a single urine sample. **Population and methods:** Children who were not exposed to the studied contaminants and who attended the Department of Low Risk Conditions and the Daycare Center Office of Hospital de Pediatría S.A.M.I.C. "Prof. Dr. Juan P. Garrahan" were included. Urinary chromium (UCr), urinary mercury (UHg), and urinary creatinine were measured. The p95 and its corresponding 95 % confidence interval (CI) were estimated based on the RV concept proposed by the German Human Biomonitoring Commission.

Results: The study included 160 patients. A total of 144 samples from children aged 1-17 years (median: 7 years) were collected. UCr was measured in 137 samples and UHg, in 129 samples. The median value of chromium was 0.54 µg/g of creatinine (range, undetectable to 3.06), while that of mercury was 0.49 µg/g of creatinine (range, undetectable to 7.57).

Conclusions: The RVs for UCr were up to 1.5 µg/L [1.2-2.8] and up to 2.2 µg/g of creatinine [1.8-3.0], and for UHg, up to 2.5 µg/L [1.8-4.8] and 3.2 µg/g of creatinine [2.5-4.7].

Key words: chromium, mercury, urine, pediatrics, reference values.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2019.eng.245>

To cite: Areny G, González DE, Amoedo D, Salvay MC, et al. Pediatric reference values for chromium and mercury in urine in the City of Buenos Aires and Greater Buenos Aires. *Arch Argent Pediatr* 2019;117(4):245-251.

- a. Toxicology Laboratory.
- b. Department of Low Risk Conditions.
- c. Daycare Center.
- d. Laboratory for Clinical Biochemistry. Hospital de Pediatría S.A.M.I.C. "Prof. Dr. Juan P. Garrahan," Autonomous City of Buenos Aires.

E-mail address:
Giselle Areny, Biochemist:
labtoxicologia@
garrahan.gov.ar

Funding:
None.

Conflict of interest:
None.

Received: 5-16-2018
Accepted: 1-28-2019

INTRODUCTION

There is a worldwide growing concern for environment protection and its direct action on people's health. Industrial activities have become necessary for modern life and, in developing countries, the resulting environmental hazards are even more serious due to the limited financial, scientific, technological, and human resources. The Autonomous City of Buenos Aires and Greater Buenos Aires comprise a region of heavy industrial development. The Matanza-Riachuelo River Basin (MRRB) encompasses a broad range of industrial facilities that have been declared as contaminating agents: tanneries; electroplating and electroplate-related plants; waste carriers and treatment plants; and rubber, metalworking, plastic, chemistry, glass, electric power, meat processing, food, textile, paper, agricultural, and livestock industries.¹

In Argentina, in recent years, the population exposed to contamination along the MRRB has been studied. Due to the characteristics of the industries that dump their waste into the river and the environment in general, it was decided to study and monitor the population exposure to heavy metals (lead, chromium, and mercury) and other toxic agents.

The diagnosis and follow-up of lead exposure are done based on blood lead levels, whose reference values (RVs) have been widely studied.^{2,3,4} If a subject is suspected to have been exposed to chromium and mercury, a 24-hour urine collection is the sample of choice, and the RVs

for this type of sample have been described.⁵⁻⁸ In addition, at present, a single urine sample is used to assess groups of people and to carry out population studies because it can be collected more easily. This has been recommended by international programs, such as the German Environmental Survey (GerES)⁹ in Germany and the National Health and Nutrition Examination Survey (NAHNES)¹⁰ in the United States.

Updated and adequate RVs for our hospital population are critical to interpret laboratory results. The laboratory has three reasons to establish its own RVs and assess those obtained from the international and national bibliography: (1) over the years, the methodologies for metal measurement have advanced in terms of sensitivity and precision;¹¹ (2) people have different responses to toxic metal exposure due to genetic causes, diet, lifestyle, and demographic characteristics;¹² and (3) there is no evidence in relation to RVs for single urine samples in pediatrics in our country.¹³

The objective of this study was to determine the RVs for chromium and mercury in a single urine sample in the pediatric population of the Autonomous City of Buenos Aires and Greater Buenos Aires.

POPULATION AND METHODS

During 2011 and 2014, the patients who attended the Department of Low Risk Conditions and the Daycare Center Offices of Hospital de Pediatría S.A.M.I.C. "Prof. Dr. Juan P. Garrahan" were invited to participate in the study until reaching a sample size of more than 120 participants. Inclusion criteria were living in the Autonomous City of Buenos Aires or Greater Buenos Aires, age between 0 and 18 years, and voluntarily agreeing to participate; to this end, parents were asked to provide their informed consent and authorization was requested to the Hospital Ethics Committee.

Exclusion criteria were the following:

- Children sharing their household with people who worked in a setting at risk for chromium or mercury contamination or who performed a risk activity in the house or nearby.
- Children who had a chronic disease that may affect liver and kidney metabolism.

Single urine samples were requested after at least 3 hours of the last voiding.

The following levels were measured:

- Urinary chromium (UCr), using a graphite furnace atomic absorption spectrometry (GF-AAS), VARIAN AA240Z-GTA120, limit of

detection (LOD): 0.3 µg/L.

- Urinary mercury (UHg), using a cold vapor atomic absorption spectrometry, VARIAN AA240FS with hydride generation, LOD: 0.4 µg/L.
- Urinary creatinine (UCreat), using an automatic kinetic Jaffe method, Cobas 6000, ROCHE. UCreat was measured in all samples for dilution adjustment and to express results in µg/g of creatinine.

Statistical calculations were made using the MedCalc version 12.7 and EPIDAT version 3.1 software. The Kolmogorov-Smirnov test was used to analyze for normal distribution, and a multiple regression analysis, to examine the correlation between outcome measures. A *p* value < 0.05 was regarded as significant for all tests.

The RVs were determined estimating the 95th percentile (p95) and its corresponding 95 % confidence interval (CI), as defined by the German Human Biomonitoring Commission, based on the recommendations by the International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (IFCC) and the International Union of Pure and Applied Chemistry (IUPAC).¹⁴

RESULTS

A total of 160 patients were included; none met exclusion criteria (*Figure 1*). Nine patients did not submit their urine sample to the lab due to personal issues. Out of the 151 samples that were received, 7 were excluded from analysis because UCreat levels were out of the range of validity (between 0.3 g/L and 3 g/L), either because they were too diluted or too concentrated (World Health Organization [WHO], 1996).¹⁵ For the remaining 144 samples, the median UCreat level was 0.97 g/L (range: 0.30-2.84 g/L). UCr and UHg were measured in 122 samples. Only UCr was measured in 15 samples, while only UHg was established in 7, because the sample volume was not enough to measure both metals. The population demographic data are described in *Table 1*.

Results indicated that 18 % of UCr levels and 44 % of UHg levels were below the method's LOD. For statistical calculations, these results were assigned a value equal to half of the LOD.¹⁶

Figure 2 shows data distribution; none of the data followed a normal distribution (*p* < 0.05). A significant correlation was established between UCr and UHg levels and age (*p* < 0.001), but no correlation to sex was observed. However, when creatinine levels were included in the multiple

regression analysis as an independent outcome measure, as suggested by Barr et al., 2004,¹⁷ no relation was observed anymore between metal levels and age.

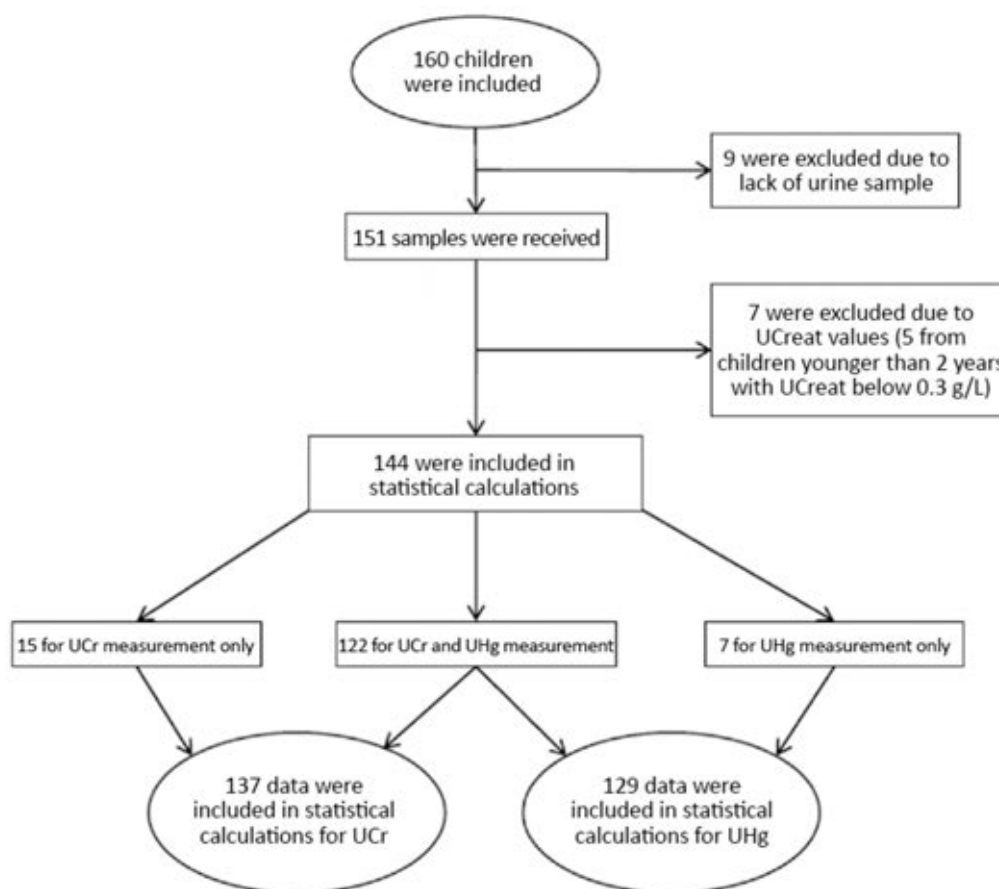
Since values did not show a normal distribution, the median and range were used as measures of central tendency and dispersion. The following percentiles were estimated: p25, p50, p90, p95, and p97.5. Table 2 shows the analysis of results.

DISCUSSION

In this study, the sample size was at least 120 participants, as suggested by the Clinical & Laboratory Standards Institute (CLSI) (NCCLS-C28-A2),¹⁸ and metal levels were reported in two ways: with and without adjustment for UCreat.

As children grow, their muscle mass increases, so they release more UCreat and, once results are adjusted for it, their metal levels decrease. Future

FIGURE 1. Flowchart of cases



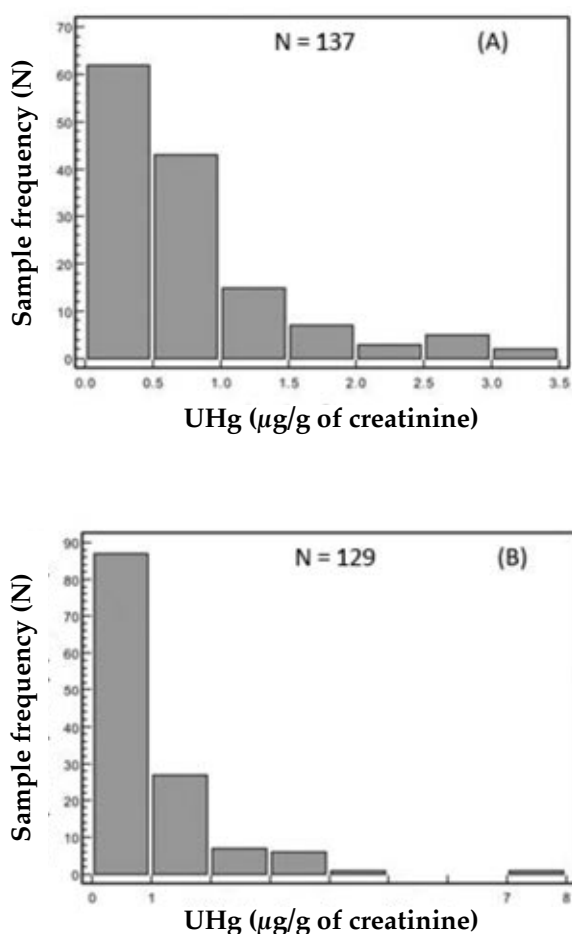
UCreat: urinary creatinine; UCr: urinary chromium; UHg: urinary mercury.

TABLE 1. Demographic data

		UCr (n = 137)	UHg (n = 129)
Sex	Female	69 (50.4 %)	65 (50.4 %)
	Male	68 (49.6 %)	64 (49.6 %)
Age (years old)	Median	7	7
	Range	[1-17]	[2-17]
N by age range	1-2 years old	4	1
	3-8 years old	81	75
	9-12 years old	33	34
	13-17 years old	19	19

UCr: urinary chromium; UHg: urinary mercury.

FIGURE 2. Distribution of urinary chromium (A) and urinary mercury (B) values



UCr: urinary chromium; UHg: urinary mercury.

studies should assess the RVs in a larger sample to establish differences by age range. The p95 and its corresponding 95 % CI were estimated, which allowed to compare these to the reference values (RV₉₅) proposed by biomonitoring programs, such as the German Environmental Survey

(GerES) and the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES), and to studies that used the same criterion. Tables 3 and 4 show the comparison to the bibliography.

The RV₉₅ proposed by the German Human Biomonitoring (HBM) Commission is based on the 95 % CI corresponding to the p95 of the concentration levels in the relevant matrix of the reference population.¹⁹ The RV₉₅ has different uses in public health. It provides a basis to identify subjects or subpopulations with high levels of exposure compared to baseline levels in the general population. It also allows to assess temporary changes in exposure to chemical substances, usage patterns, and effectiveness of actions targeted at reducing exposure. If values are above the RV₉₅, it suggests the need for follow-up to establish the cause.²⁰

Urinary chromium:

As seen in Table 3, only one study was found in Italy, conducted by Alimonti (2000)²¹ in the pediatric population using single urine samples. That study found a p95 value, which accounted for half of that observed in this study. The comparison to adult populations was varied. Similarities were observed to a biomonitoring done in France²² and a study conducted in Buenos Aires,¹³ which found, for the p97.5, levels of 1.47 µg/L and 2.68 µg/g of creatinine (close to our values, Table 2). A study conducted in the south of Brazil²³ showed considerably higher levels than in our study, contrary to a study done in the United Kingdom,²⁴ which found a p95 closer to half of that obtained in our study.

Chromium(III) is an essential nutrient from food, necessary for the body in small amounts. Chromium(VI) is a carcinogen that comes mostly from anthropogenic sources. It may be found in the air, soil, and water after it is released by industries that use chromium,

TABLE 2. Descriptive statistics for chromium and mercury in urine in a single sample

	UCr		UHg	
	µg/L	µg/g of creat.	µg/L	µg/g of creat.
Median	0.6	0.54	0.48	0.49
Range	< LOD -4.4	< LOD -3.06	< LOD -6.30	< LOD -7.57
p25	< LOD	< LOD	< LOD	< LOD
p50	0.60	0.54	0.48	0.49
p90	1.20	1.66	1.74	2.25
p95	1.47	2.21	2.46	3.20
p97.5	1.70	2.66	3.36	3.69

< LOD: below the limit of detection.

UCr: urinary chromium; UHg: urinary mercury; creat.: creatinine.

such as electroplating plants, tanneries, textile production, and chromium-based manufacturing. It may also be released into the environment through natural gas, oil or carbon burning.²⁵ Exposure to chromium in the Autonomous City of Buenos Aires and Greater Buenos Aires may be associated with the industrial activities developed in the area.

The differences observed in the RVs may be due to several reasons. These were populations from different countries with different environmental exposures and eating patterns. The pediatric study by Alimonti (2000) and this study were conducted more than 10 years apart. The methodology used in all the studies found in the bibliography is the inductively coupled plasma

mass spectrometry (ICP-MS), which is more sensitive than the GF-AAS.

Urinary mercury:

In pediatrics, there is a larger amount of bibliography in relation to UHg. Table 4 shows that the RVs in this study were higher, except for the study conducted in the Democratic Republic of the Congo (DRC),²⁶ whose values were five times higher than ours. The data from the DRC are related to the production and use of mercury-containing skin whitening creams and antiseptic soaps.

The Canadian Health Measures Survey (CHMS),²⁰ in accordance with the latest German Environmental Survey (GerES IV),²⁷ obtained a

TABLE 3. Comparison to international reference values for urinary chromium

Study	Age (years old)	n	p95	[95 % CI]
Argentina (Buenos Aires)	1-17	137	1.4 µg/L	[1.2-2.8]
This study			2.2 µg/g of creat.	[1.8-3.0]
Brazil, ⁽²³⁾	18-74	175 men	6.11 µg/g of creat.	-
2013		65 women	5.19 µg/g of creat.	
France, ⁽²²⁾	20-59	1910	1.60 µg/L	[1.52-1.66]
2008-2010			1.80 µg/g of creat.	[1.71-1.92]
United Kingdom, ⁽²⁴⁾	18-66	132	0.79 µg/L	-
2014			1.3 µg/g of creat.(a)	
Italy (Rome), ⁽²¹⁾	6-10	131	1.07 µg/g of creat.	[0.76-2.06]
2000				

(a) Value reported in µmol/mol (2.89 µmol/mol); a 0.45 conversion factor was used. CI: confidence interval; creat.: creatinine.

TABLE 4. Comparison to international reference values for urinary mercury

Study	Age (years old)	n	p95	[95 % CI]
Argentina (Buenos Aires)	2-17	129	2.5 µg/L	[1.8-4.8]
This study			3.2 µg/g of creat.	[2.5-4.7]
Germany (GerES IV), ⁽²⁷⁾	3-14	1612 ^(a)	0.5 µg/L	[0.39-0.50]
2003-2006		68 ^(b)	1.5 µg/L	-
		39 ^(c)	3.1 µg/L	-
United States (NHANES), ⁽²⁹⁾	6-11	401	0.89 µg/L	[0.64-1.10]
2013-2014			1.11 µg/g of creat.	[0.71-1.72]
	12-19	452	1.02 µg/L	[0.61-1.81]
			0.85 µg/g of creat.	[0.58-1.07]
Canada (CHMS), ⁽²⁰⁾	3-5	214	0.58 µg/L	[0.29-0.87]
2007-2013				
DR Congo, ⁽²⁶⁾	1-14	125	19.3 µg/L	[18.7-20.1]
2015			15.3 µg/g of creat.	[12.8-16.8]
China, ⁽³⁰⁾	0-6	1072	1.42 µg/L	[1.31-1.51]
2014				

(a) No dental amalgam fillings.

(b) 1-2 dental amalgam fillings.

(c) More than 2 dental amalgam fillings.

CI: confidence interval; creat.: creatinine.

p95 that was five times lower than that observed in this study and in the GerES II 1990/1992²⁸, which was 3.9 µg/L. The decrease observed in the German population and the findings from Canada are attributed to the reduction in the use of dental amalgam fillings and the more stringent restrictions on fish consumption in the populations included in those studies. One of the limitations of this study is that it did not collect such demographic data about the studied population. Compared to the NHANES values²⁹ and to the findings of a Chinese study,³⁰ our results are higher, but to a lesser extent. In 2014, a study was done in Mexico (Mexico City)³¹ to analyze UHg levels in children; it estimated the p90 (1.89 µg/L), which was similar to the one found in our study (1.74 µg/L, Table 2).

The HBM Commission has established human biomonitoring (HBM-1) values below which there are not risks for adverse effects on health and that, therefore, require no action.³² In the case of mercury, HBM-1 values were 7 µg/L and 5 µg/g of creatinine (also proposed by the WHO).³³ In this study, the p95 and the upper limit of the 95 % CI were below these recommendations.

The main anthropogenic sources of mercury are releases from fossil-fuel burning (carbon, gas, oil), paper-manufacturing chlor-alkali operations, medical equipment (thermometers, dental amalgam), fluorescent lamps, cement plants, car headlights, waste treatment plants, rubbish dumps, cremation, and paint.³⁴ These may all be found in the Autonomous City of Buenos Aires and Greater Buenos Aires.

Argentina has adopted different initiatives aimed at reducing the release of mercury into the environment: ratifying the Minamata Convention (whose purpose is to gradually eliminate mercury use and emissions by 2020), reducing dental amalgam use, and implementing policies to stop using mercury-containing medical equipment. The Autonomous City of Buenos Aires has passed Law N° 1854, known as the Zero Waste Act, which establishes progressive goals to reduce the final disposal of solid urban waste and prohibits waste incineration. It would be desirable for Argentina to implement a national human biomonitoring program to establish baseline values, assess the effectiveness of implemented interventions, and compare values at a regional and international level.

In relation to UC_r, no recent pediatric studies were found in the bibliography that would allow us to compare our results. And in relation to

UHg, no studies conducted in Argentina were found. This study met the objective of filling a gap regarding pediatric RVs for chromium and mercury corresponding to the Autonomous City of Buenos Aires and Greater Buenos Aires. We encourage the conduct of further studies with the same objective, both in the same area and other regions of Argentina.

CONCLUSION

We propose the following RVs for the studied pediatric population: for chromium, up to 2.2 µg/g of creatinine (1.5 µg/L), and for mercury, up to 3.2 µg/g of creatinine (2.5 µg/L). ■

REFERENCES

- ACUMAR. Listado de Agentes Contaminantes (y AC Reconvertidos). 2017. [Accessed on: April 23rd, 2018]. Available at: <http://datos.acumar.gov.ar/dataset/agentes-contaminantes-de-la-cuenca-matanza-riachuelo-agosto-2017>.
- Hornung RW, Lanphear BP, Dietrich KN. Age of greatest susceptibility to childhood lead exposure: a new statistical approach. *Environ Health Perspect*. 2009; 117(8):1309-12.
- Lanphear BP, Hornung RW, Khoury J, Yolton K, et al. Low-level environmental lead exposure and children's intellectual function: an international pooled analysis. *Environ Health Perspect*. 2005; 113(7):894-9.
- Amoedo D, Gaioli M, González DE. Intoxicación por Plomo (Pb) en niños. *Med Infant*. 2008; 15(4):367-9.
- Environmental Protection Agency. Evaluación de la exposición al mercurio: información para profesionales sanitarios. 2009. [Accessed on: April 24th, 2018]. Available at: https://www.atsdr.cdc.gov/mercury/docs/physician_hg_flier_es.pdf.
- Minoia C, Sabbioni E, Apostoli P, Pietra R, et al. Trace element reference values in tissues from inhabitants of European Community I. A study of 46 elements in urine, blood and serum of Italian Subjects. *Sci Total Environ*. 1990; 95:89-105.
- White M A, Sabbioni E. Trace element reference values in tissues from inhabitants of the European Union. X. A study of 13 elements in blood and urine of a United Kingdom population. *Sci Total Environ*. 1998; 216(3):253-70.
- World Health Organization. Inorganic chromium (VI) compounds. Concise International Chemical Assessment Document 78. 2013. [Accessed on: April 24th, 2018]. Available at: http://www.who.int/ipcs/publications/cicad/cicad_78.pdf?ua=1.
- German Environmental Survey, GerES 2014-2017. [Accessed on: September 17th, 2018]. Available at: <https://www.umweltbundesamt.de/en/topics/health/assessing-environmentally-related-health-risks/german-environmental-surveys/german-environmental-survey-2014-2017-geres-v#textpart-1>.
- Center for Disease Control and Prevention. National Health and Nutrition Examination Survey. [Accessed on: September 17th, 2018]. Available at: <https://www.cdc.gov/nchs/nhanes/index.htm>.
- Sieniawska CE, Jung LC, Olufadi R, Walker V. Twenty-four-hour urinary trace element excretion: reference intervals and interpretive issues. *Ann Clin Biochem*. 2012; 49(Pt 4):341-51.
- Ewers U, Krause C, Schulz C, Wilhelm M. Reference Values and human biological monitoring values for environmental

- toxins. Report on the work and recommendations of the Commission on Human Biological Monitoring of the German Federal Environmental Agency. *Int Arch Occup Environ Health*. 1999; 72(4):255-60.
13. ElKassisse Y, Piñeiro A, Gamba Aragón A, Sosa G, et al. Valores de referencia de cromo urinario en poblaciones de área metropolitana de Buenos Aires no expuestas profesionalmente. *Acta Toxicol Argent*. 2004; 12(Supl):18-9.
 14. Umwelt Bundesamt. Reference and HBM values. 2015. [Accessed on: October 21st, 2018]. Available at: <https://www.umweltbundesamt.de/en/topics/health/commissions-working-groups/human-biomonitoring-commission/reference-hbm-values>.
 15. World Health Organization. Trace Elements in Human Nutrition and Health. Geneva: OMS; 1996.
 16. Taylor JK. Quality Assurance of Chemical Measurements. Chelsea, MI: Lewis Publishing; 1987.
 17. Barr DB, Wilder LC, Caudill SP, Gonzalez AJ, et al. Urinary creatinine concentrations in the U.S. population: implications for urinary biologic monitoring measurements. *Environ Health Perspect*. 2005;133(2):192-200.
 18. Clinical and Laboratory Standards Institute. C28-A2 How to Define and Determine Reference Intervals in the Clinical Laboratory; Approved Guideline. 2nd ed. [Accessed on: February 1st, 2019]. Available at: http://www.zxyjhjy.com/upload/attached/file/20170406/20170406120112_8797.pdf.
 19. Schulz C, Wilhelm M, Heudorf U, Kolossa-Gehring M. Reprint of "Update of reference and HBM values derived by the German Human Biomonitoring Commission." *Int J Hyg Environ Health*. 2012; 215(2):150-8.
 20. Saravanabhavan G, Werry K, Walker M, Haines D, et al. Human biomonitoring reference values for metals and trace elements in blood and urine from the Canadian Health Measures Survey 2007-2013. *Int J Hyg Environ Health*. 2017; 220(2 Pt A):189-200.
 21. Alimonti A, Petrucci F, Krachler M, Bocca B, Caroli S. Reference values for chromium, nickel and vanadium in urine of youngsters from the area of Rome. *J Environ Monit*. 2000; 2(4):351-4.
 22. Nisse C, Tagne-Fotso R, Howsam M, Richeval C, et al. Blood and urinary levels of metals and metalloids in the general adult population of Northern France: The IMEPOGE study, 2008-2010. *Int J Hyg Environ Health*. 2017; 220(2 Pt B):341-63.
 23. Rocha GH, Steinbach C, Munhoz J, Madia M, et al. Trace metal levels in serum and urine of a population in southern Brazil. *J Trace Elem Med Biol*. 2016; 35:61-5.
 24. Morton J, Tan E, Leese E, Cocker J. Determination of 61 elements in urine collected from a non-occupationally exposed UK adult population. *Toxicol Lett*. 2014; 231(2): 179- 93.
 25. Agencia para Sustancias Tóxicas y el Registro de Enfermedades. Resúmenes de Salud Pública - Cromo (Chromium). [Accessed on: October 29th, 2018]. Available at: https://www.atsdr.cdc.gov/es/phs/es_phs7.html.
 26. Tuakuila J, Kabamba M, Mata H, Mbuyi F. Tentative reference values for environmental pollutants in blood or urine from the children of Kinshasa. *Chemosphere*. 2015; 139:326-33.
 27. Schultz C, Angerer J, Ewers U, Heudorf U, et al. Revised and new reference values for environmental pollutants in urine or blood of children in Germany derived from the German Environmental Survey on Children 2003-2006 (GerES IV). *Int J Hyg Environ Health*. 2009; 212(6):637-47.
 28. Schulz C, Conrad A, Becker K, Kolossa-Gehring M, et al. Twenty years of German Environmental Survey (GerES): Human biomonitoring-temporal and spatial (West Germany / East Germany) differences in population exposure. *Int J Hyg Environ Health*. 2007; 210(3-4):271-97.
 29. Center for Disease Control and Preventions. Fourth National Report on Human Exposure to Environmental Chemicals Updated Tables. 2018;1. [Accessed on: April 24th, 2018]. Available at: https://www.cdc.gov/exposurereport/pdf/FourthReport_UpdatedTables_Volume1_Mar2018.pdf.
 30. Chen G, Chen X, Yan C, Wu X, Zeng G. Surveying Mercury Levels in Hair, Blood and Urine of under 7-Year Old Children from a Coastal City in China. *Int J Environ Res Public Health*. 2014; 11(11):12029-41.
 31. Basu N, Tutino R, Zhang Z, Cantonwine D, et al. Mercury levels in pregnant women, children, and seafood from Mexico City. *Environ Res*. 2014; 135:63-9.
 32. Schulz C, Angerer J, Ewers U, Kolossa-Gehring. The German Human Biomonitoring Commission. *Int J Hyg Environ Health*. 2007; 210(3-4):373-82.
 33. World Health Organization. Guidance for identifying populations at risk from mercury exposure. Geneva. 2008. [Accessed on: April 25th, 2018]. Available at: <http://www.who.int/foodsafety/publications/risk-mercury-exposure/en/>.
 34. Organización Mundial de la Salud. El mercurio y la salud. 2017. [Accessed on: October 29th, 2018]. Available at: <http://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/mercury-and-health>.

La estructura factorial de la Escala hospitalaria de Ansiedad y Depresión en pacientes adolescentes con enfermedad crónica

Factor structure of the Hospital Anxiety and Depression Scale in adolescent patients with chronic disease

- a. Departamento de Personalidad, Evaluación y Tratamientos Psicológicos, Facultad de Psicología.
b. Facultad de Psicología.
c. Departamento de Psicología Social, Facultad de Psicología. Universidad de Valencia, España.

Lic. Selene Valero-Moreno^a, Lic. Laura Lacomba-Trejo^a, Lic. Sara Casaña-Granell^b, Dr. Vicente J. Prado-Gascó^c, Dra. Inmaculada Montoya-Castilla^a y Dra. Marián Pérez-Marín^a

RESUMEN

Introducción. La Escala hospitalaria de Ansiedad y Depresión (*Hospital Anxiety and Depression Scale, HADS*) es un instrumento de pesquisa, utilizado para evaluar sintomatología emocional en diferentes poblaciones y patologías médicas. Este estudio analiza las propiedades psicométricas y la estructura factorial de la *HADS* en adolescentes con enfermedad crónica y las diferencias en función de la patología médica.

Método. La *HADS* fue administrada a una muestra de 302 adolescentes con enfermedad crónica. Se realizaron análisis factoriales exploratorios con una submuestra de 100 adolescentes y análisis factoriales confirmatorios con el resto de los participantes (202) para analizar la validez y fiabilidad de la *HADS* (14 ítems); además se calculó el análisis de la varianza de un factor para analizar las diferencias entre patologías.

Resultados. Pacientes de 12 a 16 años de edad, con una distribución similar por género; el 43 % padecía enfermedades respiratorias, y el 47 %, endocrinológicas. La estructura original de dos factores (ansiedad y depresión) fue la que mostró buenos índices de ajuste e incorporó un factor de 2º orden (malestar emocional). Tres de los ítems originales de la escala fueron eliminados; se obtuvo, finalmente, una nueva versión de 11 ítems. Esta mostró adecuadas propiedades psicométricas y se observaron diferencias entre pacientes con diabetes *mellitus* 1 y con patología respiratoria, pero no en talla baja, en el factor de depresión.

Conclusiones. Esta escala presenta una adecuada fiabilidad y validez en pacientes con enfermedad crónica pediátrica y resulta útil para la detección temprana de clínica ansioso-depresiva en el ámbito sanitario.

Palabras clave: estructura factorial, cuestionario de salud del paciente en escala de ansiedad y depresión, diabetes *mellitus* tipo 1, enfermedades respiratorias crónicas, estatura baja.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2019.252>

Texto completo en inglés:

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2019.eng.252>

Cómo citar: Valero-Moreno S, Lacomba-Trejo L, Casaña-Granell S, Prado-Gascó VJ, et al. La estructura factorial de la Escala hospitalaria de Ansiedad y Depresión en pacientes adolescentes con enfermedad crónica. *Arch Argent Pediatr* 2019;117(4):252-258.

INTRODUCCIÓN

La presencia de una enfermedad crónica (EC) en la adolescencia supone una perturbación importante.¹ La literatura señala que los problemas de salud mental en la adolescencia pueden interferir negativamente en el tratamiento y en el curso de la enfermedad, lo que provoca complicaciones médicas en las EC.^{2,3}

Los adolescentes con problemas crónicos de salud física suelen referir síntomas ansioso-depresivos,⁴ que se asocian con mayor sintomatología conductual e hiperactividad⁵ y peor bienestar físico y psicológico.⁶

Dentro de la investigación en el contexto hospitalario, existe interés en identificar la clínica emocional para poder prevenir las complicaciones médicas que puedan surgir de ella.⁷ La Escala Hospitalaria de Ansiedad y Depresión (*Hospital Anxiety and Depression Scale, HADS*)⁸ es el instrumento más referido por la literatura científica y ampliamente utilizado para evaluar la sintomatología ansioso-depresiva en personas con EC.⁹⁻¹² Está compuesta por 14 ítems, divididos en dos subescalas: ansiedad (*HADS-A*) y depresión (*HADS-D*),⁸ y obtiene un indicador de malestar emocional a partir del sumatorio de

Correspondencia:
Dra. Marián Pérez-Marín:
marian.perez@uv.es.

Financiamiento:
El estudio ha sido realizado gracias a las becas de investigación recibidas por la Asociación Española de Psicología Clínica, Psicopatología y la Federación Española de Asociaciones de Terapia Familiar, el Programa VLC-BIOMED (Instituto de Investigación en Fe, Hospital Universitario y Politécnico La Fe y Universitat de València), una Beca de la Generalitat Valenciana y el Fondo Social Europeo para la formación de personal investigador y docente, y una Beca de Iniciación a la Investigación de la Universitat de València.

Conflicto de intereses:
Ninguno que declarar.

Recibido: 12-3-2018
Aceptado: 7-2-2019

las puntuaciones de las subescalas.⁸ Entre las principales aportaciones de la *HADS* en cuanto a otras medidas de clínica ansioso-depresiva (*Beck Depression Inventory* –BDI– o *Beck Anxiety Inventory* –BAI–),¹³ está su enfoque centrado en los aspectos cognitivos frente a los somáticos, muy importante en los pacientes que presentan EC, cuyos síntomas podrían confundirse con la clínica ansioso-depresiva que acompaña la enfermedad propiamente dicha.⁸

La *HADS* se ha adaptado a múltiples idiomas^{11,12,14-16} y aplicado a pacientes con distintas enfermedades físicas.^{9,11,16-21} Aunque, inicialmente, se desarrolló para personas de entre 16 y 65 años,⁹ se ha ampliado el rango de edad de su uso y se ha utilizado desde los 10 años hasta los 85.^{14,17,21-26} Esto se debe a la información que aporta, a su fácil comprensión y a la corta duración de su aplicación.²⁷

Son numerosas las publicaciones que encuentran adecuadas propiedades psicométricas,^{21-23,28-30} que destacan índices de consistencia interna apropiados.^{26,30} Su aplicación en niños y adolescentes, en poblaciones diferentes a la española, ha arrojado buenas propiedades psicométricas para la escala general de malestar emocional y para la *HADS-A*, aunque menos potentes psicométricamente para la *HADS-D*.^{25,30} Asimismo, los estudios en esta población han mostrado como la *HADS* es un buen predictor para la clínica ansioso-depresiva.³¹

Respecto a su estructura factorial, existen diferencias en función de los métodos utilizados.²⁴ No obstante, la mayoría destaca que está compuesta de dos factores tanto en los adultos^{10,21-23,29} como en los adolescentes.³⁰⁻³² Aunque es una escala muy utilizada internacionalmente en clínica e investigación, su uso se ha limitado a los adultos.^{11,12,16,18} Asimismo, existen estudios realizados en adolescentes, pero en otros países.^{25,31} En la actualidad, en España, no existe literatura que estudie las propiedades psicométricas de esta escala en la población adolescente.

Objetivos e hipótesis

Los objetivos fueron analizar la estructura factorial de esta escala en una muestra de adolescentes con EC; comprobar las propiedades psicométricas y la dimensionalidad de la escala y evaluar las diferencias en la clínica ansioso-depresiva según el diagnóstico médico. En función de los objetivos, las hipótesis fueron H1: la estructura de la escala sería bifactorial; y H2: los pacientes con patología respiratoria crónica (PRC)

presentarían mayor clínica ansioso-depresiva respecto a sus iguales con diabetes y talla baja.

MÉTODO

Participantes

La muestra estuvo formada por un total de 378 participantes. De todos ellos, 76 fueron excluidos, al revisar el historial clínico de los pacientes entrevistados o al preguntar directamente al personal sanitario, porque no cumplían con los siguientes criterios de inclusión: pacientes adolescentes (12-16 años) diagnosticados, al menos, hacía 6 meses, que no presentaban un trastorno psicológico previo o trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH) o deterioro cognitivo o discapacidad intelectual.

Instrumentos

HADS:⁸ Cuestionario de 14 ítems, con un formato de respuesta tipo Likert de 0 a 3, en el que 0 era mínima puntuación y 3, máxima puntuación; servía para detectar la sintomatología ansiosa (ítems impares) y depresiva (ítems pares) de tipo cognitivo en la última semana. El sumatorio de las dos escalas podía generar la puntuación global de malestar emocional. En general, mayores puntuaciones indicaban una mayor afectación emocional (mayores niveles de ansiedad y de depresión).

Diseño

Diseño transversal, aprobado por el Comité de Ética de la Universidad de Valencia y por los comités de los diferentes hospitales participantes. Los datos fueron recolectados entre 2015 y 2017 después de que los tutores firmaran el consentimiento informado. Los participantes pertenecían al Servicio de Endocrinología o Neumología Pediátrica correspondiente a hospitales de la Comunidad Valenciana (Hospital General Universitario, Hospital La Fe y Hospital Clínico Universitario). El pase de evaluación fue realizado por un psicólogo entrenado de forma estandarizada, y se aplicó el mismo protocolo en las tres patologías.

Análisis de datos

El análisis estadístico del instrumento se realizó utilizando SPSS 23.0, así como el *software* de modelos de ecuaciones estructurales (EQS, versión 6.3) y el de análisis factorial exploratorio (AFE; FACTOR 10.8.01).³³ El AFE se llevó a cabo de acuerdo con el proceso recomendado por

Lloret-Segura,³⁴ utilizando el método de mínimos cuadrados no ponderados (ULS), la aplicación del método de análisis paralelo y la rotación directa de Oblimin, y fijando el número de factores a dos, tal como sugería la estructura factorial original del cuestionario.⁸

Las propiedades de los ítems fueron analizadas utilizando los coeficientes de correlación ítem-total y variaciones en los coeficientes alfa de Cronbach si se eliminaban ítems. Las propiedades psicométricas fueron probadas por el AFE, el análisis factorial confirmatorio (AFC), la fiabilidad alfa y compuesta (CR) de Cronbach. Para el AFC, se utilizó la estimación de corrección robusta Satorra-Bentler ($S-B\chi^2$) de máxima verosimilitud (MVR) para corregir la ausencia de normalidad multivariada. La idoneidad de los AFC se probó utilizando la significación del chi cuadrado y $S-B\chi^2$.³⁵

Los índices de bondad de ajuste de los modelos propuestos se probaron con el de ajuste no normalizado (*Non Normed Fit Index; NNFI*, por sus siglas en inglés), el 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). Para estos indicadores, los valores superiores a 0,90 se consideraron adecuados.³⁶ Además, se utilizó el error de aproximación medio de la raíz cuadrática (*Root Mean Square Error of Approximation; RMSEA*, por sus siglas en inglés) y se requirió que estas puntuaciones fueran inferiores a 0,08 para ser consideradas con un buen ajuste.³⁷ Para llevar a cabo el AFE y el AFC, la muestra total (n = 302) se dividió en dos: el grupo A (n = 100) se utilizó para el AFE, y el grupo B (n = 202), para el AFC. Los grupos se seleccionaron aleatoriamente, teniendo en cuenta la proporcionalidad respecto a la patología médica, la edad y el sexo de los participantes. Se analizaron las diferencias de medias de las puntuaciones de la escala en función del diagnóstico (factor análisis de la varianza –*analysis of the variance; ANOVA*, por sus siglas en inglés–). Para estos análisis, se utilizó SPSS 23.0.

RESULTADOS

Los participantes fueron adolescentes con EC de 12-16 años (media –M– = 13,52; desviación típica –DT– = 1,21); el 58,3 % eran varones. Se obtuvo una muestra de 302 participantes: el 43 % (n = 130), con diagnóstico de patología respiratoria crónica (PRC), que fueron, mayoritariamente, asma bronquial (n = 76) y bronquiolitis obliterante

(n = 14), y, en menor medida, fibrosis quística (n = 7), discinesia ciliar primaria (n = 4) y otras enfermedades respiratorias, como malacias o bronquiectasias (n = 29). El 25,2 % (n = 76) fueron pacientes con diabetes *mellitus* tipo 1 (DM1) y el 31,8 % (n = 96), con talla baja como afección principal no secundaria a otra patología y de origen genético. Se seleccionaron estas patologías porque eran las principales EC en la etapa infantojuvenil, por lo que su aplicabilidad podía ser mayor.

El instrumento constaba de 14 ítems distribuidos en dos factores (ansiedad y depresión). Tras el análisis de los elementos, se suprimieron los ítems 7 y 14 porque así aumentaba el alfa en la dimensión global (malestar emocional). En general, todas las dimensiones tenían coeficientes aceptables, excepto en depresión, que era inferior a 0,70. Para verificar la distribución normal de la puntuación del ítem, se observaron los valores de asimetría y Curtosis, como se muestra en la *Tabla 1*. A menudo, eran mayores de 2 o -2, lo que no proporcionaba seguridad de la normalidad de la distribución de los datos.

Antes de llevar a cabo el AFE y el AFC, la adecuación de los datos fue determinada por la prueba de esfericidad de Kaiser-Meyer-Olkin (KMO) y Bartlett. KMO (KMO = 0,73) y la prueba de esfericidad de Bartlett ($\chi^2 = 393,2$; gl = 91; $p \leq ,001$) presentaron valores adecuados, por lo que el AFE y el AFC se realizaron.

El AFE se calculó para el grupo A (n = 100) utilizando FACTOR con los 14 ítems. Al realizar el análisis paralelo, los datos, sin fijar el número de factores con autovalores igual a 1, no mostraron acuerdo respecto al número de factores. Así, según el percentil 95, los ítems se agrupaban en una sola dimensión y, fijándose en la media, en dos dimensiones (ansiedad y depresión). Tras aplicar el AFE fijado a dos factores tal y como sugería la literatura de la escala original, se eliminaron aquellos ítems cuya saturación fue inferior a 0,40 o superior a este valor en más de un factor: 3 ítems (4, 7, 14). Esta solución factorial presentaba buenos índices de ajuste (RMSEA = 0,05; CFI = 0,98). La varianza explicada por estas dos dimensiones fue del 61,43 %. El análisis de correlaciones entre los elementos de la escala se indica en la *Tabla 2*.

Después de tener en cuenta los resultados del AFE, el AFC se llevó a cabo con el grupo B (n = 202). Los indicadores de bondad de ajuste para la solución de dos factores en la versión de 14 ítems fueron inapropiados, por lo que

se eliminaron aquellos ítems que presentaban problemas en la carga factorial, $\leq 0,30$ en las puntuaciones, lo que incrementó los indicadores de bondad de ajuste del modelo cuando se eliminaron 3 ítems (ítems 4, 7, 14) (Tabla 3). Se repitió el mismo procedimiento para la solución de un único factor (malestar emocional); se eliminó el mismo número de ítems y se obtuvo que el modelo mejoraba. Los resultados indicaban que la solución bifactorial (ansiedad y depresión) y el modelo de un único factor (malestar emocional) mostraban buenos índices de ajuste del modelo ($RMSEA \leq 0,08$; CFI y

$IFI \geq 0,90$), aunque el bifactorial mostraba índices ligeramente mejores. Por ello, ante las dudas del número de factores de la escala, se calculó un factor de 2.º orden (malestar emocional), y se lograron adecuados índices de ajuste de este modelo (Tabla 3). Finalmente, se obtuvo una escala reducida de 11 ítems (Tabla 4).

Los coeficientes de fiabilidad del alfa y el FC de Cronbach para cada dimensión variaron entre 0,78 y 0,84, lo que se encontraba dentro de los valores mínimos ($\geq 0,70$) indicados en la literatura, excepto para la dimensión de depresión, que mostraba niveles más bajos. La

TABLA 1. Análisis de ítems y fiabilidad de la Escala de Ansiedad y Depresión Hospitalaria en una muestra de adolescentes con enfermedad crónica

	M	DT	rjx	α -x	A	K
Ansiedad: $\alpha = 0,77$; α (sin ítem HADS7) = 0,78; FC = 0,79; CI = (0,74-0,82)						
HADS1	0,99	0,77	0,60	0,72	0,81	0,80
HADS3	0,57	0,88	0,55	0,73	1,32	0,53
HADS5	0,93	0,75	0,52	0,74	0,78	0,84
HADS7	1,14	0,85	0,29	0,78	0,25	-0,69
HADS9	0,71	0,74	0,44	0,75	0,93	0,66
HADS11	1,03	0,84	0,50	0,74	0,55	-0,22
HADS13	0,59	0,67	0,57	0,73	0,97	0,88
Depresión: $\alpha = 0,61$; α (sin ítems HADS4, HADS14) = 0,62; FC = 0,62; CI = (0,55-0,68)						
HADS2	0,32	0,56	0,38	0,55	1,71	2,53
HADS4	0,19	0,52	0,26	0,59	3,25	11,89
HADS6	0,29	0,52	0,39	0,55	1,77	3,09
HADS8	0,49	0,67	0,33	0,57	1,38	1,91
HADS10	0,27	0,59	0,62	0,57	2,46	6,41
HADS12	0,27	0,55	0,45	0,52	2,17	4,89
HADS14	0,36	0,69	0,16	0,63	1,99	3,55
Malestar emocional: $\alpha = 0,80$; α (sin ítems 4,7, 14) = 0,81; FC = 0,84; CI = (0,78-0,84)						

HADS: Escala de Ansiedad y Depresión Hospitalaria; 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.

TABLA 2. Autocorrelaciones de los componentes de la escala

Ítems	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
1	1													
2	,07	1												
3	,54	,37	1											
4	,20	,41	,29	1										
5	,54	,31	,57	,30	1									
6	,48	,37	,50	,51	,37	1								
7	,24	,05	,01	,01	,33	,06	1							
8	,30	,33	,53	,18	,26	,12	,09	1						
9	,42	,23	,40	,31	,31	,33	,07	,22	1					
10	,03	,33	,33	,03	,12	,26	-,06	,34	,12	1				
11	,35	-,07	,38	,12	,39	,35	,38	,24	,20	,26	1			
12	,10	,53	,43	,39	,15	,57	-,13	,19	,45	,58	-,16	1		
13	,58	,42	,70	,44	,53	,46	,11	,63	,39	,27	,33	,33	1	
14	,01	,39	,17	,11	,01	,10	-,05	,19	,20	,44	,13	,02	,30	1

correlación entre las dos dimensiones fue de 0,60. Por último, después de la eliminación de ítems, se establecieron los nuevos puntos de corte para diferenciar entre la ausencia, el caso probable y la presencia de un trastorno clínico, tal como indicaba la escala original⁸ (Tabla 5).

Para evaluar la existencia de diferencias entre los diagnósticos médicos, se realizó un ANOVA más una prueba *post hoc* Games-Howell, porque no se asumieron varianzas iguales. Se encontraron diferencias significativas para la puntuación total de la dimensión depresión entre pacientes con DM1 y respiratorios; los últimos mostraron puntuaciones más elevadas ($F = 3,27$; $p = 0,04$) y con un pequeño tamaño de efecto ($\eta^2 = 0,02$).

DISCUSIÓN

Se ha explorado la estructura factorial de la HADS en una muestra de pacientes adolescentes (12-16 años) con EC, en su versión original. Al analizar la estructura factorial (objetivo 1), los resultados propuestos en el AFE planteaban controversia sobre la dimensionalidad de la escala (objetivo 2). Al eliminar los ítems que cargaban de manera errónea para conseguir cerrar un modelo que cumpliera con los índices de ajuste necesarios en el AFC, se optó por la solución bifactorial con un factor de 2º orden, por lo que se aceptaría la H1 (la escala estaría conformada por una estructura bifactorial).

TABLA 3. Resultados de los análisis factorial confirmatorio: indicadores de bondad de ajuste del análisis factorial confirmatorio para las soluciones bifactoriales y unifactorial

Modelo	S-B- χ^2	ge	p	S-B χ^2/ge	CFI	IFI	RMSEA
HADS 14 ítems (2 factores)	166,74	76	<,000	2,19	0,78	0,78	0,08
HADS 14 ítems (1 factor)	173,10	77	<,000	2,24	0,77	0,78	0,07
HADS 12 ítems (2 factores sin ítems 14, 7)	90,68	53	<,001	1,71	0,89	0,89	0,06
HADS 12 ítems (1 factor sin ítems 14, 4)	132,39	54	<,000	2,45	0,80	0,81	0,08
HADS 11 ítems (2 factores sin ítems 14, 7, 4)	70,12	43	<,001	1,63	0,92	0,92	0,06
HADS 11 ítems (1 factor sin ítems 14, 4, 7)	74,63	44	<,003	1,70	0,91	0,91	0,06
HADS 11 ítems (2 factores con factor de 2º orden)	72,01	42	<,002	1,71	0,91	0,91	0,06

HADS: Escala de Ansiedad y Depresión Hospitalaria; S-B- χ^2 : Escala Satorra-Bentler chi-cuadrado; ge: grados de libertad; S-B χ^2/ge : *ratio* entre S-B χ^2 & gl; CFI: índice comparativo de ajuste; IFI: índice de ajuste de Bollet; RMSEA: error cuadrático de aproximación.

TABLA 4. Versión reducida de la Escala de Ansiedad y Depresión Hospitalaria en la muestra de pacientes pediátricos del estudio al eliminar los ítems

Escala reducida de Ansiedad y Depresión Hospitalaria (HADS)

Me siento tenso y nervioso (ítem 1).

Sigo disfrutando con las mismas cosas de siempre (ítem 2).

Siento una especie de temor como si algo malo fuera a suceder (ítem 3).

Tengo la cabeza llena de preocupaciones (ítem 5).

Me siento alegre (ítem 6).

Me siento lento/a y torpe (ítem 8).

Experimento una desagradable sensación de "nervios y hormigueos" en el estómago (ítem 9).

He perdido el interés por mi aspecto personal (ítem 10).

Me siento inquieto/a como si no pudiera parar de moverme (ítem 11).

Espero las cosas con ilusión (ítem 12).

Experimento de repente sensaciones de gran angustia o temor (ítem 13).

TABLA 5. Nuevos puntos de corte para la interpretación de las puntuaciones de la Escala de Ansiedad y Depresión Hospitalaria en adolescentes

Factor ansiedad	Factor depresión	Malestar emocional
0-6: normal-ausencia de ansiedad	0-5,4: normal-ausencia de depresión	< 15,5: ausencia de diagnóstico clínico de malestar emocional
7-9: caso probable de ansiedad	5,5-7,5: caso probable de depresión	\geq 15,5: problema clínico de malestar emocional
> 9: problema clínico de ansiedad	> 7,5: problema clínico de depresión	

La mayoría de los estudios van en la línea de una solución bifactorial,^{9,18,20,21,29} aunque, debido a las dudas acerca de la dimensionalidad de la escala, se plantea un modelo bifactorial con un factor de 2º orden (malestar emocional), y se señala que, en muestras adolescentes (adolescencia temprana y tardía), este tipo de trastornos emocionales (ansiedad y depresión)² pueden ser difíciles de diferenciar.

En definitiva, el número final de ítems, al realizar los análisis de validez y fiabilidad, fue de 11. Eliminando los ítems 4, 7 y 14 por sus cargas anómalas,²³ se obtuvieron adecuados índices de fiabilidad, excepto en depresión, como ocurría en estudios anteriores.^{24,30} El ítem 14 fue el que mostraba mayor problemática respecto a las cargas factoriales. Como ya sucedía en algunas de las adaptaciones estudiadas,²² posiblemente, podría haber perdido su relevancia cultural y su capacidad para evaluar anhedonia por tener, también, poca capacidad discriminativa. Además de la eliminación de este ítem, se eliminaron dos más que ayudaron a mejorar la estructura y la consistencia interna de la *HADS*.

Respondiendo al objetivo 3, se observaron diferencias en los niveles de depresión entre dos grupos de enfermedades: PRC y DM1. Se aceptó parcialmente la H2, ya que los pacientes con diagnóstico de enfermedad respiratoria mostraban, por lo general, más problemas emocionales.²

Nuestros resultados permiten ir en la línea del uso de esta escala en la población con patologías médicas crónicas, pues amplía su aplicación con adecuadas propiedades psicométricas en la población adolescente, sirve como instrumento de pesquisa y ofrece la oportunidad de planificar intervenciones dirigidas a esta población. Además, otro aspecto relevante es que ha permitido evaluar, a la vez, la clínica ansioso-depresiva de tres tipos diferentes de patologías no evaluadas con anterioridad, como la DM1, la talla baja y los PRC. No obstante, son necesarios más estudios que comprueben sus propiedades psicométricas en muestras de adolescentes con EC para aportar mayor evidencia acerca de su funcionamiento.

A pesar de las contribuciones señaladas anteriormente, los resultados solo pueden considerarse preliminares debido a las limitaciones del presente estudio. Sería recomendable aumentar la muestra de pacientes adolescentes; no obstante, en general, en este tipo de estudios hospitalarios, las muestras finales obtenidas suelen ser reducidas, debido

a la dificultad de recoger una muestra de pacientes adolescentes con una EC. Otra de las limitaciones radica en la utilización únicamente de datos provenientes de cuestionarios; se recomendaría el uso de indicadores médicos (tipo de tratamiento médico, nivel de cortisol, número de hospitalizaciones) para contrastar los datos del cuestionario. Además de contar con otros informadores, como los cuidadores principales o el personal sanitario, para comprobar la correspondencia entre la percepción del paciente y su entorno más cercano. Todas estas limitaciones se tendrán en cuenta en futuras investigaciones.

La Organización Mundial de la Salud y la Asociación Americana de Psiquiatría sugieren la necesidad de enfocar la adaptación a la EC en la adolescencia no solo desde el punto de vista médico, sino de manera multidimensional, lo que refleja la necesidad de construir instrumentos válidos para este tipo de poblaciones. Por tanto, este estudio resulta importante porque ha conseguido comprobar la estructura factorial de un cuestionario ampliamente utilizado a nivel internacional, pero que, hasta el momento, no se había realizado en la población adolescente española. Así, se obtiene una herramienta diagnóstica útil y de fácil interpretación para la detección temprana de sintomatología emocional (ansiedad y depresión) en las poblaciones adolescentes con patologías crónicas dentro del ámbito sanitario, que permitirá guiar intervenciones futuras con el fin de aumentar el bienestar emocional de los pacientes. ■

REFERENCIAS

1. Gómez-Rico I, Pérez-Marín M, Montoya-Castilla I. Diabetes mellitus tipo 1: breve revisión de los principales factores psicológicos asociados. *An Pediatr (Barc)*. 2015; 82(1):e143-6.
2. Dudeney J, Sharpe L, Jaffe A, Jones EB, et al. Anxiety in youth with asthma: A meta-analysis. *Pediatr Pulmonol*. 2017; 52(9):1121-9.
3. Korczak DJ, Madigan S, Manassis K, Daneman D. The association of cortisol stress response with early adversity and diabetes control in adolescents with diabetes. *J Depress Anxiety*. 2016; 5(1):1000217.
4. Delamater AM, Guzman A, Aparicio K. Mental health issues in children and adolescents with chronic illness. *Int J Hum Rights Healthc*. 2017; 10(3):163-73.
5. Gómez-Restrepo C, Ramírez S, Tamayo Martínez N, Rodríguez MN, et al. Prevalencia de posibles trastornos mentales en niños con condiciones crónicas. Resultado de la Encuesta Nacional de Salud Mental Colombia 2015. *Rev Colomb Psiquiatr*. 2016; 45(S1):135-40.
6. Verhoof EJ, Maurice-Stam H, Heymans HS, Evers AW, et al. Psychosocial well-being in young adults with chronic illness since childhood: the role of illness cognitions. *Child Adolesc Psychiatry Ment Health*. 2014; 8:12.

7. Quesada-Conde A, Justicia-Díaz MD, Romero-López M, García-Berbén MT. La enfermedad crónica infantil. repercusiones emocionales en el paciente y en la familia. *Rev Infad*. 2014; 4(1):569-76.
8. Zigmond AS, Snaith RP. The Hospital Anxiety and Depression Scale. *Acta Psychiatr Scand*. 1983; 67(6):361-70.
9. Lin CY, Pakpour AH. Using Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) on patients with epilepsy: Confirmatory factor analysis and Rasch models. *Seizure*. 2017; 45:42-6.
10. Terol-Cantero MC, Cabrera-Perona V, Martín-Aragón M. Revisión de estudios de la Escala de Ansiedad y Depresión Hospitalaria (HADS) en muestras españolas. *Anal Psicol*. 2015; 31(2):494-503.
11. Yang Y, Ding R, Hu D, Zhang F, et al. Realibility and validity of Chinese version of the HADS for screening depression and anxiety in psycho-cardiological outpatients. *Compr Psychiatry*. 2014; 55(1):215-20.
12. Risal A, Manandhar K, Linde M, Koju R, et al. Reliability and Validity of a Nepali-language Version of the Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS). *Kathmandu Univ Med J (KUMJ)*. 2015; 13(50):115-24.
13. Beck JS, Beck AT, Jolly JB, Steer RA. The Beck Youth Inventories. 2nd ed. San Antonio: Psychological Corporation; 2005.
14. Aherrera JAM, Abrahan LL, Racaza GZ, Train CQ, et al. Depression and anxiety in adults with congenital heart disease using the validated filipino version of the hospital anxiety and depression score (HADS-P). *Phillippine J Intern Med*. 2016; 54(1):1-8.
15. Miljanović M, Sindik J, Milunović V, Škoc VK, et al. Factor structure and cut-off scores of the hospital anxiety and depression scale (HADS) in a Croatian sample of adult patients suffering from advanced cancer. *Psychiatr Danub*. 2017; 29(4):451-8.
16. Macêdo EA, Appenzeller S, Costallat LTL. Depression in systemic lupus erythematosus: gender differences in the performance of the Beck Depression Inventory (BDI), Center for Epidemiologic Studies Depression Scale (CES-D), and Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS). *Lupus*. 2018; 27(2):179-89.
17. Djukanovic I, Carlsson J, Årestedt K. Is the Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) a valid measure in a general population 65-80 years old? A psychometric evaluation study. *Health Qual Life Outcomes*. 2017;15(1):193.
18. Martínez-López P, Durá-Ferrandis E, Andreu-Vailló Y, Galdón-Garrido MJ, et al. Structural validity and distress screening potential of the Hospital Anxiety and Depression Scale in cancer. *Int J Clin Health Psychol*. 2012; 12(3):435-47.
19. Kaur S, Zainal NZ, Low WY, Ramasamy R, et al. Factor structure of Hospital Anxiety and Depression Scale in Malaysian patients with coronary artery disease. *Asia Pacific J Public Health*. 2015; 27(4):450-60.
20. Cabrera V, Martín-Aragón M, Terol MC, Núñez R, et al. La escala de ansiedad y depresión hospitalaria (HAD) en fibromialgia: análisis de sensibilidad y especificidad. *Ter Psicol*. 2015; 33(3):181-93.
21. Stott J, Spector A, Orrell M, Scior K, et al. Limited validity of the Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) in dementia: evidence from a confirmatory factor analysis. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2017; 32(7):805-13.
22. Monsalve V, Soriano J, Ibañez E. Fiabilidad y estructura factorial de la escala de ansiedad y depresión hospitalaria (HADS) en una muestra de pacientes con dolor crónico. *Bol Psicol*. 2001; 72:7-21.
23. Spurgeon L, James G, Sackley C. The Hospital Anxiety and Depression Scale: a pilot study to examine its latent structure and the link between psychological state and symptom severity in transient ischemic attack patients. *Psychol Health Med*. 2016; 21(5):632-8.
24. Saez-Flores E, Tonarely NA, Barker DH, Quittner AL. Examining the stability of the hospital anxiety and depression scale factor structure in adolescents and young adults with cystic fibrosis: a confirmatory factor analysis. *J Pediatr Psychol*. 2018; 43(6):625-35.
25. Ibañez E, Caro I. La escala Hospitalaria de ansiedad y depresión. Su utilidad práctica en Psicología de la Salud. *Bol Psicol*. 1992; 36:43-69.
26. Fong TC, Ho RT. Factor analyses of the Hospital Anxiety and Depression Scale: A Bayesian structural equation modeling approach. *Qual Life Res*. 2013; 22(10):2857-63.
27. Turk DC, Dworkin RH, Trudeau JJ, Benson C, et al. Validation of the Hospital Anxiety and Depression Scale in patients with acute low back pain. *J Pain*. 2015; 16(10):1012-21.
28. Hinz A, Brähler E. Normative values for the Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) in the general German population. *J Psychosom Res*. 2011; 71(2):74-8.
29. Meneghetti CC, Guidolin BL, Zimmermann PR, Sfoggia A. Screening for symptoms of anxiety and depression in patients admitted to a university hospital with acute coronary syndrome. *Trends Psychiatry Psychother*. 2017; 39(1):12-8.
30. Mihalca AM, Pilecka W. The factorial structure and validity of the Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) in Polish adolescents. *Psychiatr Pol*. 2015; 49(5):1071-88.
31. Ander M, Grönqvist H, Cernvall M, Engvall G, et al. Development of health-related quality of life and symptoms of anxiety and depression among persons diagnosed with cancer during adolescence: a 10-year follow-up study. *Psychooncology*. 2016; 25(5):582-9.
32. Kwong KL, Lam D, Tsui S, Ngan M, et al. Anxiety and Depression in Adolescents With Epilepsy. *J Child Neurol*. 2016; 31(2):203-10.
33. Lorenzo-Seva U, Ferrando PJ. FACTOR: A computer program to fit the exploratory factor analysis model. *Behav Res Methods*. 2006; 38(1):88-91.
34. 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.
35. Satorra A, Bentler PM. Corrections to test statistics and standard errors in covariance structure analysis. En: Von Eye A, Clogg CC (eds.). *Latent variable analysis: applications to developmental research*. Thousand Oaks, CA: SAGE; 1994.
36. MacCallum RC, Austin JT. Applications of structural equation modeling in psychological research. *Annu Rev Psychol*. 2000; 51:201-26.
37. Browne MW, Cudeck R. Alternative ways of assessing model fit. En: Bollen KA, Long JS (eds.). *Testing structural equation models*. Newbury Park, CA: SAGE; 1993.

Factor structure of the Hospital Anxiety and Depression Scale in adolescent patients with chronic disease

Selene Valero-Moreno, B.S.^a, Laura Lacomba-Trejo, B.S.^a, Sara Casaña-Granell, B.S.^b, Vicente J. Prado-Gascó, M.D.^c, Inmaculada Montoya-Castilla, M.D.^a and Marián Pérez-Marín, M.D.^a

- a. Department of Personality, Assessment and Psychological Treatments, School of Psychology.
 - b. School of Psychology.
 - c. Department of Social Psychology, School of Psychology.
- Universitat de València, Spain.

E-mail address:
Marián Pérez-Marín, M.D.:
marian.perez@uv.es.

Funding:
This study was funded by the research fellowships granted by the Spanish Association of Clinical Psychology and Psychopathology and the Spanish Federation of Family Therapy Associations, the VLC-BIOMED Program (Research Institute La Fe, Hospital Universitario y Politécnico La Fe and Universitat de València), a fellowship granted by the Valencian autonomous government and the European Social Fund for research and teaching staff training, and an Initiation Scholarship granted by Universitat de València.

Conflict of interest:
None.

Received: 3-12-2018
Accepted: 2-7-2019

ABSTRACT

Introduction. The Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) is a screening instrument that assesses emotional symptoms in different populations and medical conditions. This study analyzes the psychometric properties and factor structure of the HADS in adolescents with chronic disease and the differences based on their medical condition.

Method. The HADS was administered to a sample of 302 adolescents with chronic disease. Exploratory factor analyses were done in a subsample of 100 adolescents, while confirmatory factor analyses were performed in the rest of participants (202) to examine the validity and reliability of the HADS (14 items); an analysis of variance for a single factor was also done to study differences among diseases.

Results. Patients were aged 12-16 years, with a similar sex ratio; 43 % had respiratory diseases and 47%, endocrine disorders. The original two-factor structure (anxiety and depression) showed adequate fit indices and incorporated a second-order factor (emotional distress). Three of the original items were removed, thus obtaining a new 11-item version. This showed adequate psychometric properties, and differences were observed between patients with type 1 diabetes mellitus and those with respiratory disease, but not in terms of short stature, in the depression factor.

Conclusions. The HADS displays an adequate reliability and validity in pediatric patients with chronic disease and is useful for the early detection of anxiety and depression in the health care setting.

Key words: factor structure, patient health questionnaire in the anxiety and depression scale, type 1 diabetes mellitus, chronic respiratory diseases, short stature.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2019.eng.252>

To cite: Valero-Moreno S, Lacomba-Trejo L, Casaña-Granell S, Prado-Gascó VJ, et al. Factor structure of the Hospital Anxiety and Depression Scale in adolescent patients with chronic disease. *Arch Argent Pediatr* 2019;117(4):252-258.

INTRODUCTION

The presence of a chronic disease (CD) during adolescence entails a major disturbance.¹ According to the bibliography, mental health problems during adolescence may have a negative effect on treatment compliance and the course of disease, thus causing medical complications in CD.^{2,3}

Adolescents with chronic physical health problems usually describe anxiety and depression symptoms,⁴ associated with more behavioral symptoms and hyperactivity⁵ and a worse physical and psychological well-being.⁶

Research in the hospital setting has shown interest in identifying emotional symptoms to prevent the medical complications that may arise.⁷ The Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS)⁸ is the most common instrument mentioned in the scientific bibliography and has been widely used to assess anxiety and depression symptoms in people with CD.⁹⁻¹² It is made up of 14 items, divided into two subscales: anxiety (HADS-A) and depression (HADS-D).⁸ It also provides an emotional distress indicator based on adding the scores of both subscales.⁸ The major contribution of the HADS, compared to other anxiety and depression measurement tools (Beck Depression Inventory [BDI] or Beck Anxiety Inventory [BAI]),¹³ is its focus on cognitive aspects rather than on somatic ones, which is very important for patients with CD, whose symptoms may be confused with those of anxiety and depression that accompany the disease itself.⁸

The HADS has been adapted to multiple languages^{11,12,14-16} and administered to patients with different physical conditions.^{9,11,16-21} Although it was initially developed for people aged 16 to 65 years,⁹ its use has been extended to other age ranges, from 10 to 85 years old.^{14,17,21-26} This is because it provides adequate information, is easily understood and can be administered in a short time.²⁷

Several publications have found adequate psychometric properties,^{21-23,28-30} noting its appropriate internal consistency indices.^{26,30} Its administration in children and adolescents, in populations other than the Spanish one, has displayed adequate psychometric properties for the overall emotional distress scale and for the HADS-A, but less robust for the HADS-D.^{25,30} Likewise, studies conducted in this population have demonstrated that the HADS is a good predictor of anxiety and depression.³¹

Differences are observed with other methods used in relation to its factor structure.²⁴ However, most authors have highlighted that the structure is made up of two factors both in adults^{10,21-23,29} and adolescents.³⁰⁻³² Although the HADS has been widely implemented worldwide in clinical practice and research, its use has been restricted to adults.^{11,12,16,18} There are also studies carried out in adolescents, but in other countries.^{25,31} At present, in Spain, there is no bibliography on the psychometric properties of the HADS in the adolescent population.

Objectives and hypotheses

The objectives of this study were to analyze the instrument's factor structure in a sample of adolescents with CD, to test the scale's psychometric properties and dimensionality, and to assess the differences in anxiety and depression based on medical diagnosis. Based on the study objectives, the following hypotheses were proposed: H1, the instrument has a two-factor structure; and H2, patients with chronic respiratory disease (CRD) would have greater anxiety and depression than their peers with diabetes and short stature.

METHOD

Participants

The sample was made up of 378 participants. Of these, 76 were excluded because, when the medical records of interviewed patients were reviewed or when the health care providers were asked, it was noted that they did not meet

the following inclusion criteria: adolescent patients (12-16 years old) after at least 6 months of diagnosis and who did not have a previous psychological disorder or attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) or cognitive impairment or intellectual disability.

Instruments

HADS:⁸ this is a questionnaire made up of 14 items, with a 4-point Likert-like scale, where 0 is the lowest score and 3, the highest one; it detects cognitive-related anxiety and depression symptoms (odd and even items, respectively) in the past week. Adding both subscales would provide an overall emotional distress score. In general, a higher score indicated a greater emotional involvement (higher levels of anxiety and depression).

Design

The study had a cross-sectional design and was approved by the Ethics Committee of Universitat de València and the different committees of participating hospitals. Data were collected between 2015 and 2017, once legal guardians signed the informed consent. Participants attended the Department of Endocrinology or Pediatric Pulmonology at the hospitals located in the Valencian Community (Hospital General Universitario, Hospital La Fe, and Hospital Clínico Universitario). A psychologist who had received standard training was in charge of the assessment, and the same protocol was applied in the three conditions.

Data analysis

The statistical analysis was done using the SPSS 23.0 software, the Structural Equation Modeling program (EQS, version 6.3), and the exploratory factor analysis (EFA) software (FACTOR 10.8.01).³³ The EFA was performed in accordance with the process recommended by Lloret-Segura,³⁴ using the unweighted least square (ULS) method, applying the parallel analysis and direct oblimin rotation, and setting the number of factors at two, as suggested by the instrument's original factor structure.⁸

Item properties were analyzed based on item-total correlation coefficients and variations in Cronbach's alpha coefficients, if items were removed. The psychometric properties were tested using the EFA, the confirmatory factor analysis (CFA), and Cronbach's alpha reliability and compound reliability (CR) coefficients. For

the CFA, Satorra-Bentler's robust correction ($S-B\chi^2$) of maximum likelihood estimation (MLE) was used to adjust for the lack of multivariate normality. The suitability of the CFA was tested using χ^2 significance and S-B χ^2 .³⁵

The goodness-of-fit indices of the proposed models were tested using the non-normed fit index (NNFI), the comparative fit index (CFI), and the incremental fit index (IFI). For these indicators, values above 0.90 were considered adequate.³⁶ The root mean square error of approximation (RMSEA) was also used, and these scores were required to be below 0.08 to be regarded as having an adequate fit.³⁷ To do the EFA and CFA, the total sample ($n = 302$) was divided into two: group A ($n = 100$) was used for the EFA and group B ($n = 202$), for the CFA. The groups were selected at random, considering proportionality in relation to the participants' medical condition, age, and sex. The mean difference of the HADS scores was analyzed based on diagnosis (analysis of the variance [ANOVA] factor). The SPSS 23.0 software was used for these analyses.

RESULTS

Participants were adolescents with CD aged 12-16 years (mean [M] = 13.52; standard deviation [SD] = 1.21); 58.3 % were males. A sample of 302 participants was obtained: 43 % ($n = 130$) had a diagnosis of CRD, mostly bronchial asthma

($n = 76$) and obliterative bronchiolitis ($n = 14$) and, to a lesser extent, cystic fibrosis ($n = 7$), primary ciliary dyskinesia ($n = 4$) and other respiratory diseases, such as malacia or bronchiectasis ($n = 29$). Type 1 diabetes mellitus (DM1) was observed in 25.2 % ($n = 76$) of patients, while 31.8 % ($n = 96$) had short stature as the main condition, not secondary to other pathology, and of genetic etiology. These conditions were selected because they are the most common CDs during childhood and adolescence, so the instrument's applicability could be greater.

The HADS was made up of 14 items distributed into two factors (anxiety and depression). After analyzing elements, items 7 and 14 were removed because they increased the alpha in the overall domain (emotional distress). In general, all domains showed acceptable coefficients, except for depression, which was below 0.70. Asymmetry and kurtosis were observed to verify the normal distribution of the item's score, as shown in *Table 1*. They were often higher than 2 or -2, which did not ensure the normal distribution of data.

Before performing the EFA and CFA, data adequacy was determined using the Kaiser-Meyer-Olkin (KMO) measure and Bartlett's sphericity test. The KMO (KMO = 0.73) and Bartlett's sphericity test ($\chi^2 = 393.2$; $df = 91$; $p \leq 0.001$) showed adequate values, so the EFA and CFA were performed.

TABLE 1. Item and reliability analysis of the Hospital Anxiety and Depression Scale in a sample of adolescents with chronic disease

	M	SD	rjx	$\alpha-x$	A	K
Anxiety: $\alpha = 0.77$; α (leaving out item HADS7) = 0.78; CR = 0.79; CI = (0.74-0.82)						
HADS1	0.99	0.77	0.60	0.72	0.81	0.80
HADS3	0.57	0.88	0.55	0.73	1.32	0.53
HADS5	0.93	0.75	0.52	0.74	0.78	0.84
HADS7	1.14	0.85	0.29	0.78	0.25	-0.69
HADS9	0.71	0.74	0.44	0.75	0.93	0.66
HADS11	1.03	0.84	0.50	0.74	0.55	-0.22
HADS13	0.59	0.67	0.57	0.73	0.97	0.88
Depression: $\alpha = 0.61$; α (leaving out items HADS4, HADS14) = 0.62; CR = 0.62; CI = (0.55-0.68)						
HADS2	0.32	0.56	0.38	0.55	1.71	2.53
HADS4	0.19	0.52	0.26	0.59	3.25	11.89
HADS6	0.29	0.52	0.39	0.55	1.77	3.09
HADS8	0.49	0.67	0.33	0.57	1.38	1.91
HADS10	0.27	0.59	0.62	0.57	2.46	6.41
HADS12	0.27	0.55	0.45	0.52	2.17	4.89
HADS14	0.36	0.69	0.16	0.63	1.99	3.55
Emotional distress: $\alpha = 0.80$; α (leaving out items 4, 7, 14) = 0.81; CR = 0.84; CI = (0.78-0.84)						

HADS: Hospital Anxiety and Depression Scale; M: mean; SD: standard deviation; rjx: item-total correlation; $\alpha-x$: Cronbach's alpha if the item is removed; A: asymmetry; K: kurtosis; CR: compound reliability; CI: confidence interval for Cronbach's alpha.

The EFA was estimated for group A ($n = 100$) using the FACTOR software with the 14 items. When performing a parallel analysis, without setting the number of factors with eigenvalues equal to 1, data did not show agreement in relation to the number of factors. Thus, based on the 95th percentile, items were grouped into one domain and, setting at the mean, into two domains (anxiety and depression). After applying the EFA set to two factors, as suggested in the bibliography for the original instrument, items whose saturation was below 0.40 or above this value in more than one factor were removed: 3 items (4, 7, 14). Such factor resolution showed adequate fit indices (RMSEA = 0.05, CFI = 0.98). The explained variance for these 2 domains was 61.43 %. The analysis of correlations among the instrument's elements is shown in *Table 2*.

After considering the EFA results, the CFA was done for group B ($n = 202$). The goodness-of-fit indices for the two-factor resolution in the 14-item version were inadequate. Therefore,

items with factor loading problems, ≤ 0.30 score, were removed, thus increasing the model's goodness-of-fit indices once the 3 items (4, 7, 14) were removed (*Table 3*). The same procedure was repeated for the single-factor resolution (emotional distress); the same number of items was removed, and the model improved. Results indicated that the two-factor resolution (anxiety and depression) and the single-factor model (emotional distress) had adequate model fit indices (RMSEA ≤ 0.08 ; CFI and IFI ≥ 0.90), although the two-factor model showed slightly better indices. Therefore, in view of the doubts regarding the number of factors in the instrument, a second-order factor (emotional distress) was estimated, and this model showed adequate fit indices (*Table 3*). Finally, a short 11-item instrument was obtained (*Table 4*).

Cronbach's alpha reliability and CR coefficients for each domain ranged between 0.78 and 0.84, which was within the minimum values (≥ 0.70) mentioned in the bibliography, except

TABLE 2. Autocorrelations among the instrument's elements

Items	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
1	1													
2	.07	1												
3	.54	.37	1											
4	.20	.41	.29	1										
5	.54	.31	.57	.30	1									
6	.48	.37	.50	.51	.37	1								
7	.24	.05	.01	.01	.33	.06	1							
8	.30	.33	.53	.18	.26	.12	.09	1						
9	.42	.23	.40	.31	.31	.33	.07	.22	1					
10	.03	.33	.33	.03	.12	.26	-.06	.34	.12	1				
11	.35	-.07	.38	.12	.39	.35	.38	.24	.20	.26	1			
12	.10	.53	.43	.39	.15	.57	-.13	.19	.45	.58	-.16	1		
13	.58	.42	.70	.44	.53	.46	.11	.63	.39	.27	.33	.33	1	
14	.01	.39	.17	.11	.01	.10	-.05	.19	.20	.44	.13	.02	.30	1

TABLE 3. Results of confirmatory factor analyses: goodness-of-fit indices of the confirmatory factor analysis for the two- and single-factor resolutions

Model	S-B- χ^2	df	p	S-B χ^2 /df	CFI	IFI	RMSEA
HADS 14 items (2 factors)	166.74	76	< .000	2.19	0.78	0.78	0.08
HADS 14 items (1 factor)	173.10	77	< .000	2.24	0.77	0.78	0.07
HADS 12 items (2 factors, leaving out items 14, 7)	90.68	53	< .001	1.71	0.89	0.89	0.06
HADS 12 items (1 factor, leaving out items 14, 4)	132.39	54	< .000	2.45	0.80	0.81	0.08
HADS 11 items (2 factors, leaving out items 14, 7, 4)	70.12	43	< .001	1.63	0.92	0.92	0.06
HADS 11 items (1 factor, leaving out items 14, 4, 7)	74.63	44	< .003	1.70	0.91	0.91	0.06
HADS 11 items (2 factors, with second-order factor)	72.01	42	< .002	1.71	0.91	0.91	0.06

HADS: Hospital Anxiety and Depression Scale; S-B- χ^2 : Satorra-Bentler χ^2 ; df: degrees 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.

for the depression domain, which showed lower levels. The correlation between both domains was 0.60. Lastly, after removing items, new cut-off points were established to differentiate absence from probable case and from the presence of a clinical disorder, as indicated in the original instrument⁸ (Table 5).

To assess the presence of differences among medical diagnoses, an ANOVA and a Games-Howell *post hoc* test were done because equal variances were not assumed. Significant differences were observed for the total score of the depression domain between patients with DM1 and those with CRD; the latter had higher scores ($F = 3.27$; $p = 0.04$) and a small effect size ($\eta^2 = 0.02$).

DISCUSSION

The HADS factor structure was explored in a sample of adolescent patients (12-16 years old) with CD, in its original version. When analyzing the factor structure (objective 1), the results proposed in the EFA were controversial in relation to the instrument's dimensionality (objective 2). When removing the items that generated an erroneous factor loading to establish a model that would meet the necessary fit indices as per the CFA, we chose a two-factor resolution

with a second-order factor, so H1 would be accepted (the instrument has a two-factor structure).

Most studies support a two-factor resolution,^{9,18,20,21,29} although, since there were doubts about the instrument's dimensionality, we proposed a two-factor model with a second-order factor (emotional distress), and point out that, in samples of adolescents (early and late adolescence), this type of emotional disorders (anxiety and depression)² may be hard to differentiate.

Ultimately, and after performing a validity and reliability analysis, the final number of items was 11. The removal of items 4, 7, and 14 –which had abnormal factor loadings—²³ resulted in adequate reliability indices, except for depression, as observed in previous studies.^{24,30} Item 14 showed the greatest complication in relation to factor loadings. As observed in some of the analyzed adapted versions,²² it may have possibly lost its cultural relevance and ability to assess anhedonia because it also has a small discrimination power. In addition to removing this item, two other items were left out that helped to improve the instrument's structure and internal consistency.

In relation to objective 3, differences were

TABLE 4. Hospital Anxiety and Depression Scale, short version, administered to the study's sample of pediatric patients after removing items

Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS), short version

- I feel tense or "wound up" (item 1).
- I still enjoy the things I used to enjoy (item 2).
- I get a sort of frightened feeling as if something awful is about to happen (item 3).
- Worrying thoughts go through my mind (item 5).
- I feel cheerful (item 6).
- I feel as if I am slowed down (item 8).
- I get a sort of frightened feeling like "butterflies" in the stomach (item 9).
- I have lost interest in my appearance (item 10).
- I feel restless as I have to be on the move (item 11).
- I look forward with enjoyment to things (item 12).
- I get sudden feelings of panic (item 13).

TABLE 5. New cut-off points for the interpretation of the Hospital Anxiety and Depression Scale in adolescents

Anxiety factor	Depression factor	Emotional distress
0-6: normal-absence of anxiety	0-5.4: normal-absence of depression	< 15.5: absence of a clinical diagnosis of emotional distress
7-9: probable case of anxiety	5.5-7.5: probable case of depression	≥ 15.5: clinical problem of emotional distress
> 9: clinical problem of anxiety	> 7.5: clinical problem of depression	

observed in the level of depression between CRD and DM1. H2 was partially accepted, because patients diagnosed with respiratory disease had, in general, greater emotional problems.²

Our results help to support the use of the HADS in the population with chronic conditions because it extends its administration with adequate psychometric properties in the adolescent population, is useful as a screening instrument, and offers the opportunity to plan interventions targeted at this population. In addition, another relevant aspect is that it has allowed to assess, at the same time, anxiety and depression in three different types of disease that had not been assessed before, such as DM1, short stature, and CRD. However, further studies are required to demonstrate its psychometric properties in samples of adolescents with CD so as to provide greater evidence on its functioning.

In spite of the contributions mentioned above, our results may only be considered preliminary due to the study's limitations. It would be advisable to have a larger sample of adolescent patients; however, in general, in this type of studies in the hospital setting, final samples are usually small because it is difficult to obtain a sample of adolescent patients with a CD. Another limitation is the use of data that were obtained from questionnaires only; it would be advisable to use medical indicators (type of medical treatment, cortisol levels, number of hospitalizations) to cross-check data from the questionnaire. In addition, other informants, such as main caregivers or health care providers, would be necessary to check the correlation between the patients' perception and their closest environment. All these limitations must be taken into consideration in future studies.

The World Health Organization and the American Psychiatric Association suggest that it is necessary to focus the adaptation on CD in adolescence, not only from a medical perspective, but also in a multidimensional manner, thus reflecting the need of developing valid instruments for this type of population. Therefore, the importance of this study lies in that it has managed to demonstrate the factor structure of an instrument that is widely used worldwide but that, up to now, had not been implemented in the Spanish adolescent population. In this way, we have obtained a useful and easily interpreted diagnostic instrument to detect early emotional symptoms (anxiety and depression) in the population of adolescents with CD in the health

care setting that will guide future interventions and thus increase patients' emotional well-being. ■

REFERENCES

- Gómez-Rico I, Pérez-Marín M, Montoya-Castilla I. Diabetes mellitus tipo 1: breve revisión de los principales factores psicológicos asociados. *An Pediatr (Barc)*. 2015; 82(1):e143-6.
- Dudeny J, Sharpe L, Jaffe A, Jones EB, et al. Anxiety in youth with asthma: A meta-analysis. *Pediatr Pulmonol*. 2017; 52(9):1121-9.
- Korczak DJ, Madigan S, Manassis K, Daneman D. The association of cortisol stress response with early adversity and diabetes control in adolescents with diabetes. *J Depress Anxiety*. 2016; 5(1):1000217.
- Delamater AM, Guzman A, Aparicio K. Mental health issues in children and adolescents with chronic illness. *Int J Hum Rights Healthc*. 2017; 10(3):163-73.
- Gómez-Restrepo C, Ramírez S, Tamayo Martínez N, Rodríguez MN, et al. Prevalencia de posibles trastornos mentales en niños con condiciones crónicas. Resultado de la Encuesta Nacional de Salud Mental Colombia 2015. *Rev Colomb Psiquiatr*. 2016; 45(S1):135-40.
- Verhoof EJ, Maurice-Stam H, Heymans HS, Evers AW, et al. Psychosocial well-being in young adults with chronic illness since childhood: the role of illness cognitions. *Child Adolesc Psychiatry Ment Health*. 2014; 8:12.
- Quesada-Conde A, Justicia-Díaz MD, Romero-López M, García-Berbén MT. La enfermedad crónica infantil. repercusiones emocionales en el paciente y en la familia. *Rev Infad*. 2014; 4(1):569-76.
- Zigmond AS, Snaith RP. The Hospital Anxiety and Depression Scale. *Acta Psychiatr Scand*. 1983; 67(6):361-70.
- Lin CY, Pakpour AH. Using Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) on patients with epilepsy: Confirmatory factor analysis and Rasch models. *Seizure*. 2017; 45:42-6.
- Terol-Cantero MC, Cabrera-Perona V, Martín-Aragón M. Revisión de estudios de la Escala de Ansiedad y Depresión Hospitalaria (HADS) en muestras españolas. *Anal Psicol*. 2015; 31(2):494-503.
- Yang Y, Ding R, Hu D, Zhang F, et al. Reliability and validity of Chinese version of the HADS for screening depression and anxiety in psycho-cardiological outpatients. *Compr Psychiatry*. 2014; 55(1):215-20.
- Risal A, Manandhar K, Linde M, Koju R, et al. Reliability and Validity of a Nepali-language Version of the Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS). *Kathmandu Univ Med J (KUMJ)*. 2015; 13(50):115-24.
- Beck JS, Beck AT, Jolly JB, Steer RA. The Beck Youth Inventories. 2nd ed. San Antonio: Psychological Corporation; 2005.
- Aherrera JAM, Abraham LL, Racaza GZ, Train CQ, et al. Depression and anxiety in adults with congenital heart disease using the validated Filipino version of the hospital anxiety and depression score (HADS-P). *Philippine J Intern Med*. 2016; 54(1):1-8.
- Miljanović M, Sindik J, Milunović V, Škoc VK, et al. Factor structure and cut-off scores of the hospital anxiety and depression scale (HADS) in a Croatian sample of adult patients suffering from advanced cancer. *Psychiatr Danub*. 2017; 29(4):451-8.
- Macêdo EA, Appenzeller S, Costallat LTL. Depression in systemic lupus erythematosus: gender differences in the performance of the Beck Depression Inventory (BDI), Center for Epidemiologic Studies Depression Scale (CES-D), and Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS). *Lupus*.

- 2018; 27(2):179-89.
17. Djukanovic I, Carlsson J, Årestedt K. Is the Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) a valid measure in a general population 65-80 years old? A psychometric evaluation study. *Health Qual Life Outcomes*. 2017;15(1):193.
 18. Martínez-López P, Durá-Ferrandis E, Andreu-Vailló Y, Galdón-Garrido MJ, et al. Structural validity and distress screening potential of the Hospital Anxiety and Depression Scale in cancer. *Int J Clin Health Psychol*. 2012; 12(3):435-47.
 19. Kaur S, Zainal NZ, Low WY, Ramasamy R, et al. Factor structure of Hospital Anxiety and Depression Scale in Malaysian patients with coronary artery disease. *Asia Pacific J Public Health*. 2015; 27(4):450-60.
 20. Cabrera V, Martín-Aragón M, Terol MC, Núñez R, et al. La escala de ansiedad y depresión hospitalaria (HAD) en fibromialgia: análisis de sensibilidad y especificidad. *Ter Psicol*. 2015; 33(3):181-93.
 21. Stott J, Spector A, Orrell M, Scior K, et al. Limited validity of the Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) in dementia: evidence from a confirmatory factor analysis. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2017; 32(7):805-13.
 22. Monsalve V, Soriano J, Ibañez E. Fiabilidad y estructura factorial de la escala de ansiedad y depresión hospitalaria (HADS) en una muestra de pacientes con dolor crónico. *Bol Psicol*. 2001; 72:7-21.
 23. Spurgeon L, James G, Sackley C. The Hospital Anxiety and Depression Scale: a pilot study to examine its latent structure and the link between psychological state and symptom severity in transient ischemic attack patients. *Psychol Health Med*. 2016; 21(5):632-8.
 24. Saez-Flores E, Tonarely NA, Barker DH, Quittner AL. Examining the stability of the hospital anxiety and depression scale factor structure in adolescents and young adults with cystic fibrosis: a confirmatory factor analysis. *J Pediatr Psychol*. 2018; 43(6):625-35.
 25. Ibañez E, Caro I. La escala Hospitalaria de ansiedad y depresión. Su utilidad práctica en Psicología de la Salud. *Bol Psicol*. 1992; 36:43-69.
 26. Fong TC, Ho RT. Factor analyses of the Hospital Anxiety and Depression Scale: A Bayesian structural equation modeling approach. *Qual Life Res*. 2013; 22(10):2857-63.
 27. Turk DC, Dworkin RH, Trudeau JJ, Benson C, et al. Validation of the Hospital Anxiety and Depression Scale in patients with acute low back pain. *J Pain*. 2015; 16(10):1012-21.
 28. Hinz A, Brähler E. Normative values for the Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) in the general German population. *J Psychosom Res*. 2011; 71(2):74-8.
 29. Meneghetti CC, Guidolin BL, Zimmermann PR, Sfoggia A. Screening for symptoms of anxiety and depression in patients admitted to a university hospital with acute coronary syndrome. *Trends Psychiatry Psychother*. 2017; 39(1):12-8.
 30. Mihalca AM, Pilecka W. The factorial structure and validity of the Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) in Polish adolescents. *Psychiatr Pol*. 2015; 49(5):1071-88.
 31. Ander M, Grönqvist H, Cernvall M, Engvall G, et al. Development of health-related quality of life and symptoms of anxiety and depression among persons diagnosed with cancer during adolescence: a 10-year follow-up study. *Psychooncology*. 2016; 25(5):582-9.
 32. Kwong KL, Lam D, Tsui S, Ngan M, et al. Anxiety and Depression in Adolescents With Epilepsy. *J Child Neurol*. 2016; 31(2):203-10.
 33. Lorenzo-Seva U, Ferrando PJ. FACTOR: A computer program to fit the exploratory factor analysis model. *Behav Res Methods*. 2006; 38(1):88-91.
 34. 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.
 35. 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.
 36. MacCallum RC, Austin JT. Applications of structural equation modeling in psychological research. *Annu Rev Psychol*. 2000; 51:201-26.
 37. 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.

Instrumento para evaluar proyectos de investigación que concursan a beca en la Sociedad Argentina de Pediatría: Validación mediante el método Delphi

Instrument to assess research projects that apply for a fellowship by the Argentine Society of Pediatrics: Validation using the Delphi method

Dra. Silvia Caino^a, Dra. Paula Domínguez^b, Dra. Verónica Aguerre^c y Dra. Vanesa Castellano^d

RESUMEN

El objetivo del presente trabajo fue validar la forma y el contenido, mediante un método de consulta a expertos, como es el método Delphi, del instrumento para evaluar proyectos de investigación que concursan a beca en la Sociedad Argentina de Pediatría.

Material y métodos. Un grupo coordinador seleccionó el panel de expertos en investigación pertenecientes a la Sociedad, diseñó y analizó cada una de las rondas de consulta. Los cuestionarios semiestructurados fueron enviados por correo electrónico en forma personalizada. Se estableció como criterio de consenso un acuerdo entre los expertos $\geq 80\%$. En cada ronda, se reformularon los aspectos no consensuados y se agregaron nuevos aspectos sugeridos por los expertos. Se consideró como medida de estabilidad para concluir la consulta cuando más del 70% de los expertos no modificaron su opinión en rondas sucesivas.

Resultados. Participaron del proceso 13 expertos en investigación. Luego de 3 rondas, finalizó el método de consulta. El instrumento consensuado contiene 47 ítems. El 10% de la puntuación total corresponde a presentación general; el 40%, a calidad metodológica; el 20%, a relevancia-aplicabilidad; el 20%, a factibilidad; y el 10%, a antecedentes del becario y del director.

Conclusiones. Se validó la forma y el contenido, mediante consenso de expertos, del instrumento de evaluación de proyectos de investigación que concursan a becas de investigación en la Sociedad y se lograron criterios objetivos de evaluación.

Palabras clave: método Delphi, protocolo de investigación clínica, evaluación educacional.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2019.e333>

Texto completo en inglés:

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2019.eng.e333>

- Servicio de Crecimiento y Desarrollo, Hospital de Pediatría Garrahan.
- Docencia e Investigación, Hospital General de Niños Pedro de Elizalde.
- Servicio de Neumonología, Hospital de Pediatría Garrahan.
- Epidemiología, Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez.

Correspondencia:

Dra. Silvia Caino:
scaino@garrahan.gov.ar

Financiamiento:

Ninguno.

Conflicto de intereses:

Ninguno que declarar.

Recibido: 23-10-2018

Aceptado: 2-1-2019

Cómo citar: Caino S, Domínguez P, Aguerre V, Castellano V. Instrumento para evaluar proyectos de investigación que concursan a beca en la Sociedad Argentina de Pediatría: Validación mediante el método Delphi. *Arch Argent Pediatr* 2019;117(4):e333-e339.

INTRODUCCIÓN

La Sociedad Argentina de Pediatría, como organización dedicada a la salud infantil, apoya la formación en investigación de médicos jóvenes de todo el país otorgando, anualmente, de 7 a 8 becas de investigación. Esto tiene como objetivo mejorar la salud de la población y crear la capacidad regional para perfeccionar la calidad de la investigación.

Se presentan, por año, de 15 a 20 proyectos. El jurado está compuesto, según lo establecido en el reglamento, por evaluadores pertenecientes a distintas áreas de la Sociedad coordinados por la Subcomisión de Becas y Premios.¹ Esta, en los últimos años, ha trabajado en la adaptación del "instrumento" de evaluación para lograr criterios objetivos de selección. Al respecto, Albornoz y col.,² señalan que, en ocasiones, la falta de criterios objetivos en la evaluación de proyectos resulta en inconsistencias en la evaluación.

Colaboradores: Dr. Enrique Abeyá Gilardon, Dr. José Ceriani Cernadas, Dra. Graciela Demirdjian, Dr. Pablo Durán, Dr. Ramón Exeni, Dr. Fernando Ferrero, Dr. Carlos Figueroa Turienzo, Dr. Facundo García Bournissen, Dra. Ángela Gentile, Dr. Norberto Giglio, Dr. Carlos Grandi, Dr. Horacio Lejarraga y Dra. Laura Moreno

Otros autores sostienen que, desde un punto de vista métrico, los instrumentos que se utilicen para la evaluación han de ser objetivos, claros, comprensibles por las partes, preferentemente cuantitativos, fiables y válidos.^{3,4}

Al respecto, se ha descrito una importante variedad de pautas para evaluar de forma crítica artículos originales del área biomédica, con un amplio rango de ítems para considerar (entre 20 y 169).^{5,6} Sin embargo, no ocurre lo mismo con la evaluación de proyectos en los que los criterios no están tan bien definidos. Si bien la mayoría de los autores proponen evaluar cuatro aspectos del protocolo (relevancia del tema, aplicabilidad, factibilidad y calidad metodológica), no se ha encontrado, hasta el momento, ningún instrumento validado en nuestro medio.⁷⁻⁹

El objetivo del presente trabajo fue validar la forma y el contenido, mediante un método de consulta a expertos, como es el método Delphi, del instrumento para evaluar proyectos de investigación que concursan a beca en la Sociedad Argentina de Pediatría.

MATERIAL Y MÉTODOS

Fase preliminar

En primer lugar, siguiendo la metodología Delphi, se formaron dos grupos: el coordinador y el de expertos.

El grupo coordinador (SC, PD, VA, VC) fue el encargado de seleccionar e invitar a los expertos, adaptar el instrumento de evaluación preexistente, analizar cada una de las rondas y supervisar la marcha del proceso de consulta.

Se invitó a participar del estudio a 17 expertos. Se consideró experto a aquella persona con un cargo de conducción en investigación, investigador o participe en trabajos de investigación en alguna institución nacional reconocida, revisor de revistas indexadas y/o, al menos, con diez trabajos publicados en su área de trabajo, que formara parte de la Sociedad Argentina de Pediatría y aceptara participar del proceso.

El grupo coordinador realizó la adaptación del instrumento de evaluación de proyectos, utilizado en convocatorias previas, siguiendo las recomendaciones de J. Muñiz y E. Fonseca Pedrero (2008).¹⁰ Para la definición del constructo o aspecto por medir, se analizó el reglamento vigente de la Sociedad y se realizaron búsquedas bibliográficas en las bases de datos Pubmed y Lilacs utilizando las palabras clave "protocolo de investigación", "proyecto de investigación", "evaluación por expertos", "evaluación por

pares".¹¹ Se decidió incluir 50 ítems distribuidos en los siguientes dominios: relevancia/interés, aplicabilidad, factibilidad, calidad metodológica y presentación general del proyecto.^{8,12} La escala de puntuación propuesta en forma arbitraria fue numérica, con una escala de Likert de 5 puntos (en la que 1 no cumplía y 5 cumplía totalmente el ítem).

Por último, se procedió al armado de la primera versión del cuestionario (grilla o instrumento de evaluación de proyectos) y se procedió a la fase de consulta.

Fase de consulta

Se exploró la validez de forma y contenido del instrumento mediante el método Delphi, objetivo del presente trabajo. La metodología Delphi se define como un método de estructuración de un proceso de comunicación grupal, efectivo a la hora de permitir a un grupo de individuos, como un todo, tratar un problema complejo. Lo que se persigue con esta técnica es obtener consenso o acuerdo de los especialistas sobre el problema planteado en lugar de dejar la decisión a un solo profesional.¹³

Los aspectos por consensuar fueron los siguientes: a) dominios e ítems del instrumento, b) criterios de puntuación y c) complementos de la grilla.

El proceso de consulta consistió en una serie de rondas de cuestionarios enviados por correo electrónico, en forma personal a cada uno de los expertos, entre marzo y septiembre de 2017. La ronda inicial consistió en una serie de 55 preguntas con escala de respuesta de Likert de 5 puntos (opciones de "muy en desacuerdo" a "totalmente de acuerdo") y 3 preguntas abiertas.

Las rondas siguientes consistieron en reformular los aspectos que no alcanzaron consenso teniendo en cuenta los argumentos de los expertos, agregar nuevos aspectos para consensuar sugeridos en la ronda anterior y repreguntar a los expertos que no estuvieron de acuerdo con las afirmaciones consensuadas solicitando argumentos.

Se estableció como criterio de consenso un acuerdo entre los expertos $\geq 80\%$. Se consideró como medida de estabilidad, para concluir el proceso de consulta, cuando $> 70\%$ de los expertos no modificaron la respuesta respecto a las rondas anteriores.

Finalmente, la lista de aspectos consensuados fue revisada por cada uno de los expertos. Luego de este proceso, se llegó al instrumento final.

El proyecto fue aprobado por la Comisión Directiva de la Sociedad Argentina de Pediatría.

RESULTADOS

Aceptaron participar 14 de 17 expertos invitados, 13 de la región metropolitana y 1 de la filial Córdoba. Se eliminó del análisis a uno de los expertos por responder solo la primera ronda. La mediana de años de experiencia en investigación fue 30 (r: 19-39) años. Luego de 3 rondas, finalizó el proceso de consulta esquematizado en la *Figura 1*.

a. Dominios e ítems del instrumento:

Se acordó incluir en el instrumento de evaluación de proyectos 47 ítems, de los cuales

8 corresponden a presentación del manuscrito; 32, a calidad metodológica; 4, a relevancia científica y aplicabilidad, y 3, a factibilidad. En la *Tabla 1*, se describe cada uno de los ítems y el nivel de consenso. En la primera ronda, se consensó el 87 % de los ítems propuestos. Los dominios que mostraron mayores controversias fueron los referentes a relevancia y aplicabilidad.

b. Criterios de puntuación:

Se acordó cuantificar la importancia relativa de los cuatro dominios, tal como se describe en la *Tabla 2*, de forma que la evaluación final de un proyecto de investigación resultara de la

FIGURA 1. Resumen, proceso, consulta

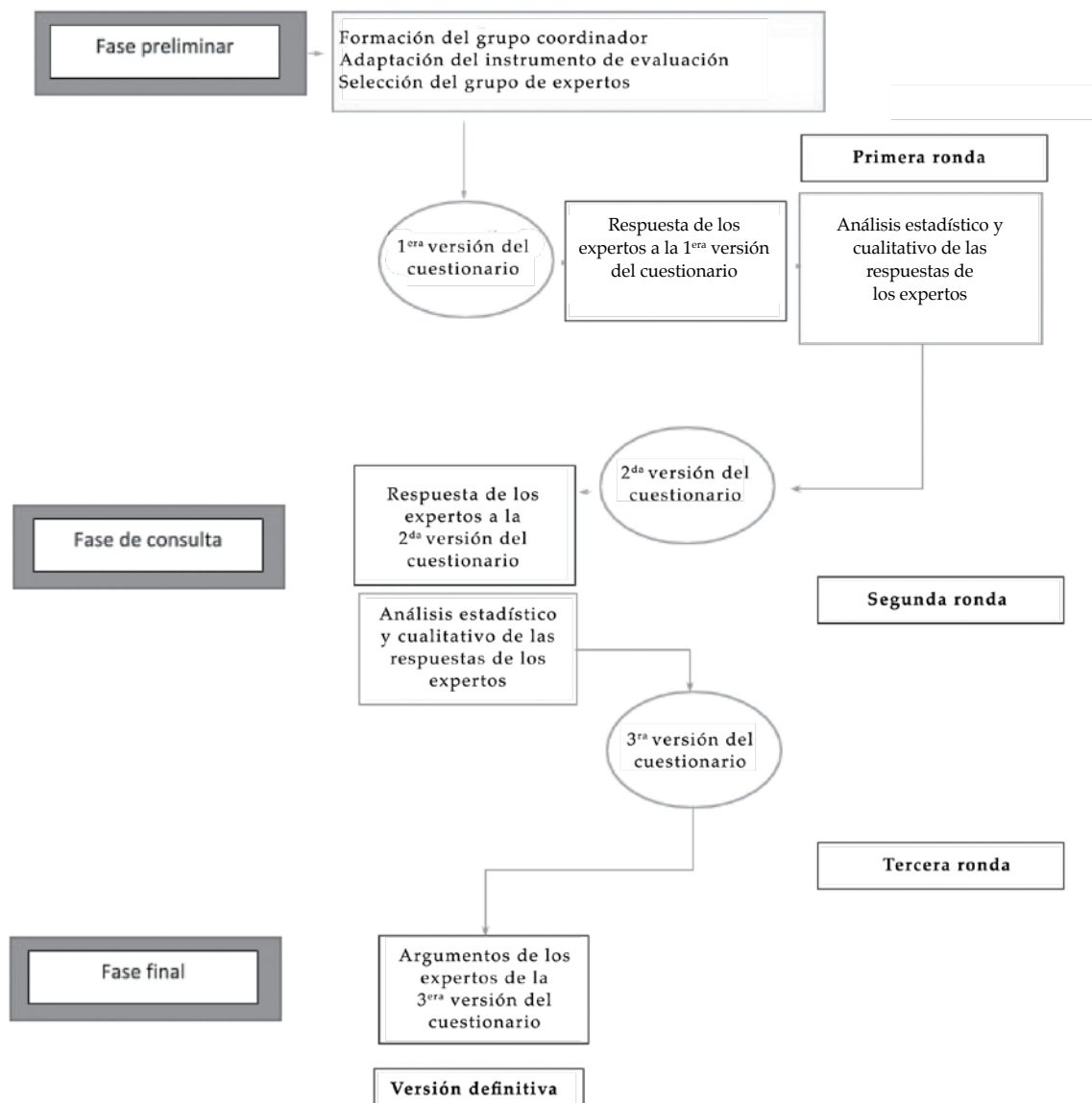


TABLA 1. Instrumento para evaluar proyectos de investigación. Ítems y dominios consensuados por expertos

Dominios e ítems por evaluar	% de acuerdo
1. Presentación general	
Respetar el formato preestablecido: hoja A4, arial 10, extensión máxima de 10 páginas (sin incluir anexos, tablas, figuras y bibliografía).	100
Utiliza lenguaje adecuado, redacción clara y precisa.	100
Título	
Es claramente indicativo del contenido del estudio (problema de investigación y variables principales).	100
Resumen	
Permite identificar el contenido básico del proyecto.	100
Es claro, fácil de entender.	92,3
Incluye los objetivos e hipótesis.	92,3
Describe claramente el diseño metodológico.	100
Es conciso (máximo de 250 palabras).	84,6
2. Calidad metodológica	
Introducción	
El problema de investigación se identifica y se define con claridad.	100
La razón por la que se seleccionó el problema queda explicitado (no hay estudios previos en nuestro medio, se aportará nueva información, se analizarán otras variables, etc.).	100
El proyecto incluye un marco teórico ya existente y/o formula el propio adecuado al problema de estudio.	92,8
Las hipótesis expresan, de manera clara, precisa y concisa, una relación (o diferencia) entre dos o más variables del estudio.	92,3
Objetivos	
Los objetivos son adecuados a la pregunta de investigación.	92,3
Los objetivos son observables, concretos, medibles, realizables.	92,3
Diseño del estudio	
El diseño es apropiado con los objetivos del estudio.	100
El diseño se describe suficientemente.	92,3
Población	
La población diana y accesible del estudio se identifica y describe en detalle (criterios de inclusión, exclusión, eliminación).	100
Se explica el muestreo para utilizar (aleatorio probabilístico, no probabilístico, no aleatorio, etc.).	100
Se informa el cálculo del tamaño muestral. Si no fuera posible, se describe el número de casos que se estima incluir en el período que dure la beca.	100
Variables	
El proyecto selecciona las variables adecuadas según los objetivos propuestos y el diseño del estudio.	100
Las variables de estudio se definen operacionalmente.	100
Detalla los métodos de medición de las variables.	91,7
Se definen las variables dependientes e independientes.	100
Se reconocen las variables de confusión y se indica la forma de control.	92,7
Recolección de datos	
Los instrumentos de recolección de datos son adecuados al diseño de estudio.	92,7
Se describe la validez y/o confiabilidad del instrumento.	90
Se describen claramente los pasos (quién, dónde, cuándo, así como también se incluye la planilla de registro) de la recolección de datos.	100
El procedimiento de recolección de datos es adecuado.	100
Análisis de los datos	
Se cita y se explica el plan de análisis de los datos.	100
La elección de los procedimientos estadísticos de análisis es válido para responder a la pregunta de investigación.	100
Los datos se analizan en relación con los objetivos del estudio.	100
Sesgos	
Se consideran los posibles sesgos que pudieran limitar la validez de los resultados obtenidos.	100
Se detalla la forma de controlar los sesgos.	100
Referencias bibliográficas	
La bibliografía seleccionada es de jerarquía respecto al tema y objetivos del estudio.	100
Las referencias están actualizadas y reflejan el estado actual del conocimiento del tema o problema de estudio.	100
Las citas de las referencias son completas (en caso de libro: autor, título, nombre de la revista, volumen y páginas).	91,7

TABLA 1. (Continuación de página anterior)

Aspectos éticos	
El proyecto se ajusta a las normas éticas para la investigación en niños (y evaluación de la relación riesgo/beneficios).	100
Se explicita el proceso que se llevará a cabo para proteger el anonimato y la confidencialidad de los datos.	100
Se adjunta el consentimiento informado (y asentimiento si corresponde).	100
Se describe el procedimiento para obtener el consentimiento informado.	92,3
3. Relevancia científica y aplicabilidad	
Los resultados del estudio aportarán nuevas perspectivas al problema de investigación.	
La investigación se justifica para llenar un vacío de información.	92,9
El problema es importante, actual, se centra en patologías relevantes (por su frecuencia, por la carga que supone al segmento de población afectado o por el impacto sociosanitario).	92,9
El tema se ubica entre los sugeridos por la Sociedad Argentina de Pediatría para esta convocatoria.	84,6
Los resultados del estudio podrían ser aplicables en el ámbito de salud pública o práctica clínica en términos de prevención, diagnóstico, tratamiento o pronóstico del tema en cuestión.	91,6
4. Factibilidad	
El plan para la realización del estudio (distribución de tareas, tiempos para realizar el proyecto) es factible en un año de beca.	100
Posibilidad de enrolar el número estimado de sujetos de investigación en el período de beca.	100
Entorno del trabajo (laboratorio, equipamiento, etc.) adecuado para la concreción del proyecto.	100

suma ponderada de cada una de sus partes. El 91,5 % de los expertos acordó que el proyecto sería rechazado si no cumpliera el 60 % (r: 40-90) del dominio "calidad metodológica" y si no cumpliera con la totalidad de los aspectos éticos evaluados (el 100 % de acuerdo), independientemente del puntaje global.

Se acordó incluir también la evaluación de los antecedentes del postulante a la beca (acuerdo: el 92 %) y los antecedentes del director de beca (acuerdo: el 85 %). La mediana del puntaje otorgado a los antecedentes del becario fue del 5 % y del director de beca, del 7,5 % del puntaje global.

c. Complemento de la grilla:

La totalidad de los expertos acordaron que el instrumento dispondría de un espacio para que el evaluador realizara los comentarios que considerara pertinentes acerca de

aquellos ítems con puntaje desfavorable; y el 92,8 % consensuó que los comentarios serían enviados *a posteriori* a los postulantes para que pudieran mejorar su proyecto. El 84,6 % de los expertos estuvo de acuerdo en complementar el instrumento con un instructivo (glosario) de términos metodológicos para facilitar la tarea del evaluador.

Los aspectos que no lograron acuerdo luego de las rondas de consulta fueron los siguientes: 1) La escala de puntuación de cada uno de los ítems: el 66,6 % de los expertos acordó escala de Likert de 5 puntos, mientras que otros prefirieron escala de Likert de 3 y de 4 puntos. 2) Obtención del puntaje total: el 55,4 % de los expertos prefirió la sumatoria de cada uno de los ítems; otros, promediar los ítems de cada dominio y luego sumar los promedios, y también algunos expertos sugirieron evaluar la calidad metodológica por un

TABLA 2. Criterio de puntuación

	Presentación general (%)	Metodología (%)	Relevancia/aplicabilidad (%)	Factibilidad (%)	CV del becario (%)	CV del director de beca (%)
Media	10,4	37,1	18,8	18,3	7,3	8,1
Mediana	10	37,5	17,5	20	5	7,5
1 ^{er} cuartil	8,8	27,5	10	18,8	5	4,3
3 ^{er} cuartil	10	42,5	21,3	20	10	11,3

% del puntaje final.

CV: *currículum vitae*.

lado y la pertinencia del estudio por otro y luego proceder a la decisión general. 3) Ítem “opinión general del evaluador” (proyecto candidato, o no, a obtener una beca): solo el 76,9 % de los expertos acordaron incluir este ítem; los que se mostraron en desacuerdo argumentaron su decisión basados en la subjetividad del ítem. 4) Tratamiento del ítem “no aplica”: el 63,6 % prefirieron recalcular el puntaje total de ese dominio sin considerar este ítem, mientras otros expertos prefirieron otorgar al ítem el puntaje máximo o el mínimo.

La totalidad de los expertos coincidió en que el instrumento consensuado resultaba fácil de llenar, en que el lenguaje era claro y pertinente, y en que la descripción de cada uno de los ítems facilitaría la tarea del evaluador.

DISCUSIÓN

Luego de tres rondas de consulta, el grupo de expertos consideró válido el contenido del instrumento para evaluar proyectos de investigación que concursaban a beca en la Sociedad. La versión final del instrumento incluyó 47 ítems ponderados y distribuidos de manera conveniente en cuatro dominios.

Las principales diferencias entre el instrumento recientemente consensuado por expertos y el anterior fueron, por un lado, la inclusión de una serie de ítems por evaluar dentro de cada dominio, lo que permite que los evaluadores utilicen los mismos criterios de calidad. Por otro lado, se agregó el dominio “presentación general”.

Si bien no parece razonable denegar un buen proyecto por defectos de forma, parece existir cierta relación inversa entre la presentación deficiente de los proyectos y su calidad científica, probablemente, debido a que el principal limitante en la preparación de un proyecto es el esfuerzo que le dedican los investigadores.⁶

Al igual que ha sido propuesto en otras agencias de evaluación, el 100 % de los expertos acordó incorporar comentarios cualitativos al informe final de aquellos ítems que fueron puntuados en forma desfavorable, lo que servirá de base para justificar la calificación otorgada.¹⁴ Además, se acordó que estos comentarios serían enviados, *a posteriori*, a los investigadores como información sobre los resultados de la evaluación con el fin de mejorar el proyecto.

La evaluación de la factibilidad de un proyecto exige evaluar la capacidad del equipo investigador y las posibilidades de realización del protocolo. Guallar y col., sostienen que la mejor

garantía de que un proyecto va a completarse adecuadamente es la demostración, por parte de los investigadores, de haber completado proyectos similares con anterioridad.⁶ Al respecto, los expertos consensuaron incluir en la evaluación los antecedentes del becario y del director de beca, si bien se acordó que, por ser becas destinadas a pediatras en formación, el puntaje de los antecedentes del becario representaría el 5 % del puntaje total.

Este trabajo aporta una herramienta para facilitar la tarea de los evaluadores, homogeneizando los criterios de evaluación. No pretende ser un elemento rígido de análisis, sino un trabajo que facilite la labor evaluadora, respetando, en todo momento, la opinión individual de los expertos en una determinada área de conocimiento. Asimismo, pretende que quienes investigan conozcan los criterios con los que sus proyectos serán evaluados, lo que contribuye a impulsar una mejora en su calidad.

Una de las debilidades del presente trabajo es que los expertos elegidos pertenecen a la misma sociedad científica y, por lo tanto, este instrumento debería ser validado para su uso en otras instituciones. Sin embargo, la fortaleza radica en que está pensado para ser utilizado dentro de la Sociedad con las características propias de los proyectos que se presentan en cada convocatoria.

Por último, es importante indicar que este instrumento es dinámico y su contenido deberá ser revisado cuando se considere oportuno según la evolución de las prácticas en investigación, publicación y difusión de los avances científicos. En una segunda etapa, se analizará la confiabilidad, la utilidad y el grado de aceptación del instrumento.

CONCLUSIONES

Se validó la forma y el contenido, mediante consenso de expertos, del instrumento de evaluación de proyectos de investigación que concursan a becas de investigación en la Sociedad Argentina de Pediatría y se lograron criterios objetivos de evaluación. ■

REFERENCIAS

1. Sociedad Argentina de Pediatría. Reglamento de Becas. [Consulta: 4 de enero de 2019]. Disponible en: www.sap.org.ar/docs/profesionales/becaspremios/REGLAMENTO_BECAS_2015.pdf.
2. Albornoz M. Evaluación en ciencia y tecnología. *Revista Perspectivas Metodológicas*. 2003; 3(3):585.
3. Alvez de Lima A, Barredo C, Baratta S, Castillo Costa Y, et al. Validity, reliability, feasibility and satisfaction of the

- Mini-Clinical Evaluation Exercise (Mini-CEX) for cardiology residency training. *Med Teach*. 2007; 29(8):785-90.
4. Bordage G, Brailovsky C, Carretier H, Page G. Content validation of key features on a national examination of clinical decision-making skills. *Acad Med*. 1995;70(4):276-81.
 5. Chan AW, Tetzlaff JM, Altman G, Laupacis A, et al. Declaración SPIRIT 2013: definición de los elementos estándares del protocolo de un ensayo clínico. *Rev Panam Salud Pública*. 2015; 38(6):506-14.
 6. Guallar E, Conde J, De la Cal MA, Martín-Moreno JM. Guía para la evaluación de proyectos de investigación en ciencia de la salud. *Med Clin (Barc)*. 1997; 108:460-71.
 7. Rodríguez Puyol D, Arribas Gómez I, Corbí López A, Lamas S, et al. Evaluación de proyectos de investigación en ciencias de la salud. El punto de vista de la Agencia Nacional de Evaluación y Prospectiva. Madrid: Ministerio de Ciencia, Innovación y Universidades; 2010. [Consulta: 4 de enero de 2019]. Disponible en: http://www.idi.mineco.gob.es/stfls/MICINN/Investigacion/FICHEROS/Cvn_Anep/criterios_de_evaluacion_en_cc_de_la_salud.pdf.
 8. Rodríguez del Águila M, Pérez Vicente S, Sordo del Castillo L, Fernández Sierra M. Cómo elaborar un protocolo de investigación en salud. *Med Clin (Barc)*. 2007; 129(8):299-302.
 9. Bobenrieth-Astete MA. Lectura crítica de artículos originales en salud. *Med Fam Andal*. 2001; 2:81-90.
 10. Muñoz J, Fonseca-Pedrero E. Construcción de instrumentos de medida para la evaluación universitaria. *Revista de Investigación en Educación*. 2008; 5:13-25.
 11. Crozier F, Teixeira P, Van de Velde P, Zarina I. Evaluación por parte de la agencia ENQA: Agencia de calidad y prospectiva universitaria de Aragón (ACPUA). Aragón: ENQA; 2016. [Consulta: 4 de enero de 2019]. Disponible en: http://www.aragon.es/estaticos/GobiernoAragon/ACPUA/Documentos/Areas_Intern/Ev_ENQA_ACPUA.pdf.
 12. Subcomisión de Investigación. Guía para elaborar un proyecto de investigación. *Arch Argent Pediatr*. 2011; 109(4):371-6.
 13. Linstone HA, Turoff M (eds.). *The Delphi Method, Techniques and Applications*. Boston: Addison-Wesley Educational Publishers Inc; 1975.
 14. Fund For Scientific Research. Evaluation Guide Rules of procedures for ex-ante evaluation, selection and granting. 2017. [Consulta: 25 de enero de 2019]. Disponible en http://www.fnr.be/docs/Reglement-et-documents/FRS-FNRS_Guide_Evaluation_EN.pdf.

Instrument to assess research projects that apply for a fellowship by the *Sociedad Argentina de Pediatría*: Validation using the Delphi method

Silvia Caino, M.D.^a, Paula Domínguez, M.D.^b, Verónica Aguerre, M.D.^c and Vanesa Castellano, M.D.^d

ABSTRACT

The objective of this study was to validate the format and contents of an instrument to assess research projects that apply for a fellowship by the *Sociedad Argentina de Pediatría* using an expert consultation technique, such as the Delphi method.

Material and methods. A coordinating group selected a panel of research experts who were members of the *Sociedad Argentina de Pediatría*, designed, and analyzed each of the rounds of consultations. Semistructured questionnaires were sent by personalized e-mail. Agreement among experts $\geq 80\%$ was established as the criterion for consensus. At each round of consultation, non-consensual aspects were reformulated and new aspects suggested by experts were included. A measure of stability to conclude the consultation was determined when more than 70% of experts sustained their opinion in successive rounds.

Results. Thirteen research experts participated in the process. After 3 rounds, the consultation process was concluded. The consensual instrument contains 47 items. In relation to the total score, 10% corresponds to the general presentation; 40%, to methodological quality; 20%, to relevance and applicability; 20%, to feasibility; and 10%, to the fellow's and director's background.

Conclusions. The format and contents of the instrument to assess research projects that apply for a fellowship by the *Sociedad Argentina de Pediatría* were validated based on expert consensus and objective assessment criteria were established.

Keywords: Delphi method, clinical research protocol, educational assessment.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2019.eng.e333>

To cite: Caino S, Domínguez P, Aguerre V, Castellano V. Instrument to assess research projects that apply for a fellowship by the *Sociedad Argentina de Pediatría*: Validation using the Delphi method. *Arch Argent Pediatr* 2019;117(4):e333-e339.

- a. Department of Growth and Development, Hospital de Pediatría Garrahan.
- b. Teaching and Research Committee, Hospital General de Niños Pedro de Elizalde.
- c. Department of Pulmonology, Hospital de Pediatría Garrahan.
- d. Department of Epidemiology, Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez.

E-mail address:
scaino@garrahan.gov.ar

Funding:
None.

Conflict of interest:
None.

Received: 10-23-2018
Accepted: 1-2-2019

INTRODUCTION

The *Sociedad Argentina de Pediatría* is an organization devoted to infant and child health that provides support for research training to young physicians from Argentina through 7 or 8 research fellowships granted each year. The purpose is to improve population health and develop regional capacity to refine research quality.

Approximately 15-20 projects are submitted each year. As established in the fellowship rules, the jury is made up of assessors from different areas of the *Sociedad Argentina de Pediatría* who are coordinated by the Subcommittee for Scholarships and Awards.¹

In recent years, the Subcommittee has worked on adapting the assessment instrument to establish objective selection criteria. In this regard, Albornoz et al.,² have pointed out that, sometimes, the lack of objective criteria to assess projects results in assessment inconsistency.

Other authors have observed that, from a measurement perspective, assessment instruments must be objective, clear, understandable for the parties, preferably quantitative, reliable, and valid.^{3,4}

In this regard, several guidelines for the critical assessment of original biomedical articles have been described, with variations in the range of items included (20 to 169).^{5,6} However, this is not the case of project assessment for which criteria are not clearly defined. Although most authors have proposed

Collaborators: Enrique Abeyá Gilardon, M.D., José Ceriani Cernadas, M.D., Graciela Demirdjian, M.D., Pablo Durán, M.D., Ramón Exeni, M.D., Fernando Ferrero, M.D., Carlos Figueroa Turienzo, M.D., Facundo García Bournissen, M.D., Ángela Gentile, M.D., Norberto Giglio, M.D., Carlos Grandi, M.D., Horacio Lejarraga, M.D. and Laura Moreno, M.D.

to assess four protocol aspects (topic relevance, applicability, feasibility, and methodological quality), until now there is no instrument available that has been validated in our setting.⁷⁻⁹

The objective of this study was to validate the format and contents of an instrument to assess research projects that apply for a fellowship by the *Sociedad Argentina de Pediatría* using an expert consultation technique, such as the Delphi method.

MATERIAL AND METHODS

Preliminary phase

First of all, in accordance with the Delphi method, 2 groups were established: coordinating group and expert group.

The coordinating group (SC, PD, VA, VC) was in charge of selecting and inviting experts, adapting the pre-existent assessment instrument, analyzing each round, and supervising the consultation process.

Seventeen experts were invited to participate in the study. An expert was defined as the person in charge of conducting a research, an investigator or a research participant for a renowned national institution, an indexed journal reviewer, and/or a person who had published at least 10 articles in his/her field of work, who was a member of the *Sociedad Argentina de Pediatría*, and who agreed to participate in the process.

The coordinating group adapted the project assessment instrument, which had been used previously, in accordance with the recommendations by J. Muñiz and E. Fonseca Pedrero (2008).¹⁰ To define the construct or aspect to be measured, the current rules of the *Sociedad Argentina de Pediatría* were reviewed and a bibliographic search in Pubmed and Lilacs was done using the following key words: research protocol, research project, expert assessment, peer review.¹¹ Fifty items distributed in the following domains were included: relevance/interest, applicability, feasibility, methodological quality, and overall project presentation.^{8,12} A numeric rating scale was proposed arbitrarily. It corresponded to a 5-point Likert scale, where 1 meant non-compliance and 5, full compliance with the item.

Lastly, the first version of the questionnaire was developed (project assessment grid or instrument) and the consultation process was carried out.

Consultation phase

The instrument's format and contents were validated using the Delphi method, which was the objective of this study. The Delphi method is defined as a method for structuring a group communication process in allowing a group of individuals to deal with a complex problem. The purpose of this technique is to gain consensus or agreement among specialists about the problem proposed instead of letting a single professional make the decision.¹³

The following aspects were subjected to consensus: a) instrument domains and items, b) rating criteria, and c) grid complements.

The consultation process consisted in a series of questionnaire rounds sent by personalized e-mail to each expert between March and September 2017. The initial round consisted in a series of 55 questions with a 5-point Likert scale (from "strongly disagree" to "strongly agree"), and 3 open-ended questions.

The subsequent rounds consisted in reformulating aspects for which no consensus had been reached based on the experts' claims, introducing new aspects for consensus suggested in the previous round, and asking again experts who had not agreed, together with their claims.

Agreement among experts $\geq 80\%$ was established as the criterion for consensus. To conclude the consultation process, when $> 70\%$ of experts did not change their answers from the previous round, it was considered a measure of stability.

Finally, the list of consensual aspects was reviewed by each expert. Following this process, the final instrument was developed.

The project was approved by the Steering Committee of the *Sociedad Argentina de Pediatría*.

RESULTS

A total of 14 out of 17 experts agreed to participate; 13 were from the Metropolitan Area and 1, from Córdoba. One of them was left out because he only answered the questionnaire from the first round. The median length of research experience was 30 years (r: 19-39). After 3 rounds, the consultation process shown in *Figure 1* was ended.

a. Instrument domains and items

Forty-seven items were agreed for inclusion in the assessment instrument; of these, 8 corresponded to the manuscript presentation; 32, to the methodological quality; 4, to scientific relevance and applicability; and 3, to feasibility.

Table 1 describes each item and the level of consensus. During the first round, 87 % of proposed items reached consensus. The most controversial domains were those relative to relevance and applicability.

b. Rating criteria

The relative importance of the four domains was quantified, as described in Table 2, so that the final assessment of a research project would be the result of adding each of its parts. A total of 91.5 % of experts agreed that the project would

be rejected if it did not meet 60 % (r: 40-90) of the *methodological quality* domain and if it did not comply with all ethical aspects under assessment (100 % of agreement), regardless of the overall score.

Also, it was agreed to include the assessment of the applicant's and the fellowship director's background (92 % and 85 % of agreement, respectively). The median score assigned to the applicant's background was 5 %, and to the fellowship director's background, 7.5 % of the total score.

FIGURE 1. Summary, process, consultation

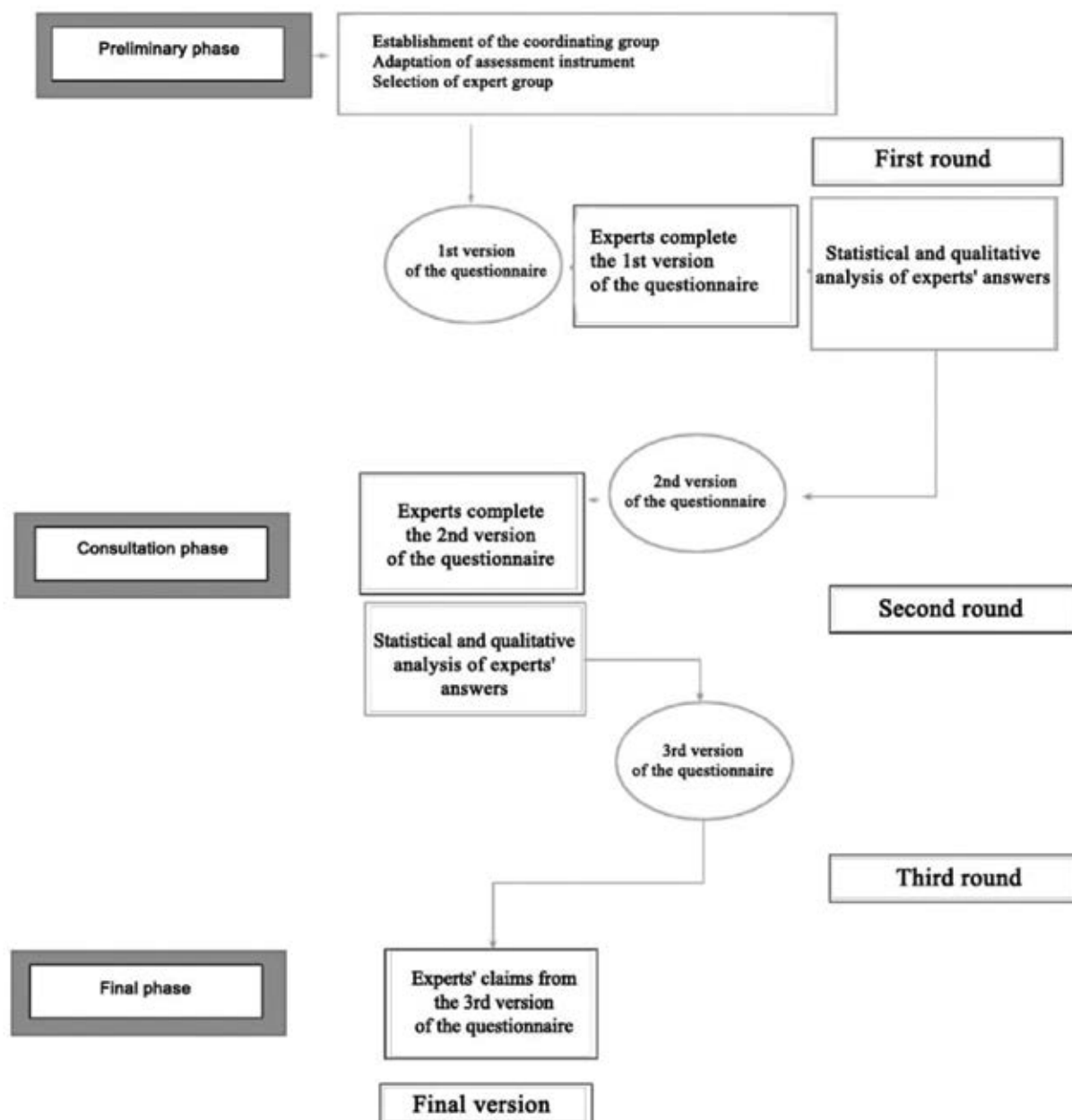


TABLE 1. Instrument to assess research projects. Items and domains agreed among experts

Items and domains to be assessed	% of agreement
1. Overall presentation	
The pre-established format is observed: A4 paper size, Arial 10 font, maximum of 10 pages (excluding annexes, tables, figures, and bibliography).	100
Language is adequate and writing is clear and accurate.	100
Title	
Study contents are clearly indicated (research problem and main outcome measures).	100
Abstract	
It allows to identify the study's basic contents.	100
It is clear and easily understood.	92.3
Objectives and hypotheses are included.	92.3
The methodological design is clearly described.	100
It is brief (maximum of 250 words).	84.6
2. Methodological quality	
Introduction	
The research problem is clearly identified and defined.	100
The reason for selecting the research problem is explicitly stated (no previous studies in our setting, new information will be obtained, other outcome measures will be analyzed, etc.).	100
The project includes an already existing theoretical framework and/or proposes its own theoretical framework according to the research problem.	92.8
The hypotheses describe, in a clear, accurate and brief manner, a relation (or difference) between two or more study outcome measures.	92.3
Objectives	
The objectives are adequate to the research question.	92.3
The objectives are observable, specific, measurable, and feasible.	92.3
Study design	
The design is in accordance with the study objectives.	100
The design is adequately described.	92.3
Population	
The study target and accessible populations are identified and described in detail (inclusion, exclusion, and elimination criteria).	100
Sampling is explained (random probability, non-probability, non-random, etc.).	100
The sample size calculation is reported. If not possible, the number of cases estimated for inclusion in the fellowship period is described.	100
Outcome measures	
The project outcome measures are selected according to the proposed study objectives and design.	100
The study outcome measures are defined operationally.	100
The methods to analyze outcome measures are detailed.	91.7
Dependent and independent outcome measures are defined.	100
Confounding outcome measures are acknowledged, and their control is indicated.	92.7
Data collection	
Data collection instruments are adequate to the study design.	92.7
The instrument's validity and/or reliability are described.	90
Data collection steps (who, where, when, as well as registration forms) are clearly described.	100
The data collection procedure is adequate.	100
Data analysis	
The data analysis plan is described and explained.	100
The selection of statistical analysis procedures is valid to answer the research question.	100
Data are analyzed in relation to study objectives.	100
Biases	
Potential biases that may limit the validity of results are taken into account.	100
Bias control measures are detailed.	100
Bibliographical references	
The bibliography is significant to the study topic and objectives.	100
References are updated and reflect the current state of knowledge on the study topic or problem.	100
Bibliographic quotes are complete (according to the format of <i>Archivos Argentinos de Pediatría</i>).	91.7

Ethical aspects

The project follows the ethical guidelines for research in children (and for the assessment of the risk/benefit ratio).	100
The process to protect anonymity and data confidentiality is explicitly stated.	100
The informed consent (and assent, if applicable) is attached.	100
The informed consent procedure is described.	92.3

3. Scientific relevance and applicability

The study results will provide new points of view regarding the research problem.	
The research is justified to fulfill an information gap.	92.9
The problem is important, current, focused on relevant pathologies (due to their frequency, the burden caused on the affected population or their social and health impact).	92.9
The topic corresponds to one suggested by the <i>Sociedad Argentina de Pediatría</i> in relation to the fellowship announcement.	84.6
The study results may be applied in the public health setting or in clinical practice in terms of prevention, diagnosis, treatment or prognosis of the topic of interest.	91.6

4. Feasibility

The study conduct plan (task distribution, time for the project) is feasible during the year of the fellowship.	100
The estimated number of research subjects can be enrolled during the fellowship period.	100
The work setting (laboratory, equipment, etc.) is adequate to conduct the project.	100

TABLE 2. Rating criteria

	Overall presentation (%)	Methodology (%)	Relevance/ applicability (%)	Feasibility (%)	Fellow's résumé (%)	Fellowship director's résumé (%)
Mean	10.4	37.1	18.8	18.3	7.3	8.1
Median	10	37.5	17.5	20	5	7.5
1st quartile	8.8	27.5	10	18.8	5	4.3
3rd quartile	10	42.5	21.3	20	10	11.3

% of final score.

c. Grid complements:

All experts agreed that the instrument should include a field for the assessor to make comments deemed relevant about the items with an unfavorable score; 92.8 % agreed that comments should be subsequently submitted to the applicants for project improvement. Also, 84.6 % of experts agreed that the instrument should include supplementary instructions (glossary) with methodology-related terms to facilitate the assessor's task.

The following aspects did not reach consensus after consultation rounds: 1) Rating scale for each item: 66.6 % of experts agreed on the 5-point Likert scale, whereas others preferred a 3- and 4-point Likert scale. 2) Total score: 55.4 % of experts preferred to sum each item; others, to obtain an average of each domain and then sum such averages; while some experts suggested assessing methodological quality on the one side and relevance on the other, and then making an overall decision. 3) Item *general opinion of the assessor* (the project is a candidate or not for a fellowship): only 76.9 % of experts agreed to

include this item; those who disagreed stated that their decision was based on item subjectivity.

4) Processing of the *not applicable* item: 63.6 % of experts preferred to recalculate the total domain score leaving out this item, whereas others preferred to assign the highest or lowest score to this item.

All experts agreed that the consensual instrument could be easily completed, was written in a clear and relevant language, and that a description of each item would facilitate the assessor's task.

DISCUSSION

After 3 rounds of consultations, the expert group considered that the instrument's contents were valid to assess research projects that applied for a fellowship by the *Sociedad Argentina de Pediatría*. The instrument's final version included 47 items conveniently analyzed and distributed into 4 domains.

The main differences between the recently agreed instrument, accepted by experts, and the previous one were, on the one side, the inclusion

of a series of items to be assessed within each domain, which allows assessors to use the same quality criteria. On the other side, the *overall presentation* domain was included.

Although it does not seem reasonable to reject a good project based on format inadequacy, there appears to be a certain reverse relation between a deficient presentation and scientific quality, probably because the main limitation in a project preparation is related to the efforts made by investigators.⁶

As proposed by other assessment agencies, 100 % of experts agreed to include qualitative comments in the final report regarding items with a low score, which would serve as the basis to justify the rating given to the project.¹⁴ In addition, it was agreed that such comments would be subsequently submitted to researchers to inform them of the assessment results in order to improve the project.

The feasibility assessment of a project requires evaluating the research team capabilities and the possibility of conducting the protocol. Guallar et al., state that the best way to guarantee that a project will be adequately completed is researchers' demonstration that they have completed similar projects before.⁶ In this regard, experts agreed to include the assessment of the applicant's and the fellowship director's background. However, since these fellows are aimed at pediatric medical residents, it was agreed that the score corresponding to the fellow's background would account for 5 % of the total score.

This study proposes an instrument to facilitate assessors' task by making assessment criteria homogeneous. It does not pretend to be a rigid analysis element but to facilitate the work of assessors, respecting, at all times, the experts' individual opinions in a specific area of knowledge. Likewise, it aims at having researchers know the criteria used to assess their projects, which will help to encourage an improvement in quality.

One of the weaknesses of this study is that the selected experts are all members of the same scientific society and, therefore, this instrument should be validated for its use in other institutions. However, its strength lies in the fact that it was developed for its use within the *Sociedad Argentina de Pediatría* based on the characteristics typical of the projects submitted for each fellowship announcement.

Lastly, it is worth noting that this is a dynamic

instrument, and its contents should be revised whenever it is considered timely in accordance with the advances in scientific research, publication, and dissemination practices. The instrument's reliability, usefulness, and level of acceptance will be analyzed in a second phase.

CONCLUSIONS

The format and contents of the instrument to assess research projects that apply for a fellowship by the *Sociedad Argentina de Pediatría* were validated based on expert consensus and objective assessment criteria were established. ■

REFERENCES

1. Sociedad Argentina de Pediatría. Reglamento de Becas. [Accessed on: January 4th, 2019]. Available at: www.sap.org.ar/docs/profesionales/becaspremios/REGLAMENTO_BECAS_2015.pdf.
2. Albornoz M. Evaluación en ciencia y tecnología. *Revista Perspectivas Metodológicas*. 2003; 3(3):585.
3. Alvez de Lima A, Barredo C, Baratta S, Castillo Costa Y, et al. Validity, reliability, feasibility and satisfaction of the Mini-Clinical Evaluation Exercise (Mini-CEX) for cardiology residency training. *Medi Teach*. 2007; 29(8):785-90.
4. Bordage G, Brailovsky C, Carretier H, Page G. Content validation of key features on a national examination of clinical decision-making skills. *Acad Med*. 1995; 70(4):276-81.
5. Chan AW, Tetzlaff JM, Altman G, Laupacis A, et al. Declaración SPIRIT 2013: definición de los elementos estándares del protocolo de un ensayo clínico. *RevPanam Salud Pública*. 2015; 38(6):506-14.
6. Guallar E, Conde J, De la Cal MA, Martín-Moreno JM. Guía para la evaluación de proyectos de investigación en ciencia de la salud. *Med Clin (Barc)*. 1997; 108:460-71.
7. Rodríguez Puyol D, Arribas Gómez I, Corbí López A, Lamas S, et al. Evaluación de proyectos de investigación en ciencias de la salud. El punto de vista de la Agencia Nacional de Evaluación y Prospectiva. Madrid: Ministerio de Ciencia, Innovación y Universidades; 2010. [Accessed on: January 4th, 2019]. Available at: http://www.idi.mineco.gob.es/stfls/MICINN/Investigacion/FICHEROS/Cvn_Anep/criterios_de_evaluacion_en_cc_de_la_salud.pdf.
8. Rodríguez del Águila M, Pérez Vicente S, Sordo del Castillo L, Fernández Sierra M. Cómo elaborar un protocolo de investigación en salud. *Med Clin (Barc)*. 2007; 129(8):299-302.
9. Bobenrieth-Astete MA. Lectura crítica de artículos originales en salud. *Med Fam Andal*. 2001; 2:81-90.
10. Muñoz J, Fonseca-Pedrero E. Construcción de instrumentos de medida para la evaluación universitaria. *Revista de Investigación en Educación*. 2008; 5:13-25.
11. Crozier F, Teixeira P, Van de Velde P, Zarina I. Evaluación por parte de la agencia ENQA: Agencia de calidad y prospectiva universitaria de Aragón (ACPUA). Aragón: ENQA; 2016. [Accessed on: January 4th, 2019]. Available at: http://www.aragon.es/estaticos/GobiernoAragon/A_CPUA_A_Documentos/A_reas_Intern/v_E_NQA_A_CPUA.pdf.
12. Subcomisión de Investigación. Guía para elaborar un

- proyecto de investigación. *Arch Argent Pediatr.* 2011; 109(4):371-6.
13. Linstone HA, Turoff M (eds.). *The Delphi Method, Techniques and Applications.* Boston: Addison-Wesley Educational Publishers Inc; 1975.
 14. Fund For Scientific Research. Evaluation Guide Rules of procedures for ex-ante evaluation, selection and granting. 2017. [Accessed on: January 25th, 2019]. Available at: http://www.fnr.be/docs/Reglement-et-documents/FRS-FNRS_Guide_Evaluation_EN.pdf.

Validez y confiabilidad de la escala de Tal modificada en niños chilenos. Estudio multicéntrico

Validity and reliability of the modified Tal score in Chilean children. A multicenter study

Klga. Soledad Luarte-Martínez,^{a-d} Klgo. Iván Rodríguez-Núñez,^{b-d} y Enfermera Universitaria, Magíster en Salud MSc. Paula Astudillo^c

RESUMEN

Introducción: En pediatría, evaluar la gravedad de la obstrucción bronquial es determinante; por esto, se han creado escalas de puntuación clínica, como la escala de Tal modificada.

El objetivo fue determinar su validez y confiabilidad en niños atendidos en unidades de emergencia de Concepción, Chile.

Población y métodos: Estudio de cohorte prospectivo. Se incluyeron niños < 36 meses con diagnóstico de bronquitis y/o bronquiolitis durante meses de invierno y primavera de 2015. La validez de criterio concurrente se determinó mediante la correlación entre el puntaje de la escala y la saturación de oxígeno, como estándar de referencia. La validez predictiva se evaluó mediante la asociación entre el puntaje de la escala y la probabilidad de nueva atención en la Unidad de Emergencia dentro de 7 días. Se calculó el área bajo la curva mediante curva ROC. La confiabilidad entre kinesiólogos y médicos se determinó mediante el coeficiente de correlación intraclase (CCI). Un valor de $p < 0,05$ se consideró estadísticamente significativo.

Resultados: Se evaluaron 102 niños; se observó correlación débil entre la puntuación de la escala y la saturación de oxígeno en kinesiólogos ($Rho = -0,41$). Existió asociación entre la puntuación y la probabilidad de nueva atención en centros de emergencia. El área bajo la curva medida por ambos profesionales fue $> 0,80$. La confiabilidad interobservador entre médicos y kinesiólogos presentó correlación débil ($CCI = 0,17$).

Conclusiones: La escala de Tal modificada presenta una adecuada validez predictiva, pero pobre validez al correlacionarla con la saturación de oxígeno y una débil confiabilidad interobservador.

Palabras clave: validez, confiabilidad, escalas, obstrucción bronquial.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2019.e340>

Texto completo en inglés:

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2019.eng.e340>

- a. Departamento de Kinesiología, Facultad de Medicina, Universidad de Concepción, Concepción.
- b. Escuela de Kinesiología, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad San Sebastián, Concepción.
- c. Departamento de Cirugía, Traumatología y Anestesiología, Universidad de La Frontera.
- d. Grupo de Investigación en Salud Cardiovascular y Respiratoria (IDEAS-CVR), Concepción, Chile.

Correspondencia:
Klga. Soledad Luarte-Martínez:
soledadluarte@udec.cl

Financiamiento:
Vicerrectoría de Investigación y Desarrollo (VRID) de la Universidad de Concepción debido a la adjudicación del Proyecto VRID N.º 215.082.050IN.

Conflicto de intereses:
Ninguno que declarar.

Recibido: 25-7-2018
Aceptado: 21-1-2019

INTRODUCCIÓN

La medición en salud cumple un rol fundamental en la toma de decisiones clínicas.¹ Por eso, se han diseñado escalas de medición que permiten facilitar el proceso.² La calidad de los instrumentos debe ser evaluada a través de sus propiedades psicométricas, considerando entre estas su validez y confiabilidad.³ Esto permitirá un adecuado proceso de toma de decisiones clínicas, optimizar recursos sanitarios y lograr un impacto significativo en la eficiencia de la atención en salud.³

Las enfermedades respiratorias imponen una inmensa carga sanitaria a nivel mundial.⁴ Desde el punto de vista epidemiológico, una de las enfermedades de mayor incidencia y con la más alta demanda a los servicios de atención primaria en la época invernal son las infecciones respiratorias agudas (IRA).⁵ En Chile, los cuadros bronquiales obstructivos son las IRA de mayor frecuencia; entre ellas, se incluye la bronquiolitis y la bronquitis aguda.⁴ Ambas patologías son frecuentes y demandan una alta inversión sanitaria.^{6,7}

La bronquiolitis es el trastorno respiratorio más común en los niños menores de dos años.⁸ Es conocida como el primer cuadro agudo de sibilancias que afecta a un niño previamente sano.⁷⁻⁹ Por su parte, la bronquitis obstructiva aguda se caracteriza por obstrucción bronquial aguda con sibilancias y, en ocasiones, con crépitos y roncus que afectan, preferentemente, a los menores de 3 años.⁷ Para determinar la gravedad de la obstrucción bronquial en estas patologías, se han desarrollado

Cómo citar: Luarte-Martínez S, Rodríguez-Núñez I, Astudillo P. Validez y confiabilidad de la escala de Tal modificada en niños chilenos. Estudio multicéntrico. *Arch Argent Pediatr* 2019;117(4):e340-e346.

diversas escalas de puntuación clínica.¹⁰⁻¹³ En Chile, la escala recomendada por el Ministerio de Salud es la escala de Tal modificada, la cual proviene del instrumento desarrollado originalmente por Bierman y Pierson¹⁴ en la década de los setenta. Posteriormente, en la versión desarrollada por Tal et al.,¹⁵ fue reemplazada la relación inspiración-espирación por cianosis y se denominó escala de Tal y, en la versión modificada por Girardi et al.,¹⁶ a finales de los noventa, fue categorizado el ítem frecuencia respiratoria en dos grupos etarios, menores y mayores de 6 meses, y se conoció, así, como escala de Tal modificada.

La estructura metodológica del instrumento considera 4 ítems: frecuencia respiratoria, retracciones, uso de musculatura accesoria y sibilancias. A pesar de la existencia de antecedentes en cuanto a la validación de esta escala, solo se han establecido evaluaciones parciales de sus propiedades psicométricas.^{11,17,18} Por esto, es necesario complementar sus evaluaciones en la población chilena actual.

El objetivo de esta investigación fue determinar la validez y la confiabilidad de la escala de Tal modificada en los niños con obstrucción bronquial aguda que consultaron en servicios de urgencia de la ciudad de Concepción, Chile.

POBLACIÓN Y MÉTODOS

Estudio de cohorte prospectivo. Mediante muestreo no probabilístico de casos consecutivos, fueron seleccionados pacientes que habían consultado en la Unidad de Emergencia del Centro de Salud Víctor Manuel Fernández, centro de atención primaria ubicado en la ciudad de Concepción. Además, se seleccionaron pacientes que habían consultado en la Unidad de Emergencia del Hospital Guillermo Grant de la misma ciudad. El estudio fue realizado entre los meses de agosto y noviembre de 2015. Cabe mencionar que ambos centros se encontraban dentro del perímetro urbano de la ciudad, por lo que prestaban sus servicios solo a la población que habitaba dicha zona.

Como criterio de inclusión fueron considerados los niños menores de 36 meses con diagnóstico de bronquitis, definida como cuadro respiratorio que presentaba obstrucción bronquial y/o bronquiolitis aguda, es decir, el primer episodio de obstrucción bronquial. Se excluyeron los niños con patología pulmonar crónica (enfermedades pulmonares de larga data,

como asma o fibrosis quística), los niños con enfermedad cardiovascular (como cardiopatías) o con patología neuromuscular preexistente.

Para el cálculo del tamaño muestral, fue considerado un coeficiente de correlación de 0,4, un riesgo de error alfa del 5 % y un riesgo de error beta del 20 %. Así, la cantidad mínima de individuos fue de 46 niños. No obstante, para aumentar la potencia estadística de los resultados por encima del 99 %, se incluyó un mayor número de pacientes.

Consideraciones éticas: El estudio fue aprobado por el Comité Ético Científico del Servicio de Salud de Concepción (Código CEC: 15-07-40) en agosto de 2015; además, los padres de los niños firmaron un consentimiento informado.

Variables: Fueron registradas características generales de cada niño (sexo, edad, peso, estatura, escolaridad materna, lugar de residencia, tipo de vivienda, si asistía a un centro educativo) y el porcentaje de saturación de oxígeno (SatO₂) mediante un oxímetro de pulso (Prince-100L).

La gravedad de la obstrucción bronquial fue determinada mediante el cálculo del puntaje obtenido tras aplicar la escala sumando sus cuatro ítems.

Procedimientos: Una vez ingresados los niños, se midió la SatO₂. Esta variable fue considerada el estándar de referencia con la cual se relacionó el puntaje del instrumento, lo que determinó la validez de criterio concurrente.

Luego, la escala fue aplicada en dos ocasiones, por un médico y un kinesiólogo, por cada uno de los centros, de forma independiente, sin conocer un evaluador la puntuación del otro, con intervalo de tiempo inferior a 5 minutos entre cada medición para, así, determinar la confiabilidad interobservador. Los profesionales participantes tenían, al menos, dos años de experiencia clínica y no tenían vinculación al estudio.

Posteriormente, los niños fueron seguidos mediante llamadas telefónicas para conocer la necesidad de una nueva atención en Emergencia durante los 7 días posteriores, para evaluar la validez predictiva de la escala, es decir, la capacidad del instrumento de predecir un determinado resultado.

Análisis estadístico: En el software MedCalc Statistical versión 16.2.0, se evaluó la distribución de normalidad mediante la prueba de Kolmogórov-Smirnov, en la que fue verificada la ausencia de distribución normal en la mayoría de las variables. Posteriormente, se realizó una estadística descriptiva mediante el cálculo de

mediana, máximo y mínimo.

Se utilizó el test de Wilcoxon para verificar las diferencias de las variables de la escala entre la primera y la segunda evaluación.

La validez de criterio concurrente fue evaluada mediante el cálculo del coeficiente de correlación de Spearman (Rho) entre el puntaje de la escala y la SatO₂, enfoque metodológico utilizado en otras investigaciones destinadas a explorar la validez de estos instrumentos.^{11,12,17,18} Dado que médicos y kinesiólogos evaluaron a los niños seleccionados, se consideraron las puntuaciones obtenidas por ambas disciplinas. Se usó un punto de corte común para la evaluación de correlación: > 0,90 (excelente), 0,75-0,90 (bueno), 0,60-0,75 (moderado) y < 0,60 (bajo).¹⁹

La validez predictiva se evaluó mediante el análisis de regresión logística y el cálculo de *odds ratio* (OR). En el modelo de regresión, el valor del puntaje de la escala se consideró como variable independiente y la probabilidad de una nueva atención en Emergencia en 7 días próximos, como variable dependiente. Además, se construyó una curva *Receiver Operating Characteristic* (ROC) para discriminar la capacidad de la escala para determinar la probabilidad de nueva atención. El área bajo la curva (*area under the curve*; AUC, por sus siglas en inglés) se expresó en valor absoluto y el 95 % de intervalo de confianza (IC 95 %); a su vez, se reportó el valor de la escala que mostró el mejor valor de sensibilidad y especificidad (índice de Youden [J]). El valor del AUC calculado a partir de la aplicación por kinesiólogos y médicos fue comparado mediante el test no paramétrico de DeLong.²⁰

La confiabilidad interobservador entre el puntaje de la escala obtenido por médicos y kinesiólogos se determinó mediante el cálculo

del coeficiente de correlación intraclase (CCI). Adicionalmente, se calcularon la discordancia media y los límites de discordancia entre los profesionales, mediante el método de Bland-Altman.²¹

Los índices de validez y confiabilidad se expresaron en valor absoluto e IC 95 %. Un valor de $p < 0,05$ fue considerado significativo.

RESULTADOS

Al estudio ingresaron 102 niños. En la *Tabla 1*, se muestran las características biodemográficas.

En relación con la gravedad de la obstrucción bronquial, no existió diferencia estadísticamente significativa en los puntajes de los ítems entre los evaluadores, así como en el puntaje total de la escala (*Tabla 2*).

Validez de criterio concurrente: Considerando la totalidad de las mediciones, se observó débil correlación entre la escala y la SatO₂. No obstante, cuando la escala fue aplicada por kinesiólogos, se notó mayor correlación con el estándar de referencia, comparado a los médicos (*Tabla 3*). Adicionalmente, hubo débil correlación entre los ítems de la escala y la SatO₂, que fue solo estadísticamente significativa en retracciones y frecuencia respiratoria (*Tabla 4*).

Validez predictiva: Se logró el seguimiento del total de los niños; de estos, 4 (el 3,9 %) reportaron requerir nueva atención dentro de los 7 días posteriores; se observó menor SatO₂ (el 94,5 % [93-99] versus el 97,0 % [93-99]); $p = 0,0215$) y un puntaje de la escala más alto medido por kinesiólogos (5,0 [3-7] versus 2,0 [0-9]; $p = 0,0261$) y médicos (5,5 [3-7] versus 2,0 [0-7]; $p = 0,012$), comparado a los que no requirieron nueva atención. El análisis de regresión logística reveló la existencia de una asociación entre la puntuación de la escala y el riesgo de requerir nueva atención en ambos profesionales (*Tabla 3*).

TABLA 1. Características generales de la muestra de estudio

VARIABLES	RESULTADOS
Número de pacientes	102
Edad (meses)	10 (1-35)
Peso (kg)	9 (4-22)
Estatura (cm)	71 (120-49)
Saturación (%)	97 (92-99)
Asiste a un centro educativo (n)	34 (33,3 %)
Escolaridad materna básica (n)	15 (14,7 %)
Escolaridad materna básica media (n)	61 (59,8 %)
Escolaridad materna superior (n)	26 (25,5 %)

Los resultados de las variables cuantitativas se expresan en mediana y rango (paréntesis); los resultados de las variables cualitativas se expresan en valor absoluto y porcentaje.

TABLA 2. Resultado por ítem y puntaje total de la escala de Tal modificada aplicada por kinesiólogos y médicos

VARIABLES	KINESIÓLOGOS (n= 102)	MÉDICOS (n= 102)	VALOR DE p
FR < 6 meses	1 (0-3)	1 (0-3)	0,1039
FR ≥ 6 meses	1 (0-3)	1 (0-3)	0,8076
Sibilancias	1 (0-3)	1 (0-3)	0,5230
Cianosis	0 (0-1)	0 (0-0)	0,1583
Retracciones	1 (0-3)	1 (0-3)	0,5134
Puntaje total	2 (0-9)	2 (0-8)	0,3333

Los resultados se expresan en mediana y rango.
FR: frecuencia respiratoria.

El AUC de la escala para la predicción de una nueva consulta fue > 0,80 en ambos profesionales (Figura 1). No existió una diferencia significativa entre los profesionales (Tabla 3). Considerando todas las mediciones, un puntaje de la escala de Tal modificada > 3 mostró un nivel de sensibilidad de 0,75 (0,35–0,97) y de especificidad de 0,70 (0,63–0,77). Por último, el puntaje de la escala obtenido por los kinesiólogos presentó un índice J > 2, y el puntaje obtenido por el médico presentó un índice J > 5.

Confiabilidad interobservador: El CCI del puntaje total calculado por ambos evaluadores fue de 0,17 (IC 95 %: 0,03-0,35).

Finalmente, en la Figura 2, con el diagrama de Bland-Altman, se observa que la diferencia media del puntaje de la escala entre evaluaciones fue de 0,2 puntos, con límites de discordancia de 5,1 y -4,7.

DISCUSIÓN

Considerando que la prevalencia y la gravedad de las IRA han cambiado en nuestra población en los últimos 20 años,⁵ evaluar la validez y la confiabilidad de la escala de Tal modificada,

instrumento ampliamente utilizado en Chile y en el mundo, es una necesidad actual.^{11,13,15}

En cuanto a la validez de criterio concurrente, los resultados indicaron que existía una correlación débil entre el puntaje y la SatO₂, lo cual reveló que la escala había determinado en un bajo porcentaje la gravedad de la obstrucción bronquial en la muestra estudiada. Esto concordó con estudios previos, como el de McCallum et al.,¹¹ quienes observaron una baja capacidad diagnóstica del instrumento (AUC mediante ROC: 0,6), considerando la saturación como criterio de referencia.

Vale la pena mencionar que la evidencia que apoya la aplicabilidad clínica de la SatO₂ como estándar de referencia que determine la gravedad de la obstrucción bronquial ha mostrado ciertas inconsistencias, por lo tanto, es probable que la utilización de un criterio de referencia que evalúe directamente este parámetro permita establecer la validez de estos instrumentos con mayor certeza.^{11,12}

Además, Pavón et al.¹⁷ observaron que el ítem cianosis de la escala de Tal modificada mostraba una débil correlación con la saturación. Esto coincidió con las observaciones realizadas en el presente estudio, en el que cianosis no mostró correlación con el estándar de referencia.

De acuerdo con lo observado, existieron diferencias en la validez concurrente entre los

TABLA 3. Validez de criterio concurrente y validez predictiva de la escala de Tal modificada

	Kinesiólogo (n= 102)	Médico (n= 102)
Rho de Spearman	-0,41 (de -0,56 a -0,24) ^d	-0,16 (de -0,34 a 0,04)
AUC	0,83 (de 0,74 a 0,89) ^c	0,87 (de 0,79 a 0,93) ^d
Odds Ratio	1,78 (de 1,10 a 2,98) ^a	2,04 (de 1,14 a 3,65) ^b

La validez de criterio concurrente se expresa mediante el coeficiente de correlación Rho de Spearman. La validez predictiva se expresa mediante el AUC y el Odds Ratio.

AUC: área bajo la curva ROC.

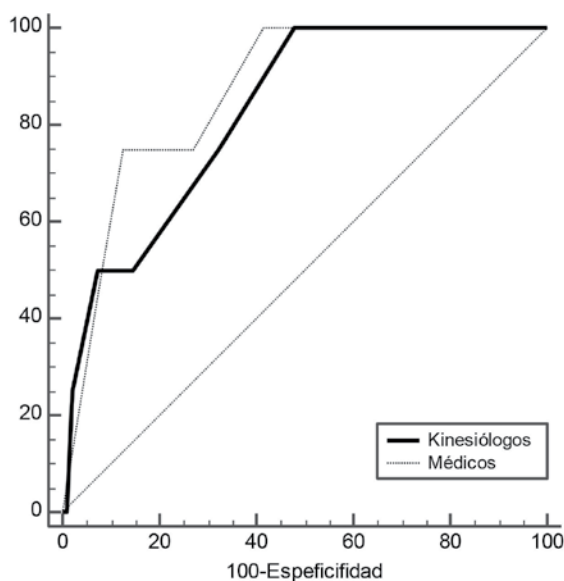
^a p= 0,0218; ^b p= 0,0064; ^c p= 0,0004; ^d p < 0,0001.

Los resultados se muestran en valor absoluto e intervalo de confianza (del 95 %).

TABLA 4. Coeficiente de correlación entre saturación periférica de oxígeno y puntaje por ítems de la escala de Tal modificada

	Sibilancias	Cianosis	Retracción	Frecuencia respiratoria
Rho	-0,240	0,025	-0,337	-0,337
p	0,15	0,8	0,001	0,001

FIGURA 1. Curva ROC para la escala de Tal modificada como predictora de una nueva atención en la Unidad de Emergencia



profesionales. Específicamente, en el kinesiólogo, hubo una correlación débil entre la puntuación y la saturación, mientras que, en el médico, no se observó correlación entre ambas variables. Esta diferencia podría explicarse por el perfil de entrenamiento clínico de los profesionales involucrados en el tratamiento de los niños con cuadros bronquiales obstructivos. En Chile, el profesional kinesiólogo, durante el proceso de formación, recibe mayor capacitación específica en áreas de salud respiratoria infantil, a diferencia del médico general.

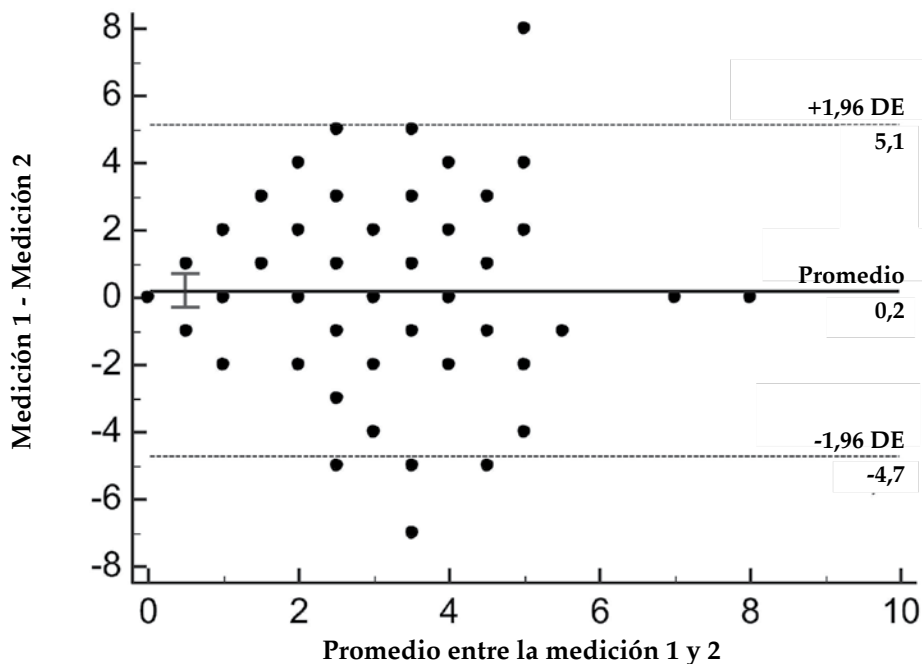
En cuanto a la validez predictiva, los resultados mostraron una asociación entre el puntaje de la escala y la probabilidad de una nueva atención en Emergencia en los 7 días posteriores, lo que sugirió que la escala podría tener la capacidad de predecir la probabilidad de futuras complicaciones respiratorias, independientemente del profesional que la aplicara. El AUC fue mayor de 0,80 en ambos profesionales. Por tanto, existió alta probabilidad de encontrar un puntaje más alto entre los niños con complicaciones dentro de 7 días. Este resultado concordó con los obtenidos por Duarte-Dorado et al.,²² que mostraron que el

mayor puntaje de gravedad de una escala de obstrucción bronquial similar a la escala de Tal modificada, que incluía los ítems saturación, sibilancias, retracciones y conexión con el medio, se había asociado a una mayor necesidad de hospitalización.

Vale la pena mencionar que el índice J es el punto en la curva ROC más alejado de la línea diagonal.²³ En relación con los puntos de corte obtenidos en el presente estudio, hay mayor probabilidad de consulta en los próximos 7 días, lo que puede sugerir la implementación de tratamiento temprano y monitorización adecuada. Estas observaciones confirman lo expresado en las guías chilenas de tratamiento de infecciones respiratorias, que establecen que un puntaje > 5 es el punto de corte para realizar un procedimiento breve llamado hospitalización abreviada, que consiste en administrar aerosolterapia más fisioterapia respiratoria en la atención ambulatoria del centro.⁷

La confiabilidad de la escala ha sido previamente evaluada en un estudio chileno realizado por Urzúa et al.,²⁴ que analizó la confiabilidad entre estudiantes de Medicina y médicos residentes de la especialidad de

FIGURA 2. Confiabilidad interobservador de la medición de la escala de Tal modificada



La medición 1 fue realizada por kinesiólogos, y la 2, por médicos.
 La discordancia promedio se expresa en valor absoluto e intervalo de confianza.
 DE: Desviación estandar.

Pediatría y concluyó pobre concordancia entre los observadores. Estos resultados fueron confirmados en nuestro estudio, al constatar un 83 % de error de medición entre los evaluadores (CCI= 0,17), posiblemente, debido a las diferencias propias del proceso formativo en el área de la neumología pediátrica entre kinesiólogos y médicos.

Vale la pena señalar que ciertos estudios consideran entrenamiento especial de los evaluadores al aplicar escalas en sus protocolos experimentales. Dichos protocolos informan niveles más altos de confiabilidad que los observados en el presente estudio. McCallum et al.¹⁰ determinaron una alta confiabilidad interobservador (k: 0,70 -IC 95 %: 0,63, 0,83-) realizada por diferentes profesionales previamente capacitados.

Entre las limitaciones del estudio, se destaca que la mayoría de la muestra presentó puntaje entre 0 y 5 puntos, equivalente a obstrucción bronquial leve. Esto podría haber afectado la posibilidad de correlación entre las variables estudiadas. Del mismo modo, no se logró conocer la magnitud de correlación entre las variables en su nivel más alto de gravedad. Además, pocos niños presentaron complicaciones dentro de los 7 días, lo que limitó el poder estadístico de la validez predictiva. Así, se deben realizar estudios futuros para confirmar dichos resultados.

Además, cabe mencionar que la mayoría de los niños evaluados pertenecían al perímetro urbano de la ciudad, lo que podría haber afectado la validez externa de nuestros resultados, teniendo en cuenta que la ciudad de Concepción tenía una distribución demográfica tanto urbana como rural.²⁵

Finalmente, es posible concluir que la escala de Tal modificada aplicada en los menores de 3 años que padecen bronquitis o bronquiolitis aguda presenta una adecuada validez predictiva; sin embargo, tiene una pobre validez de criterio al correlacionarla con la SatO₂ y una débil confiabilidad interobservador. Cabe destacar la necesidad de futuros estudios dirigidos a verificar el potencial impacto sobre las propiedades de medición de un programa de capacitación sobre la aplicación de este instrumento en la población de interés. ■

REFERENCIAS

1. Clancy C, Eisenberg J. Outcomes research: measuring the end results of health care. *Science*. 1998;282(5387):245-6.
2. Kerlinger F, Lee H. Investigación del comportamiento. Métodos de investigación en ciencias sociales. 4.ta ed. México: McGraw-Hill; 2002.
3. Alarcón MA, Muñoz NS. Medición en Salud: Algunas consideraciones metodológicas. *Rev. Med Chile*. 2008;136(1):125-30.
4. Foro de las Sociedades Respiratorias Internacionales. El impacto mundial de la Enfermedad Respiratoria. 2.da ed. México: Asociación Latinoamericana de Tórax; 2017. [Consulta: 2 de diciembre de 2018]. Disponible en: http://www.who.int/gard/publications/The_Global_Impact_of_Respiratory_Disease_ES.pdf.
5. Organización Mundial de la Salud. Medidas de control de infecciones en la atención sanitaria de pacientes con enfermedades respiratorias agudas en entornos comunitarios. 2009. [Consulta: 2 de diciembre de 2018]. Disponible en: http://www.who.int/csr/resources/publications/WHO_HSE_GAR_BDP_2009_1/es/.
6. Chile. Departamento de Estadística e Información de Salud, Ministerio de Salud. 2014. [Consulta: 2 de diciembre de 2018]. Disponible en: <http://www.deis.cl>.
7. Chile. Ministerio de Salud. Guía Clínica Auge: Infección Respiratoria Baja de Manejo ambulatorio en menores de 5 años. 2.da ed. 2013. [Consulta: 2 de diciembre de 2018]. Disponible en: <https://www.minsal.cl/portal/url/item/7220fdc4341244a9e04001011f0113b9.pdf>.
8. Ralston S, Lieberthal, Meissner H, Alverson B, et al. Clinical practice guideline: the diagnosis, management, and prevention of bronchiolitis. *Pediatrics*. 2014;134(5):e1475-502.
9. Jartti T, Smits HH, Bonnelykke K, Bircan O, et al. Bronchiolitis needs a revisit: Distinguishing between virus entities and their treatments. *Allergy*. 2018;1-13. [Epub ahead of print].
10. Ramos Fernández J, Cordon Martínez A, Galindo Zavala R, Urda Cardona A. Validación de una escala clínica de severidad de la bronquiolitis aguda. *An Pediatr (Barc)*. 2014;81(1):3-8.
11. McCallum G, Morris P, Wilson C, Versteegh L, et al. Severity scoring systems: Are they internally valid, reliable and predictive of oxygen use in children with acute bronchiolitis? *Pediatr Pulmonol*. 2013;48(8):797-803.
12. Bekhof J, Reimink R, Brand PL. Systematic review: Insufficient validation of clinical scores for the assessment of acute dyspnoea in wheezing children. *Paediatr Respir Rev*. 2014;15(1):98-112.
13. Destino L, Weisgerber M, Soung P, Bakalarski D, et al. Validity of Respiratory Scores in Bronchiolitis. *Hosp Pediatr*. 2012;2(4):202-9.
14. Bierman W, Pierson W. The Pharmacologic Management of Status Asthmaticus in Children. *Pediatrics*. 1974;54(2):245-7.
15. Tal A, Bavliski C, Yohai D, Bearman J, et al. Dexamethasone and Salbutamol in the Treatment of Acute Wheezing in Infants. *Pediatrics*. 1983;71(1):13-8.
16. Girardi G, Astudillo P, Zúñiga F. El programa IRA en Chile: hitos e historia. *Rev Chil Pediatr*. 2001;72(4):292-300.
17. Pavón D, Castro Rodríguez J, Rubilar L, Girardi G. Relation between pulse oximetry and clinical score in children with acute wheezing less than 24 months of age. *Pediatr Pulmonol*. 1999;27(6):423-7.
18. Puebla Molina S, Bustos L, Valenzuela M, Hidalgo M, et al. La escala de Tal como test diagnóstico y el diagnóstico clínico como gold standard en el síndrome bronquial obstructivo del lactante. *Rev Pediatr Aten Primaria*. 2008;10(37):45-53.
19. Portney L, Watkins M. Foundations of clinical research: applications to practice. 3rd ed. Upper Saddle River, NJ: Pearson/Prentice Hall; 2009.

20. DeLong E, DeLong D, Clarke-Pearson D. Comparing the areas under two or more correlated receiver operating characteristic curves: a nonparametric approach. *Biometrics*. 1988;44(3):837-45.
21. Bland JM, Altman DG. Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. *Lancet*. 1986;8(8476):307-10.
22. Duarte-Dorado D, Madero-Orostegui D, Rodriguez-Martinez C, Nino G. Validation of a scale to assess the severity of bronchiolitis in a population of hospitalized infants. *J Asthma*. 2013;50(10):1056-61.
23. Fluss R, Faraggi D, Reiser B. Estimation of the Youden Index and its Associated Cutoff Point. *Biom J*. 2005;47(4):458-72.
24. Urzúa BS, Duffau TG, Zepeda FG, Sagredo JS. Estudio de concordancia clínica en educandos de pre y pos título en Pediatría: Puntaje de Tal. *Rev Chil Pediatr*. 2002;73(5):471-7.
25. Chile. Instituto Nacional de Estadísticas. Censos de Población y Vivienda 2002. [Consulta: 24 de enero de 2019]. Disponible en: <http://www.ine.cl/estadisticas/censos/censos-de-poblacion-y-vivienda>.

Validity and reliability of the modified Tal score in Chilean children. A multicenter study

Soledad Luarte-Martínez, Kinesiologist^{a-d}, Iván Rodríguez-Núñez, Kinesiologist^{b-d} and Paula Astudillo, Registered Nurse and Master of Science in Health^e

ABSTRACT

Introduction: In pediatrics, it is decisive to assess the severity of bronchial obstruction; to this end, different clinical scoring scales have been developed, including the modified Tal score.

The objective of this study was to determine its validity and reliability in children seen at two emergency departments of Concepción, Chile.

Population and methods: Prospective, cohort study. Children younger than 36 months old diagnosed with bronchitis and/or bronchiolitis during the winter and spring months of 2015 were included. Concurrent criterion validity was determined based on the correlation between the score and oxygen saturation, as a reference standard. Predictive validity was assessed based on the association between the score and the probability of a new visit to the emergency department in the following 7 days. The area under the ROC curve was estimated. Reliability between kinesiologists and physicians was established based on the intraclass correlation coefficient (ICC). A *p* value < 0.05 was considered statistically significant.

Results: A total of 102 children were assessed; a weak correlation between the score and oxygen saturation was observed among kinesiologists ($\rho = -0.41$). An association was observed between the score and the probability of a new visit to the emergency department. The area under the curve measured by both health care providers was > 0.80. Inter-observer reliability between physicians and kinesiologists showed a weak correlation (ICC = 0.17).

Conclusions: The modified Tal score shows an adequate predictive validity, but a poor validity when correlated to oxygen saturation, and a weak inter-observer reliability.

Key words: validity, reliability, scores, bronchial obstruction.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2019.eng.e340>

To cite: Luarte-Martínez S, Rodríguez-Núñez I, Astudillo P. Validity and reliability of the modified Tal score in Chilean children. A multicenter study. *Arch Argent Pediatr* 2019;117(4):e340-e346.

- a. Department of Kinesiology, School of Medicine, Universidad de Concepción, Concepción.
- b. School of Kinesiology, School of Health Sciences, Universidad San Sebastián, Concepción.
- c. Department of Surgery, Traumatology, and Anesthesiology, Universidad de La Frontera.
- d. Research Task Force in Cardiovascular and Respiratory Health (IDEAS-CVR), Concepción, Chile.

E-mail address:
Soledad Luarte-Martínez, Kinesiologist:
soledadluarte@udec.cl

Funding:
Vice-Rectorship of Research and Development (Vicerrectoría de Investigación y Desarrollo, VRID) of Universidad de Concepción, award of Project VRID no. 215.082.050IN.

Conflict of interest:
None.

Received: 7-25-2018
Accepted: 1-21-2019

INTRODUCTION

Health measurement plays a critical role in clinical decision-making.¹ This is why measurement instruments have been designed to facilitate the measurement process.² Instrument quality should be assessed based on psychometric properties, including validity and reliability.³ This will allow to establish an adequate clinical decision-making process, optimize health resources, and make a significant impact on health care effectiveness.³

Respiratory diseases impose a great burden on health care systems worldwide.

From an epidemiological perspective, a disease with a high incidence that causes the greatest demand for primary health care during the winter season is acute respiratory infection (ARI).⁵ In Chile, obstructive bronchial diseases account for the most frequent ARIs, including acute bronchitis and bronchiolitis.⁴ Both conditions are common and demand for a high investment in health.^{6,7}

Bronchiolitis is the most common respiratory disease in children younger than 2 years.⁸ It is known as the first instance of acute wheezing affecting a previously healthy child.^{7,9} On its side, acute obstructive bronchitis is characterized by acute bronchial obstruction and wheezing and, sometimes, crackles and rhonchi that mostly affect children younger than 3 years.⁷ Different clinical scoring scales¹⁰⁻¹³ have been designed to determine the severity of bronchial obstruction in these diseases. In Chile, the Ministry of Health has recommended the modified Tal score, which was obtained from the

instrument originally developed in the 1970s by Bierman and Pierson.¹⁴ The subsequent version developed by Tal et al.,¹⁵ replaced the inspiratory-expiratory ratio by the presence of cyanosis and this was called the Tal score. The version modified by Girardi et al.,¹⁶ in the late 1990s, grouped the respiratory rate item into two age groups: younger and older than 6 months, and this was known as the modified Tal score.

The instrument's methodological structure encompasses 4 items: respiratory rate, retractions, use of accessory muscles, and wheezing. Although this score has been validated before, only partial assessments of its psychometric properties have been established.^{11,17,18} This is why it is necessary to supplement such assessments in the current Chilean population.

The objective of this study was to determine the validity and reliability of the modified Tal score in children with acute bronchial obstruction seen at two emergency departments of the city of Concepción, Chile.

POPULATION AND METHODS

This was a prospective, cohort study. Patients were selected using a consecutive non-probability sampling among those who sought care at the emergency department of Centro de Salud Víctor Manuel Fernández, a primary care facility in the city of Concepción. In addition, patients who were seen at the emergency department of Hospital Guillermo Grant, also in the same city, were selected. The study was conducted between August and November 2015. It is worth mentioning that both sites were within the urban perimeter of the city, so they take care only for the population living in that area.

Inclusion criteria were children younger than 36 months diagnosed with bronchitis, defined as a respiratory condition that presented as bronchial obstruction and/or acute bronchiolitis, i.e., the first episode of bronchial obstruction. Children with chronic pulmonary disease (long-standing pulmonary disease, such as asthma or cystic fibrosis), cardiovascular disease (such as heart disease) or pre-existing neuromuscular condition were excluded.

The sample size was estimated based on a 0.4 correlation coefficient, a 5 % risk for a type I error, and a 20 % risk for a type II error. Thus, the minimum number of subjects was 46 children. However, to increase the statistical power of outcomes above 99 %, a higher number of patients was included.

Ethical considerations: The study was approved by the Scientific Ethics Committee of the Concepción Health Service (CEC code: 15-07-40) in August 2015; in addition, children's parents signed an informed consent.

Outcome measures: The general characteristics of each child were recorded (sex, age, weight, height, level of maternal education, place of residence, type of housing, attending an educational establishment), together with the percentage of oxygen saturation (SaO₂) measured using a pulse oximeter (Prince-100L).

The severity of bronchial obstruction was determined based on the score obtained from applying the 4 items of the instrument.

Procedures: Once children were admitted, their SaO₂ was recorded. This outcome measure was considered the reference standard to which the instrument's score was related, thus determining the concurrent criterion validity.

Then, the instrument was applied twice: once by a physician and once by a kinesiologist, at each site, in an independent manner and without one observer knowing the score obtained by the other, less than 5 minutes apart, thus determining inter-observer reliability. Participating health care providers had at least two years of clinical experience and were not related to the study.

Then, children follow-up was done through phone calls to establish the need for a new visit to the emergency department in the following 7 days and assess the score's predictive validity, i.e., the instrument's ability to predict a specific outcome.

Statistical analysis: The MedCalc Statistical Software, version 16.2.0, was used to assess the normal distribution of data with the Kolmogorov-Smirnov test, which verified the lack of a normal distribution in most outcome measures. Then, descriptive statistics were established by estimating the median, maximum, and minimum values.

The Wilcoxon test was used to verify differences in the instrument's outcome measures between the first and the second observation. Concurrent criterion validity was assessed by estimating Spearman's correlation coefficient (Rho) between the instrument's score and SaO₂, a methodological approach used in other studies that explored the validity of these instruments.^{11,12,17,18} Given that physicians and kinesiologists assessed selected children, the scores obtained by both were taken into consideration. A common cut-off point was used to assess the correlation: > 0.90 (excellent), 0.75-

0.90 (good), 0.60-0.75 (moderate), and < 0.60 (low).¹⁹

Predictive validity was assessed using a logistic regression analysis and odds ratio (OR). In the regression model, the instrument's score was an independent outcome measure and the probability of a new visit to the emergency department in the following 7 days was a dependent outcome measure. In addition, a Receiver Operating Characteristic (ROC) curve was generated to differentiate the instrument's ability to determine the probability of a new visit to the emergency department. The area under the curve (AUC) was described as absolute value and 95 % confidence interval (CI); in turn, the score that showed the best sensitivity and specificity value was reported (Youden index [J]). The AUC obtained based on the instrument application by the kinesiologists and physicians was compared using DeLong's non-parametric test.²⁰

The inter-observer reliability between the score obtained by physicians and kinesiologists was estimated using the intraclass correlation coefficient (ICC). Mean discrepancy and discrepancy limits between physicians and kinesiologists were also estimated using the Bland-Altman method.²¹

Validity and reliability indices were described as absolute value and 95 % CI. A *p* value of < 0.05 was considered significant.

RESULTS

A total of 102 children were included in the study. *Table 1* shows the biodemographic characteristics of patients. No statistically significant difference in items was noted between observers in relation to the severity of bronchial obstruction and the total score (*Table 2*).

TABLE 1. General characteristics of the study sample

Outcome measures	Results
Number of patients	102
Age (months old)	10 (1-35)
Weight (kg)	9 (4-22)
Height (cm)	71 (120-49)
Oxygen saturation (%)	97 (92-99)
Attending an educational establishment (n)	34 (33.3 %)
Primary maternal education (n)	15 (14.7 %)
Secondary maternal education (n)	61 (59.8 %)
Tertiary maternal education (n)	26 (25.5 %)

Quantitative outcome measures are described as median and range, whereas qualitative outcome measures are expressed as absolute value and percentage.

Concurrent criterion validity: Considering all measurements, a weak correlation between the instrument and SaO₂ was observed. However, when the instrument was applied by kinesiologists, a greater correlation to the reference standard was observed compared to physicians (*Table 3*). Besides, the correlation between the score items and SaO₂ was weak and only statistically significant in terms of retractions and respiratory rate (*Table 4*).

Predictive validity: Follow-up was done in all children; of them, 4 (3.9 %) reported that they required care in the 7 days after the measurement; a lower SaO₂ (94.5 % [93-99] versus 97.0 % [93-99]; *p* = 0.0215) and a higher score as measured by kinesiologists (5.0 [3-7] versus 2.0 [0-9]; *p* = 0.0261) and physicians (5.5 [3-7] versus 2.0 [0-7]; *p* = 0.012) were observed compared to those who did not need to make a new visit. The logistic regression analysis revealed that there was an association between the instrument's score and the risk for the need to make a new visit to the emergency department in both observers (*Table 3*).

The instrument's AUC to predict a new visit was > 0.80 in both kinesiologists and physicians (*Figure 1*). No significant difference was observed between them (*Table 3*). Considering all measurements, a modified Tal score > 3 showed a sensitivity of 0.75 (0.35-0.97) and a specificity of 0.70 (0.63-0.77). Lastly, the score obtained by kinesiologists showed a J index > 2, while that obtained by physicians was > 5.

Inter-observer reliability: The ICC of the total score estimated by both observers was 0.17 (95 % CI: 0.03-0.35).

Finally, *Figure 2* is a Bland-Altman plot that shows that the mean score difference between assessments was 0.2 points, with discrepancy limits of 5.1 and -4.7.

TABLE 2. Results for each item and total score of the modified Tal score applied by kinesiologists and physicians

Outcome measures	Kinesiologists (n= 102)	Physicians (n= 102)	<i>p</i> value
RR < 6 months old	1 (0-3)	1 (0-3)	0.1039
RR ≥ 6 months old	1 (0-3)	1 (0-3)	0.8076
Wheezing	1 (0-3)	1 (0-3)	0.5230
Cyanosis	0 (0-1)	0 (0-0)	0.1583
Retractions	1 (0-3)	1 (0-3)	0.5134
Total score	2 (0-9)	2 (0-8)	0.3333

Results are expressed as median and range.

RR: respiratory rate.

DISCUSSION

Considering the prevalence and severity of ARIs in our population have changed in the past 20 years,⁵ there is a current need to assess the validity and reliability of the modified Tal score, an instrument that is widely used in Chile and worldwide.^{11,13,15}

In relation to concurrent criterion validity, the results indicated that there was a weak correlation between the score and SaO₂; this revealed that the instrument had determined the severity of bronchial obstruction to a low percentage in the studied sample. This was consistent with previous studies, such as the one by McCallum et al.,¹¹ who observed that the instrument had a low diagnostic ability (ROC AUC: 0.6), considering saturation as a reference criterion.

It is worth noting that the evidence supporting the clinical applicability of SaO₂ as a reference standard to determine the severity of bronchial obstruction has demonstrated certain inconsistencies; therefore, most likely, using a reference criterion to directly assess this parameter would allow to establish the validity of these instruments with more certainty.^{11,12}

In addition, Pavón et al.,¹⁷ observed that the item cyanosis in the modified Tal score showed a weak correlation to saturation. This was consistent with the observations of this study, which showed that cyanosis was not correlated to the reference standard.

In accordance with what has been observed, there were differences in concurrent validity between physicians and kinesiologists. Specifically, kinesiologists showed a weak correlation between the score and saturation, whereas physicians did not observe a correlation between both outcome measures. Such difference may be explained by the clinical training profile of the providers involved in the management of children with obstructive bronchial disease. In Chile, kinesiologists receive, during their instruction, greater training in infant respiratory health, unlike general practitioners.

In relation to predictive validity, results showed an association between the instrument's score and the probability of a new visit to the emergency department in the following 7 days, thus suggesting that the instrument may be capable of predicting the probability of future respiratory complications, regardless of the health care provider applying it. The AUC was above 0.80 for both physicians and kinesiologists. Therefore, there was an important probability of a higher score in children with complications in

TABLE 3. Concurrent criterion validity and predictive validity of the modified Tal score

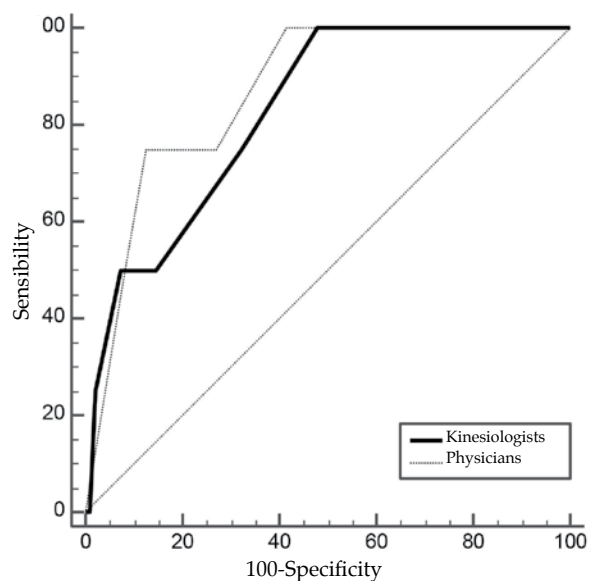
	Kinesiologist (n= 102)	Physician (n= 102)
Spearman's Rho	-0.41 (-0.56 to -0.24) ^d	-0.16 (-0.34 to 0.04)
AUC	0.83 (0.74 to 0.89) ^c	0.87 (0.79 to 0.93) ^d
Odds ratio	1.78 (1.10 to 2.98) ^a	2.04 (1.14 to 3.65) ^b

Concurrent criterion validity is described using Spearman's Rho correlation coefficient. Predictive validity is expressed using the AUC and odds ratio. AUC: area under the ROC curve. ap = 0.0218, bp = 0.0064, cp = 0.0004, dp < 0.0001. Results are shown as absolute value and (95 %) confidence interval.

TABLE 4. Correlation coefficient between peripheral oxygen saturation and the results of the items in the modified Tal score

	Wheezing	Cyanosis	Retractions	Respiratory rate
Rho	-0.240	0.025	-0.337	-0.337
p	0.15	0.8	0.001	0.001

FIGURE 1. ROC curve for the modified Tal score as predictor of a new visit to the emergency department



the following 7 days. This was consistent with the results obtained by Duarte-Dorado et al.,²² who showed that the higher severity score in a bronchial obstruction scale similar to the modified Tal score –which included saturation, wheezing, retractions, and connection to the environment as items– was associated with a greater need for hospitalization.

It is worth mentioning that the J index is the maximum vertical distance between the ROC curve and the diagonal line.²³ In relation to the cut-off points obtained in this study, there is a greater probability of a new visit in the following 7 days, which may suggest the implementation of an early treatment and an adequate monitoring. These observations confirm what has been described in the Chilean guidelines for the management of respiratory infections, which establish a > 5 score as the cut-off point to implement a brief procedure called abbreviated hospitalization, which consists in administering aerosol therapy and respiratory physical therapy in the outpatient setting of the facility.⁷

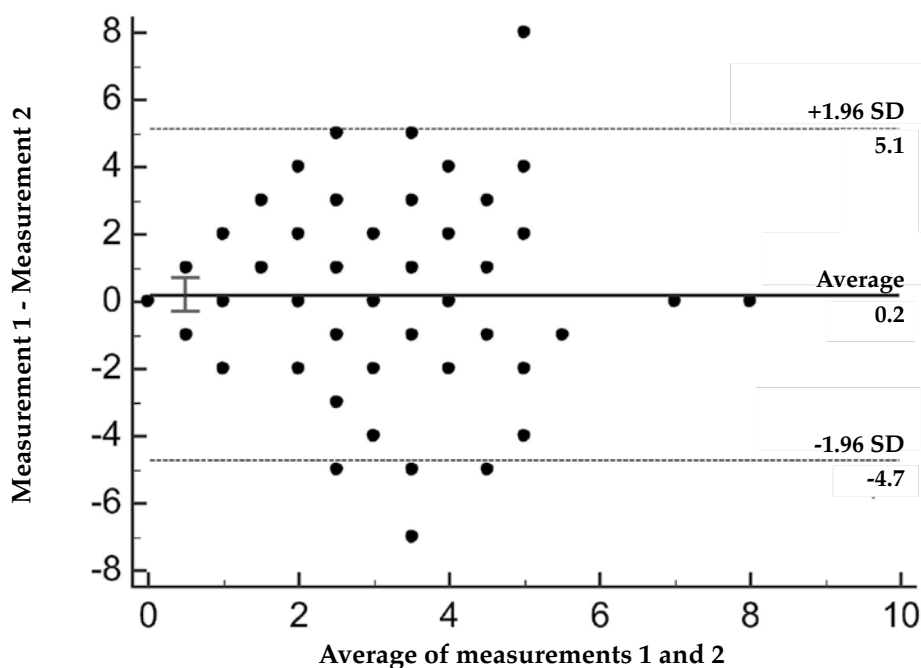
The instrument’s reliability has been previously assessed in a Chilean study conducted by Urzúa et al.,²⁴ who analyzed reliability between

medical students and pediatric residents and concluded that agreement between observers was poor. These results were confirmed in our study, which found an 83 % measurement error between observers (ICC = 0.17), possibly due to the inherent differences in the training on pediatric pulmonology between kinesiologists and physicians.

It is worth pointing out that certain studies consider the special training of observers for the application of instruments in their experimental protocols. These protocols have reported higher reliability levels than those observed in this study. McCallum et al.¹⁰ determined a high inter-observer reliability (k: 0.70; 95 % CI: 0.63-0.83) among different health care providers who had previously received training.

One of the limitations of this study is that most of the sample participants had a score between 0 and 5, which is equivalent to a mild bronchial obstruction. This may have affected the possibility of establishing a correlation between the studied outcome measures. Likewise, it was not possible to know the size of the correlation between the outcome measures in the most severe conditions. In addition, few children had complications in

FIGURE 2. Inter-observer reliability for measurement obtained with the modified Tal score



Measurement 1 corresponds to kinesiologists, and measurement 2, to physicians. The average discrepancy is described as absolute value and confidence interval.

SD: standard deviation.

the following 7 days, thus limiting the statistical power of predictive validity. Therefore, future studies are required to confirm such results.

It is also worth noting that most assessed children lived in the urban perimeter of the city, which may have influenced the external validity of our results, considering that the city of Concepción has both an urban and a rural demographic distribution.²⁵

Finally, it may be concluded that the modified Tal score applied in children younger than 3 years with acute bronchiolitis or bronchitis has an adequate predictive validity; however, it shows a poor criterion validity when correlated to SaO₂, and a weak inter-observer reliability. It is worth noting that future studies are required to verify the potential impact on measurement properties of a training program about the application of this instrument in the population of interest. ■

REFERENCES

- Clancy C, Eisenberg J. Outcomes research: measuring the end results of health care. *Science*. 1998; 282(5387):245-6.
- Kerlinger F, Lee H. Investigación del comportamiento. Métodos de investigación en ciencias sociales. 4.ta ed. México: McGraw-Hill; 2002.
- Alarcón MA, Muñoz NS. Medición en Salud: Algunas consideraciones metodológicas. *Rev. Med Chile*. 2008; 136(1):125-30.
- Foro de las Sociedades Respiratorias Internacionales. El impacto mundial de la Enfermedad Respiratoria. 2.da ed. México: Asociación Latinoamericana de Tórax; 2017. [Accessed on: December 2nd, 2018]. Available at: http://www.who.int/gard/publications/The_Global_Impact_of_Respiratory_Disease_ES.pdf.
- Organización Mundial de la Salud. Medidas de control de infecciones en la atención sanitaria de pacientes con enfermedades respiratorias agudas en entornos comunitarios. 2009. [Accessed on: December 2nd, 2018]. Available at: http://www.who.int/csr/resources/publications/WHO_HSE_GAR_BDP_2009_1/es/.
- Chile. Departamento de Estadística e Información de Salud, Ministerio de Salud. 2014. [Accessed on: December 2nd, 2018]. Available at: <http://www.deis.cl>.
- Chile. Ministerio de Salud. Guía Clínica Auge: Infección Respiratoria Baja de Manejo ambulatorio en menores de 5 años. 2.da ed. 2013. [Accessed on: December 2nd, 2018]. Available at: <https://www.minsal.cl/portal/url/item/7220fdc4341244a9e04001011f0113b9.pdf>.
- Ralston S, Lieberthal, Meissner H, Alverson B, et al. Clinical practice guideline: the diagnosis, management, and prevention of bronchiolitis. *Pediatrics*. 2014; 134(5): e1475- 502.
- Jartti T, Smits HH, Bonnelykke K, Bircan O, et al. Bronchiolitis needs a revisit: Distinguishing between virus entities and their treatments. *Allergy*. 2018:1-13. [Epub ahead of print].
- Ramos Fernández J, Cordón Martínez A, Galindo Zavala R, Urda Cardona A. Validación de una escala clínica de severidad de la bronquiolitis aguda. *AnPediatr (Barc)*. 2014; 81(1):3-8.
- McCallum G, Morris P, Wilson C, Versteegh L, et al. Severity scoring systems: Are they internally valid, reliable and predictive of oxygen use in children with acute bronchiolitis? *Pediatr Pulmonol*. 2013; 48(8):797-803.
- Bekhof J, Reimink R, Brand PL. Systematic review: Insufficient validation of clinical scores for the assessment of acute dyspnoea in wheezing children. *Paediatr Respir Rev*. 2014; 15(1):98-112.
- Destino L, Weisgerber M, Soung P, Bakalarski D, et al. Validity of Respiratory Scores in Bronchiolitis. *Hosp Pediatr*. 2012; 2(4):202-9.
- Bierman W, Pierson W. The Pharmacologic Management of Status Asthmaticus in Children. *Pediatrics*. 1974;54(2):245-7.
- Tal A, Bavilski C, Yohai D, Bearman J, et al. Dexamethasone and Salbutamol in the Treatment of Acute Wheezing in Infants. *Pediatrics*. 1983; 71(1):13-8.
- Girardi G, Astudillo P, Zúñiga F. El programa IRA en Chile: hitos e historia. *Rev Chil Pediatr*. 2001; 72(4):292-300.
- Pavón D, Castro Rodríguez J, Rubilar L, Girardi G. Relation between pulse oximetry and clinical score in children with acute wheezing less than 24 months of age. *Pediatr Pulmonol*. 1999; 27(6):423-7.
- Puebla Molina S, Bustos L, Valenzuela M, Hidalgo M, et al. La escala de Tal como test diagnóstico y el diagnóstico clínico como gold standard en el síndrome bronquial obstructivo del lactante. *Rev Pediatr Aten Primaria*. 2008; 10(37):45-53.
- Portney L, Watkins M. Foundations of clinical research: applications to practice. 3rd ed. Upper Saddle River, NJ: Pearson/Prentice Hall; 2009.
- DeLong E, DeLong D, Clarke-Pearson D. Comparing the areas under two or more correlated receiver operating characteristic curves: a nonparametric approach. *Biometrics*. 1988; 44(3):837-45.
- Bland JM, Altman DG. Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. *Lancet*. 1986; 8(8476):307-10.
- Duarte-Dorado D, Madero-Orostegui D, Rodríguez-Martínez C, Nino G. Validation of a scale to assess the severity of bronchiolitis in a population of hospitalized infants. *J Asthma*. 2013; 50(10):1056-61.
- Fluss R, Faraggi D, Reiser B. Estimation of the Youden Index and its Associated Cutoff Point. *Biom J*. 2005; 47(4):458-72.
- Urzúa BS, Duffau TG, Zepeda FG, Sagredo JS. Estudio de concordancia clínica en educandos de pre y pos título en Pediatría: Puntaje de Tal. *Rev Chil Pediatr*. 2002; 73(5):471-7.
- Chile. Instituto Nacional de Estadísticas. Censos de Población y Vivienda 2002. [Accessed on: January 24th, 2019]. Available at: <http://www.inec.cl/estadisticas/censos/censos-de-poblacion-y-vivienda>.

Percentilos de referencia de la circunferencia y de las áreas muscular y grasa del brazo para la población infantojuvenil argentina (4-14 años)

Reference percentiles for mid-upper arm circumference, upper arm muscle and fat areas in the Argentine child and adolescent population (4-14 years old)

- Laboratorio de Investigaciones en Adaptación y Ontogenia (LINO), Facultad de Ciencias Naturales y Museo, Universidad Nacional de La Plata (UNLP).
- Instituto de Genética Veterinaria (IGEVEV), Facultad de Ciencias Veterinarias (FCV)-Universidad Nacional de La Plata (UNLP)-Centro Científico Tecnológico (CCT), Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET). La Plata, Buenos Aires.
- Instituto de Ciencias Antropológicas (ICA), Facultad de Filosofía y Letras, Universidad de Buenos Aires, Argentina.
- Instituto de Ecorregiones Andinas (INECOA), Universidad Nacional de Jujuy (UNJu)-CONICET.
- Instituto de Biología de la Altura, UNJu.
- Unidad de Investigaciones en Antropología Biológica (UIAB), Facultad de Humanidades y Ciencias Sociales, UNJu.
- Laboratorio de Antropología Biológica, Instituto de Diversidad y Evolución Austral (IDEAUS), CCT-Centro Nacional Patagónico (CENPAT)-CONICET. Facultad de Ciencias Naturales y de la Salud, Universidad Nacional San Juan Bosco (UNPSJB).
- Centro de Estudios de Antropología Biológica (CEAB), Universidad Nacional de Catamarca (UNCA).
- Instituto Regional de Estudios Socioculturales (IRES), CONICET-UNCA.
- Centro de Estudios Parasitológicos y de Vectores (CEPAVE), UNLP-CCT, CONICET. Argentina.
- Grupo de Investigación de Epidemiología de la Nutrición (EPINUT), Departamento de Biodiversidad, Ecología y Evolución, Facultad de Ciencias Biológicas, Universidad Complutense de Madrid, España.

Correspondencia:

Dra. Evelia E. Oyhenart:
oyhenart@fcnym.unlp.edu.ar.

Financiamiento:

Los fondos correspondieron a los aportados en Argentina por la Agencia Nacional de Promoción Científica y Tecnológica (ANPCyT: PICT 01541; PICT 07391; PICTO 00139; PICTO 32451), el Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET: PIP 0106) y la Secretaría de Ciencia y Técnica (SECYT: UNLP 11N/679; UNCA L449; UNJu F0013; UNPSJB C30), y los de España correspondieron al Ministerio de Educación y Ciencia de España (05372).

Conflicto de intereses:

Ninguno que declarar.

Recibido: 2-9-2018

Aceptado: 31-1-2019

Dra. Evelia E. Oyhenart^{a,b}, Dra. María F. Torres^{b,c}, Dra. Mariela Garraza^{a,b}, Dra. María F. Cesani^{a,b}, Lic. Bárbara Navazo^{a,b}, Dr. Luis E. Castro^a, Dra. Emma Alfaro^{d,e}, Mg. Ignacio F. Bejarano^{e,f}, Lic. Rafael Carrillo^{e,f}, Dra. Silvia L. Dahinten^{g,h}, Dra. Delia Lomaglio^{i,j}, Lic. María A. Luis^a, Lic. Natalia Menecierⁱ, Dr. Fabián A. Quintero^{a,b}, Lic. Estela M. Román^{d,e}, Dra. María L. Zonta^k, Dra. María D. Marrodán Serrano^l y Dr. José E. Dipierri^{d,e}

RESUMEN

Introducción: La circunferencia del brazo (CB) se reconoce como buen indicador del estado nutricional.

Objetivo: Estimar los percentilos de referencia para la CB y las áreas muscular (AM) y grasa (AG) del brazo en la población infantojuvenil argentina mediante el empleo del método LMS (lambda, mu, sigma, en inglés).

Materiales y métodos: La muestra estuvo constituida por escolares de 4,0 a 13,9 años residentes en Jujuy, Catamarca, Misiones, Buenos Aires, Mendoza y Chubut. Las mediciones antropométricas de la CB y del pliegue tricipital se realizaron entre 2003 y 2008 siguiendo protocolos estandarizados. Se estimaron las AM, AG, se calcularon los percentilos por edad y sexo, y se compararon mediante el análisis de la varianza.

Resultados: Se incluyeron 22 736 escolares (11397 varones y 11339 mujeres). Los valores correspondientes al percentilo 50 fueron superiores, en las mujeres, para CB y AG, y, en los varones, para AM. Las curvas de CB presentaron incrementos más marcados a partir de los 7 años en todos los percentilos, para ambos sexos. Un patrón similar se observó para AM, con valores superiores en los varones. Por último, el AG mostró aumento constante en las mujeres y estabilización en los varones a partir de los 11 años. Se observaron diferencias para la edad.

Conclusiones: Los valores de percentilos, tabulados y graficados, de la CB y de las AM y AG del brazo pueden constituir una referencia local para estudios epidemiológicos y antropológicos.

Palabras clave: valores de referencia, antropometría, composición corporal, Argentina, método LMS.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2019.e347>

Texto completo en inglés:

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2019.eng.e347>

Cómo citar: Oyhenart EE, Torres MF, Garraza M, Cesani MF, et al. Percentilos de referencia de la circunferencia y de las áreas muscular y grasa del brazo para la población infantojuvenil argentina (4-14 años). *Arch Argent Pediatr* 2019;117(4):e347-e355.

INTRODUCCIÓN

Las mediciones antropométricas constituyen herramientas valiosas para la evaluación del crecimiento y del estado nutricional, dada su simplicidad metodológica y bajo costo en estudios a gran escala.¹ En este sentido, con fines comparativos, es importante contar con valores de referencia que reflejen, en lo posible, la variabilidad presente en la población.

Evaluaciones auxológicas previas, efectuadas en grupos poblacionales de Argentina, han demostrado la presencia de heterogeneidad en sus patrones de crecimiento. Esta diversidad se atribuye, fundamentalmente, al efecto de factores ambientales, tales como los geoclimáticos, económicos, sociales y culturales, que caracterizan el extenso territorio nacional.²⁻⁵

Desde 1920, se ha reconocido que la circunferencia del brazo (CB) es un indicador del estado nutricional de poblaciones en diversos lugares del mundo.⁶ Esta medida antropométrica es particularmente útil en situaciones de emergencia en las que se requiere una evaluación rápida en terreno,^{7,8} en lugares aislados donde no se cuenta con estadiómetros, balanzas u otros instrumentos de medición,^{9,10} durante situaciones de hambruna o crisis de refugiados en las que es difícil determinar la estatura y el peso, especialmente, de niños desnutridos,¹¹

o cuando la medición del peso corporal se considera inapropiada por inducir problemas de imagen asociados a un modelo ideal.¹² Asimismo, la CB se ha usado como instrumento adicional de tamizaje y preventivo, dado su poder para predecir la mortalidad infantil¹³ por tratarse de una medición confiable, con bajo error entre observadores y fácilmente registrable por los agentes de salud.

Estudios recientes demuestran que, además de la aplicación tradicional de la CB en la estimación de la desnutrición, su empleo resulta de gran utilidad para la evaluación clínica y la vigilancia epidemiológica de la obesidad en países en desarrollo.^{9,10,14} La combinación de la CB con el pliegue subcutáneo tricípital (PT) permite calcular, indirectamente, las áreas grasa (AG) y magra del brazo.⁷ La estimación de estos parámetros de composición corporal posibilita no solo conocer las reservas calóricas y proteicas, sino también identificar los factores de riesgo relacionados con la malnutrición, tanto por déficit como por exceso.¹⁵ La fiabilidad de los cálculos derivados de la antropometría del brazo fue validada con los estudios de resonancia magnética hace, aproximadamente, dos décadas y se demostró alta correlación, especialmente, del AG.¹⁶

Desde 1976, la *National Health Survey* ha publicado, junto con otras medidas antropométricas, los valores de los percentilos de la CB para los varones y las mujeres de la población de Estados Unidos, con edades comprendidas entre los 2 meses y los 19 años.¹⁷ Sin embargo, mientras que la *World Health Organization* (WHO), en un primer momento, no había recomendado ni incluido en las tablas de los niños de 5 a 19 años la CB,^{13,18} esta fue considerada entre las mediciones del Multicentre Growth Reference Study Group para los niños de 0 a 5 años.¹⁹

Para el análisis de la composición corporal mesobraquial, realizado mediante la CB y las variables derivadas áreas muscular (AM) y AG, existen referencias muy utilizadas, como la de Frisancho²⁰ y la más recientemente publicada por Addo et al.,²¹ basadas en encuestas nacionales de salud de la población estadounidense. En Argentina, solo se cuenta, hasta el momento, con valores de referencia de la CB para poblaciones de Córdoba²² y Buenos Aires.⁸

En este contexto, considerando los aspectos anteriormente señalados, el presente estudio tuvo por objetivo estimar los percentilos de

referencia de la CB y las AM y AG del brazo para la población infantojuvenil argentina.

POBLACIÓN Y MÉTODOS

Población

La muestra estuvo constituida por escolares, de los niveles inicial, primario y secundario, residentes en seis provincias de las cinco regiones geográficas del país: Jujuy y Catamarca (Noroeste), Misiones (Noreste), Buenos Aires (Centro), Mendoza (Cuyo) y Chubut (Patagonia). El muestreo fue de carácter no probabilístico y por conveniencia. De cada provincia fueron incluidas las siguientes ciudades y localidades: San Salvador de Jujuy, Susques, Fraile Pintado y Humahuaca (Jujuy); San Fernando del Valle de Catamarca y El Peñón (Catamarca); Aristóbulo del Valle (Misiones); Brandsen, La Plata, Magdalena y Punta Indio (Buenos Aires); General Alvear y San Rafael (Mendoza); Puerto Madryn (Chubut). La autorización para el ingreso a los establecimientos educativos fue tramitada ante las autoridades escolares de cada distrito. La población elegible estuvo constituida por todos los escolares de 4,0 a 13,9 años de edad que estuvieron presentes el día del relevamiento antropométrico y que contaron con la autorización escrita de los padres/madres/tutores. Fueron excluidos los niños con enfermedad crónica o aguda, con indicación medicamentosa al momento del estudio, sin autorización escrita de los padres/madres/tutores y los que, aun teniéndola, no quisieron participar.

MÉTODOS

El diseño del estudio fue descriptivo transversal. Las mediciones fueron realizadas en establecimientos educativos públicos durante los ciclos escolares de los años 2003-2008, siguiendo protocolos estandarizados por la International Society for the Advancement of Kinanthropometry (ISAK).²³ Fueron relevados, sobre el lado izquierdo del brazo relajado, la CB en centímetros empleando una cinta métrica inextensible (precisión de 1 mm) y el PT en milímetros utilizando el calibre Lange de presión constante (precisión de 1 mm). El instrumental se calibró al comienzo de cada sesión antropométrica. Todas las mediciones antropométricas fueron relevadas por los autores, especialistas entrenados en técnicas antropométricas. Antes del relevamiento de los datos, todos los antropometristas se reunieron y se calculó el error intra- e interobservador, que fue

menor del 5 %, lo que aseguró la estandarización de las medidas.²³

A partir de las variables antropométricas relevadas, se estimó el área total (AT), el AM y el AG del brazo empleando las fórmulas propuestas por Frisancho:²⁰

$$AT = [(\pi/4) \times (CB/\pi^2)]$$

$$AM = (CB - \pi \times PT)^2 / 4\pi$$

$$AG = AT - AM$$

Se calculó la edad decimal de cada niño a partir de la fecha de nacimiento obtenida del documento nacional de identidad o de los registros escolares y de la fecha de medición.

Análisis estadístico

Los datos se agruparon por sexo y edad decimal. Cada año decimal fue dividido en dos, por lo que se conformaron 21 rangos etarios. Se analizó la dispersión de los datos crudos y se suprimieron las mediciones extremas utilizando como punto de corte ± 4 desvíos estándar (DE).² Con este criterio, se eliminaron 42 casos del total (el 0,18 %).

Para el cálculo de los valores de los percentilos, se utilizó el método LMS. Este sintetiza la distribución cambiante de las mediciones antropométricas en función de la edad mediante las curvas lambda (L), mu (M) y sigma (S), que representan, respectivamente, la asimetría, la mediana y la varianza. Utiliza la transformación Box-Cox (L) para adecuar la distribución de los datos antropométricos a una distribución normal, minimizando, fundamentalmente, los efectos de la asimetría, pero no de la curtosis.²⁴ Los parámetros L, M y S se calcularon de acuerdo con el procedimiento de la máxima probabilidad penalizada.²⁴

El cálculo de los percentilos (P) se realizó de acuerdo con la siguiente fórmula:²⁵

$$P = M [1 + LSZ]^{1/L}$$

En esta, L, M y S eran los valores calculados para cada edad y Z era el puntaje z (Pz) correspondiente al percentilo buscado. Para estimar la bondad de ajuste, se utilizó el test Q. Se empleó la edad decimal de los escolares, y se configuraron las curvas para que el eje Y mostrara las edades en números enteros y los puntos equidistantes entre enteros.

El procesamiento de los datos se realizó empleando el programa LMS *ChartMaker Pro*. Dicha versión permitía ajustar los modelos teniendo en cuenta el peso de las muestras y la selección de grupos. Asimismo, posibilitaba evaluar la bondad del ajuste mediante la

prueba Q. Los grados de libertad de L, M y S que se utilizaron para el ajuste de la curva correspondieron, respectivamente, a 3-5-3. En tanto que, para graficar las curvas, se usó el programa R 3.2.0.

Los percentilos calculados por edad para CB, AM y AG, en cada sexo, se compararon gráficamente y se analizaron mediante el análisis de la varianza (*analysis of variance*; ANOVA, por sus siglas en inglés).

Consideraciones éticas

Las investigaciones se ajustaron a lo establecido por la Declaración Universal de los Derechos Humanos de 1948, las normas éticas instituidas por el Código de Núremberg de 1947 y la Declaración de Helsinki de 1964 y sucesivas enmiendas, y se atendió, especialmente, a lo normado por la Ley Nacional 25326 de protección de datos personales.

El estudio fue aprobado por el Comité del Hospital de la Escuela Interzonal "San Juan Bautista" de Catamarca, el Comité de Bioética de la provincia de Jujuy y el Comité de Bioética de la Escuela Latinoamericana de Bioética (CELABE) para las provincias de Buenos Aires, Chubut, Mendoza y Misiones.

RESULTADOS

El estudio incluyó a 22 736 niños (11 397 varones y 11 339 mujeres) de 4,0 a 13,9 años de edad. Correspondieron a Jujuy 1700 (842 varones y 858 mujeres); a Catamarca, 941 (456 varones y 485 mujeres); a Misiones, 2206 (1088 varones y 1118 mujeres); a Buenos Aires, 8420 (4177 varones y 4243 mujeres); a Mendoza, 6652 (3369 varones y 3283 mujeres) y, a Chubut, 2817 (1465 varones y 1352 mujeres).

La muestra tuvo la siguiente representación por edad y sexo: 4,0-4,9 años (1238: 637 varones, 601 mujeres); 5,0-5,9 años (1940: 1015 varones, 925 mujeres); 6,0-6,9 años (2405: 1253 varones, 1152 mujeres); 7,0-7,9 años (2510: 1292 varones, 1218 mujeres); 8,0-8,9 años (2649: 1284 varones, 1365 mujeres); 9,0-9,9 años (2720: 1375 varones, 1345 mujeres); 10,0-10,9 años (2631: 1275 varones, 1356 mujeres); 11,0-11,9 años (2593: 1276 varones, 1317 mujeres); 12,0-12,9 años (2319: 1117 varones, 1202 mujeres) y 13,0-13,9 años (1731: 873 varones, 858 mujeres).

En las *Tablas 1-3* y en las *Figuras 1-3*, se presentan los valores en el formato de nueve percentilos: 3, 5, 10, 25, 50, 75, 90, 95 y 97, correspondientes a CB, AM y AG para los

varones y las mujeres de 4 a 14 años, clasificados por períodos de 6 meses. Las tablas también muestran los parámetros L y S.

En general, los valores correspondientes al P50 fueron superiores, en las mujeres, para CB y AG, y, en los varones, para AM (Tablas 1-3).

Las curvas de CB presentaron incrementos que fueron más marcados a partir de los 7 años en todos los percentilos, para ambos sexos (Figura 1). Un patrón similar se observó para el AM, con valores superiores en los varones (Figura 2). Por

último, el AG mostró un aumento constante en las mujeres y la estabilización en los varones a partir de los 11 años (Figura 3).

Se observaron diferencias estadísticamente significativas en todas las comparaciones por edad. Para CB, varones: $F = 2,515$, $p < 0,0001$; mujeres: $F = 2,769$, $p < 0,0001$; para AM, varones: $F = 3,405$, $p < 0,0001$; mujeres: $F = 3,485$, $p < 0,0001$; para AG, varones: $F = 1,260$, $p < 0,0001$; mujeres: $F = 1,425$, $p < 0,0001$.

TABLA 1. Percentilos (P) y valores de la asimetría (L) y coeficiente de variación (S) para la circunferencia del brazo en los varones y las mujeres

Edad (años)	L	S	P3	P5	P10	P25	P50	P75	P90	P95	P97
Varones											
4,0	-2,4023	0,0843	14,70	14,92	15,28	15,94	16,81	17,86	19,02	19,85	20,46
4,5	-2,5126	0,0864	14,83	15,05	15,41	16,09	16,99	18,08	19,31	20,20	20,87
5,0	-2,6094	0,0886	14,95	15,17	15,54	16,23	17,15	18,29	19,59	20,55	21,27
5,5	-2,6723	0,0909	15,03	15,26	15,63	16,34	17,29	18,47	19,84	20,87	21,65
6,0	-2,6917	0,0934	15,07	15,30	15,69	16,41	17,39	18,62	20,06	21,15	21,99
6,5	-2,6721	0,0963	15,12	15,36	15,75	16,50	17,51	18,79	20,30	21,45	22,35
7,0	-2,6350	0,0995	15,22	15,47	15,87	16,65	17,70	19,03	20,63	21,86	22,81
7,5	-2,5920	0,1031	15,38	15,63	16,05	16,86	17,96	19,37	21,07	22,38	23,42
8,0	-2,5368	0,1067	15,58	15,84	16,29	17,13	18,29	19,78	21,59	23,00	24,12
8,5	-2,4538	0,1106	15,82	16,10	16,56	17,45	18,67	20,26	22,18	23,69	24,89
9,0	-2,3352	0,1146	16,07	16,36	16,85	17,80	19,09	20,77	22,81	24,41	25,68
9,5	-2,1857	0,1187	16,30	16,62	17,13	18,14	19,51	21,28	23,43	25,11	26,44
10,0	-2,0179	0,1226	16,51	16,85	17,40	18,46	19,91	21,78	24,02	25,76	27,12
10,5	-1,8499	0,1259	16,72	17,07	17,66	18,78	20,30	22,25	24,57	26,35	27,72
11,0	-1,6813	0,1286	16,92	17,29	17,90	19,08	20,68	22,70	25,07	26,86	28,23
11,5	-1,5160	0,1307	17,10	17,49	18,14	19,38	21,04	23,12	25,52	27,31	28,65
12,0	-1,3531	0,1319	17,33	17,74	18,42	19,71	21,42	23,56	25,97	27,74	29,05
12,5	-1,1754	0,1325	17,59	18,02	18,73	20,07	21,85	24,02	26,43	28,16	29,42
13,0	-0,9772	0,1323	17,88	18,34	19,09	20,49	22,31	24,51	26,90	28,57	29,78
13,5	-0,7580	0,1315	18,21	18,69	19,48	20,94	22,82	25,03	27,37	28,98	30,12
14,0	-0,5243	0,1305	18,55	19,06	19,89	21,41	23,34	25,55	27,85	29,39	30,46
Mujeres											
4,0	-1,8595	0,0886	14,74	14,98	15,37	16,09	17,02	18,12	19,31	20,14	20,74
4,5	-1,8010	0,0911	14,77	15,01	15,42	16,16	17,12	18,26	19,50	20,36	20,98
5,0	-1,7504	0,0937	14,79	15,05	15,46	16,23	17,23	18,41	19,69	20,58	21,22
5,5	-1,7076	0,0965	14,82	15,08	15,51	16,30	17,33	18,56	19,89	20,82	21,49
6,0	-1,6716	0,0994	14,85	15,12	15,56	16,39	17,45	18,72	20,11	21,08	21,78
6,5	-1,6682	0,1022	14,92	15,20	15,66	16,50	17,61	18,93	20,38	21,40	22,14
7,0	-1,7061	0,1053	15,06	15,35	15,82	16,70	17,84	19,23	20,76	21,85	22,64
7,5	-1,7482	0,1088	15,25	15,55	16,03	16,94	18,14	19,60	21,24	22,41	23,28
8,0	-1,7681	0,1125	15,46	15,77	16,27	17,22	18,48	20,02	21,77	23,04	23,99
8,5	-1,7594	0,1160	15,70	16,02	16,54	17,53	18,85	20,49	22,36	23,72	24,75
9,0	-1,7148	0,1189	15,95	16,28	16,83	17,86	19,25	20,97	22,93	24,38	25,47
9,5	-1,6414	0,1212	16,19	16,53	17,10	18,18	19,62	21,41	23,46	24,96	26,08
10,0	-1,5409	0,1229	16,42	16,78	17,37	18,49	19,99	21,84	23,93	25,47	26,61
10,5	-1,4116	0,1242	16,67	17,05	17,66	18,83	20,38	22,27	24,41	25,95	27,08
11,0	-1,2589	0,1247	16,96	17,35	18,00	19,21	20,81	22,74	24,89	26,42	27,53
11,5	-1,0900	0,1243	17,28	17,69	18,37	19,63	21,27	23,23	25,37	26,86	27,94
12,0	-0,9385	0,1232	17,65	18,08	18,78	20,08	21,76	23,74	25,85	27,31	28,34
12,5	-0,8052	0,1214	18,05	18,50	19,23	20,57	22,27	24,25	26,34	27,75	28,75
13,0	-0,6971	0,1192	18,48	18,94	19,68	21,05	22,77	24,75	26,81	28,18	29,14
13,5	-0,6224	0,1167	18,91	19,38	20,14	21,52	23,25	25,23	27,25	28,59	29,52
14,0	-0,5705	0,1140	19,35	19,82	20,59	21,98	23,71	25,67	27,66	28,97	29,88

DISCUSIÓN

El presente estudio es el primero en proporcionar curvas de percentilos suavizadas mediante la aplicación del método LMS para la CB y las medidas derivadas de una muestra de más de 22 000 niños y niñas procedentes de poblaciones de seis provincias de Argentina. Dado que estas medidas antropométricas son dependientes de la edad y del sexo, este estudio proporciona no solo los percentilos, sino también los valores lambda, mu y sigma, que permiten

el cálculo de los puntajes z en ambos sexos y a cualquier edad, comprendida en el rango de 4 a 14 años.

La CB, así como el peso para la talla, han sido tradicionalmente utilizados para definir la desnutrición grave en los niños menores de 5 años de edad. Sin embargo, para la CB, la WHO²⁶ propone un único punto de corte independiente de la edad y del sexo y que corresponde a valores menores de 115 mm. Esto puede conducir, de acuerdo con lo expresado por Abdel-Rahman

TABLA 2. Percentilos (P) y valores de la asimetría (L) y coeficiente de variación (S) para el área muscular en los varones y las mujeres

Edad (años)	L	S	P3	P5	P10	P25	P50	P75	P90	P95	P97
Varones											
4,0	-0,0922	0,1611	10,64	11,04	11,68	12,85	14,31	15,94	17,60	18,67	19,41
4,5	-0,0655	0,1649	10,94	11,36	12,05	13,29	14,83	16,57	18,33	19,47	20,25
5,0	-0,0371	0,1687	11,22	11,67	12,39	13,71	15,34	17,18	19,04	20,25	21,07
5,5	-0,0084	0,1726	11,45	11,92	12,68	14,07	15,79	17,73	19,68	20,95	21,82
6,0	0,0189	0,1767	11,63	12,12	12,92	14,37	16,18	18,20	20,25	21,57	22,48
6,5	0,0419	0,1811	11,78	12,29	13,13	14,65	16,54	18,67	20,80	22,19	23,14
7,0	0,0509	0,1861	11,96	12,50	13,38	14,98	16,97	19,21	21,46	22,93	23,93
7,5	0,0362	0,1913	12,20	12,76	13,68	15,37	17,47	19,85	22,25	23,81	24,88
8,0	-0,0072	0,1958	12,48	13,07	14,03	15,79	18,01	20,53	23,09	24,78	25,94
8,5	-0,0807	0,1995	12,85	13,46	14,44	16,27	18,59	21,26	24,02	25,84	27,10
9,0	-0,1530	0,2028	13,28	13,90	14,91	16,80	19,23	22,06	25,01	26,99	28,38
9,5	-0,2030	0,2063	13,72	14,35	15,40	17,36	19,90	22,89	26,06	28,20	29,70
10,0	-0,2218	0,2109	14,10	14,76	15,85	17,90	20,58	23,75	27,13	29,43	31,05
10,5	-0,2122	0,2163	14,45	15,14	16,29	18,45	21,27	24,64	28,24	30,71	32,45
11,0	-0,1777	0,2225	14,78	15,51	16,73	19,02	22,02	25,60	29,44	32,06	33,91
11,5	-0,1251	0,2292	15,13	15,92	17,22	19,67	22,89	26,72	30,81	33,59	35,56
12,0	-0,0377	0,2364	15,56	16,41	17,83	20,51	23,99	28,12	32,49	35,45	37,52
12,5	0,0779	0,2438	16,04	17,00	18,58	21,54	25,36	29,83	34,49	37,61	39,78
13,0	0,1988	0,2506	16,60	17,67	19,45	22,75	26,96	31,81	36,78	40,05	42,31
13,5	0,3280	0,2574	17,14	18,37	20,37	24,07	28,71	33,96	39,24	42,67	45,01
14,0	0,4646	0,2645	17,57	18,97	21,25	25,40	30,52	36,20	41,80	45,37	47,78
Mujeres											
4,0	0,2445	0,1692	10,02	10,46	11,16	12,42	13,93	15,58	17,19	18,21	18,89
4,5	0,2361	0,1721	10,19	10,64	11,37	12,67	14,25	15,96	17,64	18,71	19,43
5,0	0,2166	0,1751	10,37	10,84	11,59	12,94	14,57	16,36	18,11	19,23	19,98
5,5	0,1742	0,1781	10,57	11,05	11,82	13,21	14,91	16,77	18,61	19,79	20,59
6,0	0,1013	0,1810	10,80	11,29	12,08	13,50	15,26	17,22	19,16	20,41	21,26
6,5	0,0064	0,1838	11,06	11,56	12,36	13,82	15,64	17,69	19,75	21,09	22,01
7,0	-0,0828	0,1869	11,36	11,86	12,68	14,18	16,06	18,21	20,41	21,86	22,86
7,5	-0,1445	0,1909	11,63	12,14	12,98	14,52	16,48	18,75	21,09	22,65	23,73
8,0	-0,1835	0,1960	11,88	12,40	13,26	14,87	16,92	19,32	21,83	23,51	24,68
8,5	-0,2097	0,2015	12,14	12,69	13,59	15,27	17,44	19,99	22,68	24,49	25,77
9,0	-0,2210	0,2067	12,43	13,00	13,95	15,71	18,01	20,72	23,60	25,56	26,94
9,5	-0,2343	0,2111	12,77	13,37	14,35	16,21	18,63	21,52	24,59	26,69	28,17
10,0	-0,2715	0,2145	13,20	13,82	14,85	16,79	19,34	22,40	25,69	27,95	29,55
10,5	-0,3019	0,2168	13,73	14,38	15,45	17,48	20,16	23,40	26,91	29,35	31,08
11,0	-0,2964	0,2185	14,34	15,02	16,15	18,28	21,11	24,54	28,27	30,86	32,71
11,5	-0,2399	0,2196	14,98	15,70	16,90	19,16	22,16	25,76	29,67	32,36	34,28
12,0	-0,1599	0,2202	15,62	16,40	17,68	20,11	23,28	27,06	31,10	33,86	35,81
12,5	-0,0752	0,2204	16,29	17,12	18,50	21,09	24,44	28,39	32,55	35,37	37,33
13,0	-0,0031	0,2203	16,97	17,87	19,35	22,10	25,63	29,75	34,03	36,89	38,88
13,5	0,0514	0,2201	17,69	18,65	20,22	23,13	26,85	31,13	35,55	38,48	40,50
14,0	0,0972	0,2198	18,43	19,44	21,10	24,18	28,07	32,52	37,08	40,08	42,15

et al.,²⁷ al sobrediagnóstico o a la subestimación de la desnutrición aguda en el grupo de edad menor de 5 años, lo que reduce efectivamente la sensibilidad de esta medida. En tanto que otros autores proponen que un valor < 134 mm es indicio de riesgo y que los puntos de corte de 125 y 115 marcan el límite para la desnutrición moderada y grave, respectivamente.²⁸ Es por ello por lo que el diagnóstico basado en la CB calculado con el método LMS, como lo realizado en este trabajo y los análogos de Addo et al.²¹

y Abdel-Rahman et al.,²⁷ sería más preciso al permitir definir nuevos puntos de corte específicos por sexo y edad.

Además, la fuerte correlación de la CB con diversos indicadores de adiposidad (peso e índice de masa corporal, porcentaje de grasa corporal y circunferencia de la cintura) permitiría también evaluar el sobrepeso y la obesidad de los niños de 9 a 11 años.¹⁰ Basándose en el análisis de curvas *Receiver Operating Characteristic (ROC)*, Craig et al.²⁹ propusieron distintos puntos de corte de la

Tabla 3. Percentilos (P) y valores de la asimetría (L) y coeficiente de variación (S) para el área grasa en los varones y las mujeres

Edad (años)	L	S	P3	P5	P10	P25	P50	P75	P90	P95	P97
Varones											
4,0	-0,3827	0,3057	4,91	5,21	5,72	6,74	8,20	10,11	12,41	14,15	15,45
4,5	-0,3970	0,3239	4,77	5,07	5,59	6,64	8,16	10,20	12,71	14,64	16,12
5,0	-0,4107	0,3429	4,62	4,92	5,45	6,53	8,11	10,29	13,03	15,19	16,86
5,5	-0,4210	0,3629	4,45	4,75	5,29	6,38	8,03	10,34	13,32	15,72	17,61
6,0	-0,4234	0,3835	4,24	4,54	5,08	6,19	7,87	10,30	13,51	16,15	18,28
6,5	-0,4166	0,4044	4,06	4,36	4,90	6,03	7,77	10,33	13,78	16,68	19,06
7,0	-0,4023	0,4250	3,96	4,27	4,82	5,99	7,83	10,56	14,33	17,55	20,21
7,5	-0,3830	0,4442	3,95	4,28	4,86	6,10	8,07	11,05	15,22	18,81	21,81
8,0	-0,3576	0,4614	4,02	4,37	4,99	6,33	8,47	11,74	16,35	20,36	23,72
8,5	-0,3266	0,4762	4,14	4,51	5,18	6,64	8,98	12,58	17,66	22,08	25,77
9,0	-0,2937	0,4888	4,28	4,69	5,42	7,01	9,58	13,52	19,07	23,88	27,87
9,5	-0,2607	0,4997	4,43	4,87	5,67	7,39	10,19	14,47	20,48	25,64	29,89
10,0	-0,2268	0,5086	4,57	5,04	5,90	7,76	10,77	15,38	21,78	27,23	31,69
10,5	-0,1964	0,5156	4,68	5,18	6,09	8,08	11,30	16,18	22,91	28,56	33,15
11,0	-0,1759	0,5208	4,76	5,29	6,25	8,34	11,71	16,81	23,79	29,62	34,30
11,5	-0,1652	0,5247	4,81	5,35	6,34	8,49	11,97	17,22	24,39	30,34	35,11
12,0	-0,1641	0,5276	4,83	5,38	6,38	8,56	12,09	17,44	24,73	30,79	35,65
12,5	-0,1698	0,5297	4,82	5,37	6,36	8,55	12,09	17,47	24,83	30,97	35,90
13,0	-0,1799	0,5308	4,78	5,33	6,31	8,48	11,99	17,35	24,74	30,93	35,94
13,5	-0,1919	0,5303	4,75	5,28	6,25	8,38	11,85	17,16	24,52	30,73	35,77
14,0	-0,2043	0,5287	4,72	5,24	6,19	8,29	11,70	16,94	24,25	30,44	35,49
Mujeres											
4,0	-0,2514	0,3061	5,44	5,79	6,39	7,57	9,23	11,37	13,85	15,67	17,01
4,5	-0,2332	0,3223	5,24	5,60	6,21	7,42	9,14	11,39	14,01	15,95	17,39
5,0	-0,2161	0,3397	5,04	5,40	6,02	7,28	9,06	11,42	14,21	16,28	17,82
5,5	-0,1979	0,3581	4,83	5,20	5,84	7,13	8,99	11,47	14,43	16,65	18,31
6,0	-0,1762	0,3770	4,64	5,01	5,67	7,00	8,93	11,54	14,69	17,05	18,84
6,5	-0,1560	0,3962	4,47	4,86	5,53	6,91	8,94	11,70	15,05	17,59	19,51
7,0	-0,1420	0,4157	4,41	4,81	5,51	6,97	9,14	12,11	15,77	18,56	20,67
7,5	-0,1303	0,4347	4,43	4,86	5,61	7,18	9,53	12,80	16,86	19,98	22,36
8,0	-0,1223	0,4506	4,52	4,98	5,78	7,47	10,04	13,64	18,16	21,65	24,33
8,5	-0,1240	0,4608	4,69	5,18	6,04	7,86	10,65	14,59	19,58	23,47	26,46
9,0	-0,1306	0,4652	4,93	5,44	6,35	8,29	11,27	15,52	20,93	25,18	28,46
9,5	-0,1313	0,4663	5,14	5,68	6,64	8,67	11,79	16,26	21,97	26,46	29,94
10,0	-0,1209	0,4666	5,31	5,87	6,86	8,97	12,21	16,83	22,72	27,35	30,92
10,5	-0,1020	0,4675	5,45	6,02	7,06	9,24	12,60	17,36	23,40	28,11	31,73
11,0	-0,0774	0,4682	5,57	6,17	7,25	9,53	13,01	17,92	24,09	28,87	32,51
11,5	-0,0480	0,4677	5,70	6,34	7,46	9,84	13,46	18,51	24,79	29,59	33,23
12,0	-0,0168	0,4654	5,87	6,53	7,72	10,21	13,96	19,15	25,50	30,31	33,92
12,5	0,0131	0,4612	6,07	6,77	8,02	10,62	14,52	19,83	26,26	31,05	34,62
13,0	0,0388	0,4541	6,31	7,05	8,35	11,07	15,08	20,49	26,94	31,70	35,22
13,5	0,0598	0,4444	6,59	7,36	8,71	11,51	15,60	21,06	27,46	32,14	35,57
14,0	0,0757	0,4336	6,89	7,69	9,08	11,93	16,08	21,52	27,85	32,42	35,75

FIGURA 1. Percentilos para circunferencia del brazo en los varones y las mujeres

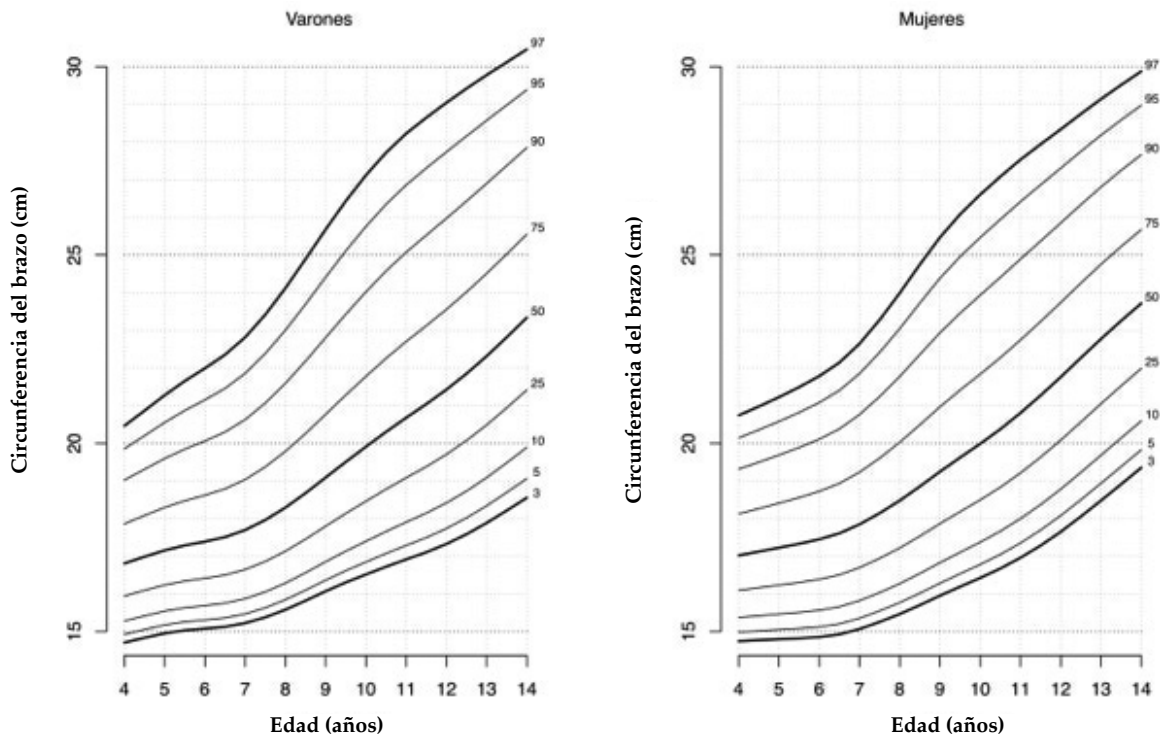
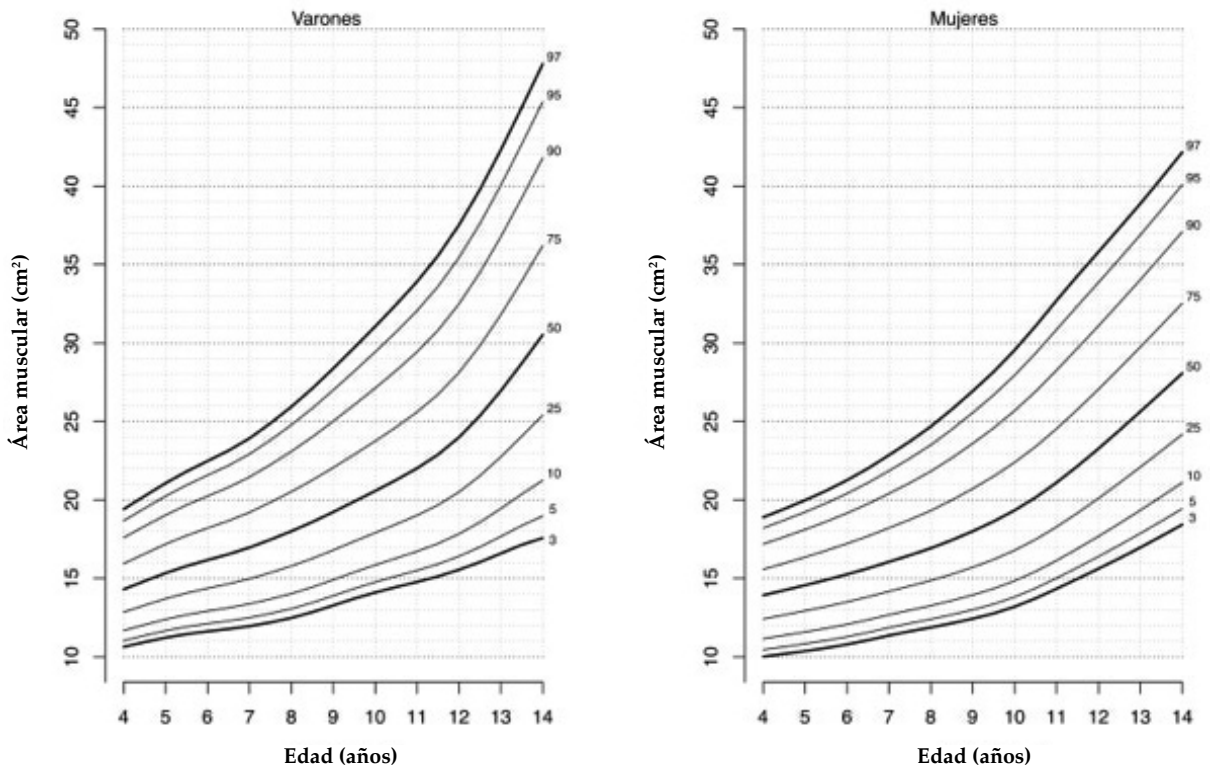


FIGURA 2. Percentilos para el área muscular en los varones y las mujeres



CB para identificar sobrepeso según sexo y edad. Sin embargo, los puntos de corte pueden variar en función del origen étnico de las poblaciones,¹⁰ razón por la cual, ante la inexistencia de un estándar, es recomendable contar con referencias locales.

En relación con lo anteriormente explicitado, la CB de los niños analizados en el presente estudio fue, en general, mayor de lo reportado por Lejarraga et al.⁸ para los percentilos 50 y 97. Esta diferencia podría relacionarse con lo descrito por Guimarey et al.,³⁰ quienes informaron, transcurridos 30 años, incrementos significativos entre cohortes de niños de la ciudad de La Plata, Buenos Aires, del perímetro del brazo, así como del PT y del área adiposa mesobraquial.

Las diferencias observadas en el AG, a todas las edades, fueron a favor de las niñas, mientras que lo inverso ocurrió con el AM, lo que se correspondió, posiblemente, con la variación en la composición corporal propia de cada sexo. Sobre esta base, la suma de efectos tendió a compensarse y se expresaron en escasas diferencias sexuales en la CB.⁸

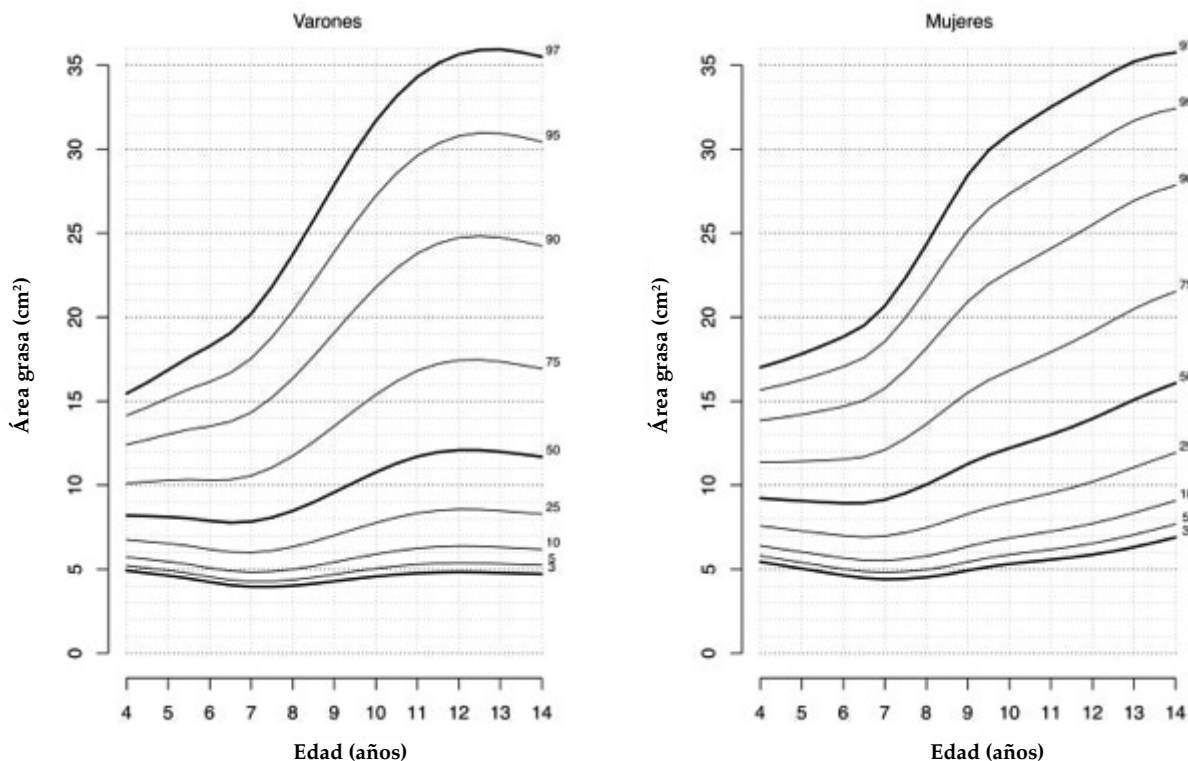
Dentro de las limitaciones de este trabajo, se puede considerar el hecho de que no se dispone

de datos que abarquen todas las etapas del crecimiento. No obstante, posee, como principales fortalezas, que los datos antropométricos incluyen, en promedio, a más de 2000 escolares para cada una de las diez edades consideradas y que representan diferentes provincias con variabilidad ecogeográfica y socioeconómica. Se requiere, a futuro, la realización de estudios que permitan definir los puntos de corte para evaluar la malnutrición por defecto o por exceso y la validación de estos indicadores a través de su asociación con otros indicadores de adiposidad. En conclusión, los valores de percentilos, tabulados y graficados, de la circunferencia y de las AM y AG del brazo pueden ser considerados como una referencia local para estudios epidemiológicos y antropológicos. ■

Agradecimientos

Los autores agradecen a los niños y a sus padres por su colaboración desinteresada. A las autoridades escolares y a los maestros que facilitaron el trabajo de campo en los establecimientos educativos. A las instituciones que brindaron su apoyo financiero.

FIGURA 3. Percentilos para el área grasa en los varones y las mujeres



REFERENCIAS

- Ugochukwu EG. Estimation of total muscle mass from simple anthropometric measurements for adults of Igbo ethnic group of South East Nigeria. *Ann Bioanthropol.* 2016;4(2):111-7.
- Alfaro E, Bejarano I, Dipierri J, Quispe Y, et al. Percentilos de peso, talla e índice de masa corporal de escolares jujeños calculados por el método LMS. *Arch Argent Pediatr.* 2004;102(6):431-9.
- Bolzán A, Mercer R. Seguridad alimentaria y retardo crónico del crecimiento en niños pobres del norte argentino. *Arch Argent Pediatr.* 2009;107(3):221-8.
- Dahinten SL, Castro LE, Zavatti JR, Forte LM, et al. Growth of school children in different urban environments in Argentina. *Ann Hum Biol.* 2011;38(2):219-27.
- Candelas N, Terán JM, López Barbancho D, Díaz MC, et al. Altitude effect on birth weight and prematurity in the Province of Catamarca (Argentina). *Am J Hum Biol.* 2015;27(4):526-9.
- Pajuelo J, Amemiya I. Los indicadores antropométricos del brazo en los niños escolares del Perú. *An Fac Med.* 1998;59(1):23-28.
- Jelliffe DB, Jelliffe EFP. The arm circumference as a public health index of protein-calorie malnutrition of early childhood. *J Trop Pediatr (1967).* 1969;15(4):253-60.
- Lejarraga H, Markevich L, Sanchirico F, Cusminsky M. Reference tables of arm circumference from birth to 12 years of age for Argentinian girls and boys. *Arch Latinoam Nutr.* 1983;33(1):139-57.
- Ayu DR, Aditiawati A, Anzar J, Bahar E. Upper arm circumference measurement for detecting overweight and obesity in children aged 6-7 years. *Paediatr Indones.* 2017;57(1):23-9.
- Chaput JP, Katzmarzyk PT, Barnes JD, Fogelholm M, et al. Mid-upper arm circumference as a screening tool for identifying children with obesity: a 12-country study. *Pediatr Obes.* 2017;12(6):439-45.
- Mantilla-Hernández MC, Niño-Bautista L, Prieto-Pinilla EE, Galvis-Padilla D, et al. Validez de la cinta braquial para detección de desnutrición aguda en niñas y niños entre 6 y 59 meses de edad en escenarios de emergencias y desastres. *Rev Salud Pública.* 2014;16(2):195-207.
- Behar AR. La construcción cultural del cuerpo: El paradigma de los trastornos de la conducta alimentaria. *Rev Chil Neuro-Psiquiatr.* 2010;48(4):319-34.
- Mramba L, Ngari M, Mwangome M, Muchai L, et al. A growth reference for mid upper arm circumference for age among school age children and adolescents, and validation for mortality: growth curve construction and longitudinal cohort study. *BMJ.* 2017;358:j3423.
- Reilly JJ. Mid-upper arm circumference (MUAC): new applications for an old measure. *Arch Dis Child.* 2017;102(1):1-2.
- Corvos Hidalgo CA. Evaluación antropométrica del estado nutricional empleando la circunferencia del brazo en estudiantes universitarios. *Nutr Clín Diet Hosp.* 2011;31(3):22-7.
- Rolland-Cachera MF, Brambilla P, Manzoni P, Akrouf M, et al. Body composition assessed on the basis of arm circumference and triceps skinfold thickness: a new index validated in children by magnetic resonance imaging. *Am J Clin Nutr.* 1997;65(6):1709-13.
- McDowell MA, Fryar CD, Ogden CL, Flegal KM. Anthropometric reference data for children and adults: United States, 2003–2006. *Natl Health Stat Report.* 2008;22(10):1-48.
- World Health Organization. WHO Child Growth Standards. Length/height-for-age, weight-for-age, weight-for-length, weight-for-height and body mass index-for-age. Methods and development. NLM classification: WS 103. Geneva, Switzerland; 2006. [Consulta: 7 de marzo de 2018]. Disponible en: http://www.who.int/childgrowth/standards/Technical_report.pdf.
- World Health Organization. WHO Child Growth Standards: Head Circumference-for-Age, Arm Circumference-for-Age, Triceps Skinfold-for-Age and Subscapular Skinfold-for-Age Methods and Development. Geneva, Switzerland; 2007. [Consulta: 7 de marzo de 2018]. Disponible en: http://www.who.int/childgrowth/standards/second_set/technical_report_2/en.
- Frisancho AR. Anthropometric standards. An interactive nutritional reference of body size and body composition for children and adults. Ann Arbor: University of Michigan Press; 2008.
- Addo OY, Himes JH, Zemel BS. Reference ranges for midupper arm circumference, upper arm muscle area, and upper arm fat area in US children and adolescents aged 1-20 y. *Am J Clin Nutr.* 2016;105(1):111-20.
- Funes Lastra P, Agrelo F, Guita S, Chiquito FC de, et al. Estudio del crecimiento y desarrollo de niños normales de la ciudad de Córdoba a través de una muestra representativa. Córdoba: Ministerio de Bienestar Social, Departamento de Maternidad e Infancia, y Centro de Estudios de Crecimiento y Desarrollo del Niño; 1975.
- Stewart A, Marfell-Jones M, International Society for the Advancement of Kinanthropometry. International Standards For Anthropometric Assessment. Glasgow, U.K: ISAK; 2011.
- Cole TJ, Green PJ. Smoothing reference centile curves: the LMS method and penalized likelihood. *Stat Med.* 1992;11(10):1305-19.
- Cole TJ. The British, American NCHS, and Dutch weight standard compared using the LMS method. *Am J Hum Biol.* 1989;1(4):397-408.
- World Health Organization. WHO Child growth standards and the identification of severe acute malnutrition in infants and children: A Joint Statement by the World Health Organization and the United Nations Children's Fund. Geneva, Switzerland; 2009. [Consulta: 12 de abril de 2018]. Disponible en: http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44129/9789241598163_eng.pdf?sequence=1.
- Abdel-Rahman SM, Bi C, Thaete K. Construction of Lambda, Mu, Sigma values for determining mid-upper arm circumference Z scores in U.S. children aged 2 months through 18 years. *Nutr Clin Pract.* 2017;32(1):68-76.
- Marrodán MD, Cabañas MD, Gómez A, González-Montero de Espinosa M, et al. Errores técnicos de medida en el diagnóstico de la desnutrición infantil: datos procedentes de intervenciones de Acción Contra el Hambre entre 2001 y 2010. *Nutr Clín Diet Hosp.* 2013;33(2):7-15.
- Craig E, Bland R, Ndirangu J, Reilly JJ. Use of mid-upper arm circumference for determining overweight and overfatness in children and adolescents. *Arch Dis Child.* 2014;99(8):763-6.
- Guimarey LM, Castro LE, Torres MF, Cesani MF, et al. Secular changes in body size and body composition in schoolchildren from La Plata city (Argentina). *Anthrop Anz.* 2014;71(3):287-301.

Reference percentiles for mid-upper arm circumference, upper arm muscle and fat areas in the Argentine child and adolescent population (4-14 years old)

- a. Adaptation and Ontogenesis Research Laboratory, School of Natural Sciences and Museum.
- b. Veterinarian Genetics Institute, School of Veterinary Sciences, Scientific-Technological Center (Centro Científico Tecnológico, CCT), National Scientific and Technical Research Council La Plata, Buenos Aires.
- c. Institute of Anthropological Sciences, School of Philosophy and Literature, Universidad de Buenos Aires, Argentina.
- d. Institute of Ecoregions of the Andes, Universidad Nacional de Jujuy (UNJu)-CONICET.
- e. Institute for High Altitude Biology, UNJu.
- f. Unit of Biological Anthropology Research, School of Humanities and Social Sciences, UNJu.
- g. Laboratory of Biological Anthropology, Institute of Southern Diversity and Evolution, CCT-National Patagonian Center, CONICET.
- h. School of Natural Sciences and Health, Universidad Nacional San Juan Bosco (UNPSJB).
- i. Center of Biological Anthropology Studies, Universidad Nacional de Catamarca (UNCA).
- j. Regional Institute of Sociocultural Studies, CONICET-UNCA.
- k. Center of Parasitological and Vector Investigations, UNLP-CCT, CONICET, Argentina.
- l. Research Group for Nutrition Epidemiology, Department of Biodiversity, Ecology and Evolution, School of Biological Sciences, Universidad Complutense de Madrid, Spain.

E-mail address:
Evelia E. Oyhenart, M.D.:
oyhenart@icnym.unlp.edu.ar

Funding:
In Argentina, funds were provided by the National Agency of Scientific and Technological Promotion (Agencia Nacional de Promoción Científica y Tecnológica [ANPCyT]: PICT 01541; PICT 07391; PICTO 00139; PICTO 32451), the National Scientific and Technical Research Council (Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas [CONICET]: PIP 0106), and the Department of Science and Technology (Secretaría de Ciencia y Técnica [SECyT]: UNLP 11N/679; UNCA L449; UNJu F0013; UNPSJB C30); in Spain, funds were provided by the Ministry of Education and Science of Spain (05372).

Conflict of interest:
None.

Received: 9-2-2018
Accepted: 1-31-2019

Evelia E. Oyhenart, M.D.^{a,b}, María F. Torres, M.D.^{b,c}, Mariela Garraza, M.D.^{a,b}, María F. Cesani, M.D.^{a,b}, Bárbara Navazo, B.S.^{a,b}, Luis E. Castro, M.D.^a, Emma Alfaro, M.D.^{d,e}, Ignacio F. Bejarano, Magister^{ef}, Rafael Carrillo, B.S.^{ef}, Silvia L. Dahinten, M.D.^{g,h}, Delia Lomaglio, M.D.^{ij}, María A. Luis, B.S.^a, Natalia Menecier, B.S.ⁱ, Fabián A. Quintero, M.D.^{a,b}, Estela M. Román, B.S.^{d,e}, María L. Zonta, M.D.^k, María D. Marrodán Serrano, M.D.^l and José E. Dipierri, M.D.^{d,e}

ABSTRACT

Introduction: Mid-upper arm circumference (MUAC) is widely recognized as an adequate indicator of nutritional status.

Objective: To estimate the reference percentiles for MUAC, upper arm muscle area (UAMA), and upper arm fat area (UAFA) in the Argentine child and adolescent population using the LMS method (lambda, mu, sigma)

Materials and methods: The sample was made up of schoolchildren aged 4.0-13.9 years living in Jujuy, Catamarca, Misiones, Buenos Aires, Mendoza, and Chubut. MUAC and tricipital skinfold anthropometric measurements were obtained between 2003 and 2008 as per standardized protocols. UAMA and UAFA were calculated, and percentiles by age and sex were estimated and compared using an analysis of variance.

Results: A total of 22 736 schoolchildren (11 397 boys and 11 339 girls) were included. The 50th percentile was higher for the MUAC and UAFA among girls and for the UAMA among boys. The MUAC curves showed sharper increases as of 7 years old in all percentiles among both boys and girls. A similar pattern was observed for the UAMA, with higher values among boys. Lastly, the UAFA showed a constant increase among girls and a stabilization among boys as of 11 years old. Differences for age were observed.

Conclusions: The tabulated and plotted percentiles and the MUAC, UAMA, and UAFA may be used as local references for epidemiological and anthropological studies.

Key words: reference values, anthropometry, body composition, Argentina, LMS method.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2019.eng.e347>

To cite: Oyhenart EE, Torres MF, Garraza M, Cesani MF, et al. Reference percentiles for mid-upper arm circumference, upper arm muscle and fat areas in the Argentine child and adolescent population (4-14 years old). *Arch Argent Pediatr* 2019;117(4):e347-e355.

INTRODUCTION

Anthropometric measurements are valuable tools to assess growth and nutritional status because they are methodologically simple and low cost for large scale studies.¹ In this regard, for comparison purposes, it is important to have reference values that reflect, whenever possible, population variability.

Previous auxological assessments conducted in Argentine population groups have demonstrated that their growth patterns are heterogeneous. Such diversity is mainly attributed to the effect of environmental factors, such as geographic, meteorological, economic, social, and cultural factors that outline the vast national territory.²⁻⁵

Since 1920, mid-upper arm circumference (MUAC) has been recognized as an indicator of nutritional status for populations in different regions worldwide.⁶ This anthropometric measure is particularly useful in emergency situations that require a rapid field assessment,^{7,8} in isolated settings where there are no stadiometers, scales or other measurement instruments,^{9,10} in famine or refugee crisis situations where height and weight are hard to determine, especially in malnourished children,¹¹ or when the measurement of body weight is considered inadequate because it may induce body image issues associated with an ideal body model.¹² Likewise, the MUAC has been used as an additional screening

and prevention tool because it is capable of predicting infant mortality¹³ due to its reliability, low possibility of error between observers, and easy suitability for being recorded by health care agents.

Recent studies have demonstrated that, in addition to the traditional use of MUAC to estimate malnutrition, it is greatly useful for clinical assessment and epidemiological surveillance of obesity in developing countries.^{9,10,14} The combination of MUAC and tricipital skinfold (TSF) allows to estimate, in an indirect manner, the upper arm fat area (UAFA) and the upper arm lean mass.⁷ Estimating these body composition parameters enables to know calorie and protein reserves and also to identify risk factors related to malnutrition, both by excess and deficiency.¹⁵ The reliability of estimations made using the upper arm anthropometry has been validated with magnetic resonance imaging approximately two decades ago and has demonstrated a high correlation, especially, UAFA.¹⁶

Since 1976, the National Health Survey has published, together with other anthropometric measures, the percentiles for MUAC in boys and girls in the United States population aged 2 months to 19 years.¹⁷ However, while in the first place the World Health Organization (WHO) had not recommended or included the MUAC in the growth charts for children aged 5-19 years,^{13,18} it was considered among the Multicentre Growth Reference Study Group measures for children aged 0-5 years.¹⁹

For the analysis of mid-upper arm body composition using the MUAC and its derivative outcome measures, upper arm muscle area (UAMA) and UAFA, there are widely used references, as the one proposed by Frisancho²⁰ and the more recent one published by Addo et al.,²¹ based on national surveys on the health of the American population. In Argentina, to date, the only MUAC reference values available correspond to the Córdoba²² and Buenos Aires⁸ populations.

In this context, and considering the aspects mentioned before, the objective of this study was to estimate the reference percentiles for MUAC, and the UAMA and UAFA values in the Argentine child and adolescent population.

POPULATION AND METHODS

Population

The sample was made up by schoolchildren attending kindergarten, primary and secondary

school living in six provinces from the five Argentine geographic regions: Jujuy and Catamarca (Northwest region), Misiones (Northeast region), Buenos Aires (Central region), Mendoza (Cuyo), and Chubut (Patagonia). The sampling was selected by convenience, in a non-probabilistic fashion. The following cities and towns from each province were included: San Salvador de Jujuy, Susques, Fraile Pintado, and Humahuaca (Jujuy); San Fernando del Valle de Catamarca, and El Peñón (Catamarca); Aristóbulo del Valle (Misiones); Brandsen, La Plata, Magdalena, and Punta Indio (Buenos Aires); General Alvear and San Rafael (Mendoza); Puerto Madryn (Chubut). The authorization to enter schools was requested to each district's school authorities. The eligible population included all schoolchildren from 4.0 to 13.9 years of age who attended school on the day of the anthropometric assessment and who submitted a written authorization from their parents/guardians. Children with chronic or acute conditions or receiving drug treatment at the time of the study were excluded, as well as those who failed to submit a written authorization from their parents/guardians, and those who refused to take part in the study, even if they had their parents'/guardians' authorization.

METHODS

A descriptive, cross-sectional design was used in this study. Measurements were taken at public schools during the 2003-2008 period as per the standardized protocols proposed by the International Society for the Advancement of Kinanthropometry (ISAK).²³ Using the left arm, in a relaxed state, the MUAC was measured in centimeters using a non-extensible tape measure with a 1 mm precision, while the TSF was taken in millimeters using a Lange caliper with constant pressure and a 1 mm precision. Instruments were calibrated at the beginning of each anthropometric session. All anthropometric measures were taken by the authors, who are specialists trained in anthropometric techniques. Before data collection, all anthropometrists got together and estimated the intra- and inter-observer error, which was below 5 %, thus ensuring measurement standardization.²³

Based on collected anthropometric outcome measures, the total area (TA), UAMA, and UAFA of the arm were estimated using the formulas proposed by Frisancho:²⁰

$$TA = [(\pi/4) \times (MUAC/\pi^2)]$$

$$UAMA = (MUAC - \pi \times TSF)^2 / 4\pi$$

$$UAFA = TA - UAMA$$

Each child's decimal age was estimated based on the date of birth obtained from their national identity document or school records and the date of measurement.

Statistical analysis

Data were grouped by sex and decimal age. Each decimal year was divided by two, thus resulting in 21 age ranges. Crude data dispersion was analyzed and extreme measures were removed using ± 4 standard deviations (SDs) as cut-off point.² Based on this criterion, 42 cases were removed from the total (0.18 %).

The LMS method was used to calculate percentiles. This method summarizes the changes in the distribution of anthropometric measures based on age using the lambda (L), mu (M), and sigma (S) curves, which account for asymmetry, median, and variance, respectively. It uses a Box-Cox transformation (L) to adapt anthropometric data distribution to a normal distribution by minimizing mainly the effects of asymmetry but not kurtosis.²⁴ The L, M, and S parameters were estimated according to the maximum penalized likelihood procedure.²⁴

Percentiles (P) were estimated based on the following formula:²⁵

$$P = M [1 + LSZ]^{1/L}$$

Where L, M, and S corresponded to the values estimated for each age and the Z-score (Z) corresponded to the targeted percentile. The Q test was used to estimate the goodness-of-fit. Schoolchildren's decimal age was used and the curves were set so that the Y axis showed age in whole numbers and the equidistant points between whole numbers.

Data were processed using the LMS chart Maker Pro software. This version allowed to adjust models considering the weight of samples and group selection. Likewise, it allowed to estimate the goodness-of-fit using the Q test. The L, M, and S degrees of freedom used to adjust the curve corresponded to 3-5-3, respectively. Curves were plotted using the R 3.2.0 software.

The percentiles estimated by age for MUAC, UAMA and UAFA, for each sex, were compared using plots and studied with an analysis of variance (ANOVA).

Ethical considerations

Research was done in accordance with the 1948 Universal Declaration of Human Rights,

the ethical standards established by the 1947 Nuremberg Code, and the 1964 Declaration of Helsinki, as amended, with special attention to the provisions of the Protection of Personal Information Act (no. 25326).

The study was approved by the committee of Hospital de la Escuela Interzonal "San Juan Bautista" of Catamarca, the Bioethics Committee of the province of Jujuy, and the Bioethics Committee of the Latin American School of Bioethics (Escuela Latinoamericana de Bioética, CELABE) for the province of Buenos Aires, Chubut, Mendoza, and Misiones.

RESULTS

The study included 22 736 children (11 397 boys and 11 339 girls) aged 4.0-13.9 years. Participant distribution was as follows: Jujuy, 1700 (842 boys and 858 girls); Catamarca, 941 (456 boys and 485 girls); Misiones, 2206 (1088 boys and 1118 girls); Buenos Aires, 8420 (4177 boys and 4243 girls); Mendoza, 6652 (3369 boys and 3283 girls), and Chubut, 2817 (1465 boys and 1352 girls).

The sample representation by age and sex was as follows: 4.0-4.9 years (1238: 637 boys, 601 girls), 5.0-5.9 years (1940: 1015 boys, 925 girls), 6.0-6.9 years (2405: 1253 boys, 1152 girls), 7.0-7.9 years (2510: 1292 boys, 1218 girls), 8.0-8.9 years (2649: 1284 boys, 1365 girls), 9.0-9.9 years (2720: 1375 boys, 1345 girls), 10.0-10.9 years (2631: 1275 boys, 1356 girls), 11.0-11.9 years (2593: 1276 boys, 1317 girls), 12.0-12.9 years (2319: 1117 boys, 1202 girls), and 13.0-13.9 years (1731: 873 boys, 858 girls).

Tables 1-3 and Figures 1-3 show values in a 9-percentile format: 3rd, 5th, 10th, 25th, 50th, 75th, 90th, 95th, and 97th, corresponding to the MUAC, UAMA, and UAFA for boys and girls aged 4-14 years, classified into 6-month periods. The tables also show the L and S parameters.

In general, the 50th percentile was higher for the MUAC and UAFA among girls and for the UAMA among boys (Tables 1-3).

The MUAC curves showed more marked increases as of 7 years old in all percentiles among both boys and girls (Figure 1). A similar pattern was observed for the UAMA, with higher values among boys (Figure 2). Lastly, the UAFA showed a constant increase among girls and a stabilization among boys as of 11 years old (Figure 3).

Statistically significant differences were observed in all age comparisons. For MUAC, among boys: $F = 2.515$, $p < 0.0001$; among girls:

F = 2.769, $p < 0.0001$; for UAMA, among boys: F = 3.405, $p < 0.0001$; among girls: F = 3.485, $p < 0.0001$; for UAFA, among boys: F = 1.260, $p < 0.0001$; among girls: F = 1.425, $p < 0.0001$.

DISCUSSION

This is the first study that provides smoothed percentile curves using the LMS method for the MUAC and derivative measures in a sample of more than 22 000 boys and girls from six provinces of Argentina. These anthropometric measures are dependent on age and sex, so this

study provides not only percentiles, but also the lambda, mu, and sigma values, which are useful to estimate the Z-scores in both males and females at any age in the 4-14 year-old range.

The MUAC and the weight for height values have been traditionally used to define severe malnutrition in children younger than 5 years old. However, for the MUAC, the WHO²⁶ has proposed a single cut-off point, regardless of age and sex, corresponding to a value under 115 mm. According to what has been stated by Abdel-Rahman et al.,²⁷ this may lead to overdiagnosing

TABLE 1. Percentiles (P), asymmetry (L), and coefficient of variation (S) for mid-upper arm circumference (cm) among boys and girls

Age (years old)	L	S	P3	P5	P10	P25	P50	P75	P90	P95	P97
Boys											
4.0	-2.4023	0.0843	14.70	14.92	15.28	15.94	16.81	17.86	19.02	19.85	20.46
4.5	-2.5126	0.0864	14.83	15.05	15.41	16.09	16.99	18.08	19.31	20.20	20.87
5.0	-2.6094	0.0886	14.95	15.17	15.54	16.23	17.15	18.29	19.59	20.55	21.27
5.5	-2.6723	0.0909	15.03	15.26	15.63	16.34	17.29	18.47	19.84	20.87	21.65
6.0	-2.6917	0.0934	15.07	15.30	15.69	16.41	17.39	18.62	20.06	21.15	21.99
6.5	-2.6721	0.0963	15.12	15.36	15.75	16.50	17.51	18.79	20.30	21.45	22.35
7.0	-2.6350	0.0995	15.22	15.47	15.87	16.65	17.70	19.03	20.63	21.86	22.81
7.5	-2.5920	0.1031	15.38	15.63	16.05	16.86	17.96	19.37	21.07	22.38	23.42
8.0	-2.5368	0.1067	15.58	15.84	16.29	17.13	18.29	19.78	21.59	23.00	24.12
8.5	-2.4538	0.1106	15.82	16.10	16.56	17.45	18.67	20.26	22.18	23.69	24.89
9.0	-2.3352	0.1146	16.07	16.36	16.85	17.80	19.09	20.77	22.81	24.41	25.68
9.5	-2.1857	0.1187	16.30	16.62	17.13	18.14	19.51	21.28	23.43	25.11	26.44
10.0	-2.0179	0.1226	16.51	16.85	17.40	18.46	19.91	21.78	24.02	25.76	27.12
10.5	-1.8499	0.1259	16.72	17.07	17.66	18.78	20.30	22.25	24.57	26.35	27.72
11.0	-1.6813	0.1286	16.92	17.29	17.90	19.08	20.68	22.70	25.07	26.86	28.23
11.5	-1.5160	0.1307	17.10	17.49	18.14	19.38	21.04	23.12	25.52	27.31	28.65
12.0	-1.3531	0.1319	17.33	17.74	18.42	19.71	21.42	23.56	25.97	27.74	29.05
12.5	-1.1754	0.1325	17.59	18.02	18.73	20.07	21.85	24.02	26.43	28.16	29.42
13.0	-0.9772	0.1323	17.88	18.34	19.09	20.49	22.31	24.51	26.90	28.57	29.78
13.5	-0.7580	0.1315	18.21	18.69	19.48	20.94	22.82	25.03	27.37	28.98	30.12
14.0	-0.5243	0.1305	18.55	19.06	19.89	21.41	23.34	25.55	27.85	29.39	30.46
Girls											
4.0	-1.8595	0.0886	14.74	14.98	15.37	16.09	17.02	18.12	19.31	20.14	20.74
4.5	-1.8010	0.0911	14.77	15.01	15.42	16.16	17.12	18.26	19.50	20.36	20.98
5.0	-1.7504	0.0937	14.79	15.05	15.46	16.23	17.23	18.41	19.69	20.58	21.22
5.5	-1.7076	0.0965	14.82	15.08	15.51	16.30	17.33	18.56	19.89	20.82	21.49
6.0	-1.6716	0.0994	14.85	15.12	15.56	16.39	17.45	18.72	20.11	21.08	21.78
6.5	-1.6682	0.1022	14.92	15.20	15.66	16.50	17.61	18.93	20.38	21.40	22.14
7.0	-1.7061	0.1053	15.06	15.35	15.82	16.70	17.84	19.23	20.76	21.85	22.64
7.5	-1.7482	0.1088	15.25	15.55	16.03	16.94	18.14	19.60	21.24	22.41	23.28
8.0	-1.7681	0.1125	15.46	15.77	16.27	17.22	18.48	20.02	21.77	23.04	23.99
8.5	-1.7594	0.1160	15.70	16.02	16.54	17.53	18.85	20.49	22.36	23.72	24.75
9.0	-1.7148	0.1189	15.95	16.28	16.83	17.86	19.25	20.97	22.93	24.38	25.47
9.5	-1.6414	0.1212	16.19	16.53	17.10	18.18	19.62	21.41	23.46	24.96	26.08
10.0	-1.5409	0.1229	16.42	16.78	17.37	18.49	19.99	21.84	23.93	25.47	26.61
10.5	-1.4116	0.1242	16.67	17.05	17.66	18.83	20.38	22.27	24.41	25.95	27.08
11.0	-1.2589	0.1247	16.96	17.35	18.00	19.21	20.81	22.74	24.89	26.42	27.53
11.5	-1.0900	0.1243	17.28	17.69	18.37	19.63	21.27	23.23	25.37	26.86	27.94
12.0	-0.9385	0.1232	17.65	18.08	18.78	20.08	21.76	23.74	25.85	27.31	28.34
12.5	-0.8052	0.1214	18.05	18.50	19.23	20.57	22.27	24.25	26.34	27.75	28.75
13.0	-0.6971	0.1192	18.48	18.94	19.68	21.05	22.77	24.75	26.81	28.18	29.14
13.5	-0.6224	0.1167	18.91	19.38	20.14	21.52	23.25	25.23	27.25	28.59	29.52
14.0	-0.5705	0.1140	19.35	19.82	20.59	21.98	23.71	25.67	27.66	28.97	29.88

or underestimating acute malnutrition in the age group younger than 5 years, thus effectively reducing the sensitivity of this measure. However, other authors have proposed that a < 134 mm cut-off point is an indicator of risk and that a 125 mm and a 115 mm cut-off point would set the limit for moderate and severe malnutrition, respectively.²⁸ For this reason, a diagnosis based on the MUAC using the LMS method, as used in this study and in those by Addo et al.,²¹ and Abdel-Rahman et al.,²⁷ would be more accurate because it would allow to define new cut-off points specific for age and sex.

In addition, the strong correlation between the MUAC and several adiposity indicators (weight and body mass index, body fat percentage and waist circumference) would also help to assess overweight and obesity in children between 9 and 11 years old.¹⁰ Based on the receiver operating characteristic (ROC) curve analysis, Craig et al.,²⁹ proposed different cut-off points for the MUAC to identify overweight by age and sex. Nevertheless, cut-off points may vary depending on the ethnic origin of populations;¹⁰ for this reason, given that there is no standard reference, it is recommended to have local references available.

TABLE 2. Percentiles (P), asymmetry (L), and coefficient of variation (S) for upper arm muscle area (cm²) among boys and girls

Age (years old)	L	S	P3	P5	P10	P25	P50	P75	P90	P95	P97
Boys											
4.0	-0.0922	0.1611	10.64	11.04	11.68	12.85	14.31	15.94	17.60	18.67	19.41
4.5	-0.0655	0.1649	10.94	11.36	12.05	13.29	14.83	16.57	18.33	19.47	20.25
5.0	-0.0371	0.1687	11.22	11.67	12.39	13.71	15.34	17.18	19.04	20.25	21.07
5.5	-0.0084	0.1726	11.45	11.92	12.68	14.07	15.79	17.73	19.68	20.95	21.82
6.0	0.0189	0.1767	11.63	12.12	12.92	14.37	16.18	18.20	20.25	21.57	22.48
6.5	0.0419	0.1811	11.78	12.29	13.13	14.65	16.54	18.67	20.80	22.19	23.14
7.0	0.0509	0.1861	11.96	12.50	13.38	14.98	16.97	19.21	21.46	22.93	23.93
7.5	0.0362	0.1913	12.20	12.76	13.68	15.37	17.47	19.85	22.25	23.81	24.88
8.0	-0.0072	0.1958	12.48	13.07	14.03	15.79	18.01	20.53	23.09	24.78	25.94
8.5	-0.0807	0.1995	12.85	13.46	14.44	16.27	18.59	21.26	24.02	25.84	27.10
9.0	-0.1530	0.2028	13.28	13.90	14.91	16.80	19.23	22.06	25.01	26.99	28.38
9.5	-0.2030	0.2063	13.72	14.35	15.40	17.36	19.90	22.89	26.06	28.20	29.70
10.0	-0.2218	0.2109	14.10	14.76	15.85	17.90	20.58	23.75	27.13	29.43	31.05
10.5	-0.2122	0.2163	14.45	15.14	16.29	18.45	21.27	24.64	28.24	30.71	32.45
11.0	-0.1777	0.2225	14.78	15.51	16.73	19.02	22.02	25.60	29.44	32.06	33.91
11.5	-0.1251	0.2292	15.13	15.92	17.22	19.67	22.89	26.72	30.81	33.59	35.56
12.0	-0.0377	0.2364	15.56	16.41	17.83	20.51	23.99	28.12	32.49	35.45	37.52
12.5	0.0779	0.2438	16.04	17.00	18.58	21.54	25.36	29.83	34.49	37.61	39.78
13.0	0.1988	0.2506	16.60	17.67	19.45	22.75	26.96	31.81	36.78	40.05	42.31
13.5	0.3280	0.2574	17.14	18.37	20.37	24.07	28.71	33.96	39.24	42.67	45.01
14.0	0.4646	0.2645	17.57	18.97	21.25	25.40	30.52	36.20	41.80	45.37	47.78
Girls											
4.0	0.2445	0.1692	10.02	10.46	11.16	12.42	13.93	15.58	17.19	18.21	18.89
4.5	0.2361	0.1721	10.19	10.64	11.37	12.67	14.25	15.96	17.64	18.71	19.43
5.0	0.2166	0.1751	10.37	10.84	11.59	12.94	14.57	16.36	18.11	19.23	19.98
5.5	0.1742	0.1781	10.57	11.05	11.82	13.21	14.91	16.77	18.61	19.79	20.59
6.0	0.1013	0.1810	10.80	11.29	12.08	13.50	15.26	17.22	19.16	20.41	21.26
6.5	0.0064	0.1838	11.06	11.56	12.36	13.82	15.64	17.69	19.75	21.09	22.01
7.0	-0.0828	0.1869	11.36	11.86	12.68	14.18	16.06	18.21	20.41	21.86	22.86
7.5	-0.1445	0.1909	11.63	12.14	12.98	14.52	16.48	18.75	21.09	22.65	23.73
8.0	-0.1835	0.1960	11.88	12.40	13.26	14.87	16.92	19.32	21.83	23.51	24.68
8.5	-0.2097	0.2015	12.14	12.69	13.59	15.27	17.44	19.99	22.68	24.49	25.77
9.0	-0.2210	0.2067	12.43	13.00	13.95	15.71	18.01	20.72	23.60	25.56	26.94
9.5	-0.2343	0.2111	12.77	13.37	14.35	16.21	18.63	21.52	24.59	26.69	28.17
10.0	-0.2715	0.2145	13.20	13.82	14.85	16.79	19.34	22.40	25.69	27.95	29.55
10.5	-0.3019	0.2168	13.73	14.38	15.45	17.48	20.16	23.40	26.91	29.35	31.08
11.0	-0.2964	0.2185	14.34	15.02	16.15	18.28	21.11	24.54	28.27	30.86	32.71
11.5	-0.2399	0.2196	14.98	15.70	16.90	19.16	22.16	25.76	29.67	32.36	34.28
12.0	-0.1599	0.2202	15.62	16.40	17.68	20.11	23.28	27.06	31.10	33.86	35.81
12.5	-0.0752	0.2204	16.29	17.12	18.50	21.09	24.44	28.39	32.55	35.37	37.33
13.0	-0.0031	0.2203	16.97	17.87	19.35	22.10	25.63	29.75	34.03	36.89	38.88
13.5	0.0514	0.2201	17.69	18.65	20.22	23.13	26.85	31.13	35.55	38.48	40.50
14.0	0.0972	0.2198	18.43	19.44	21.10	24.18	28.07	32.52	37.08	40.08	42.15

In relation to what has been explained above, the MUAC of children analyzed in this study was, in general, higher than that reported by Lejarraga et al.,⁸ for the 50th and 97th percentiles. Such difference may be related to what has been described by Guimarey et al.,³⁰ who reported, after 30 years, significant increases in the MUAC, TSF, and mid-upper arm fat area values in cohorts of children living in the city of La Plata, Buenos Aires.

The differences observed in the UAFA at all ages were in favor of girls, whereas the opposite was observed in relation to the UAMA, possibly due to the variation in the body composition typical of each sex. On this basis, the aggregate

effects tended to compensate, and few differences were observed in the MUAC in terms of sex.⁸

One of the limitations of this study was that there were not data available on every stage of development. However, one of the main strengths of this study was that anthropometric data included an average of 2000 schoolchildren for each of the ten studied age ranges and that they represented different provinces with eco-geographic and socioeconomic variations. Future studies are required to define cut-off points for the assessment of malnutrition, both by excess and deficiency, and to validate these indicators based on their association with other

TABLE 3. Percentiles (P), asymmetry (L), and coefficient of variation (S) for upper arm fat area (cm²) in boys and girls

Age (years old)	L	S	P3	P5	P10	P25	P50	P75	P90	P95	P97
Boys											
4.0	-0.3827	0.3057	4.91	5.21	5.72	6.74	8.20	10.11	12.41	14.15	15.45
4.5	-0.3970	0.3239	4.77	5.07	5.59	6.64	8.16	10.20	12.71	14.64	16.12
5.0	-0.4107	0.3429	4.62	4.92	5.45	6.53	8.11	10.29	13.03	15.19	16.86
5.5	-0.4210	0.3629	4.45	4.75	5.29	6.38	8.03	10.34	13.32	15.72	17.61
6.0	-0.4234	0.3835	4.24	4.54	5.08	6.19	7.87	10.30	13.51	16.15	18.28
6.5	-0.4166	0.4044	4.06	4.36	4.90	6.03	7.77	10.33	13.78	16.68	19.06
7.0	-0.4023	0.4250	3.96	4.27	4.82	5.99	7.83	10.56	14.33	17.55	20.21
7.5	-0.3830	0.4442	3.95	4.28	4.86	6.10	8.07	11.05	15.22	18.81	21.81
8.0	-0.3576	0.4614	4.02	4.37	4.99	6.33	8.47	11.74	16.35	20.36	23.72
8.5	-0.3266	0.4762	4.14	4.51	5.18	6.64	8.98	12.58	17.66	22.08	25.77
9.0	-0.2937	0.4888	4.28	4.69	5.42	7.01	9.58	13.52	19.07	23.88	27.87
9.5	-0.2607	0.4997	4.43	4.87	5.67	7.39	10.19	14.47	20.48	25.64	29.89
10.0	-0.2268	0.5086	4.57	5.04	5.90	7.76	10.77	15.38	21.78	27.23	31.69
10.5	-0.1964	0.5156	4.68	5.18	6.09	8.08	11.30	16.18	22.91	28.56	33.15
11.0	-0.1759	0.5208	4.76	5.29	6.25	8.34	11.71	16.81	23.79	29.62	34.30
11.5	-0.1652	0.5247	4.81	5.35	6.34	8.49	11.97	17.22	24.39	30.34	35.11
12.0	-0.1641	0.5276	4.83	5.38	6.38	8.56	12.09	17.44	24.73	30.79	35.65
12.5	-0.1698	0.5297	4.82	5.37	6.36	8.55	12.09	17.47	24.83	30.97	35.90
13.0	-0.1799	0.5308	4.78	5.33	6.31	8.48	11.99	17.35	24.74	30.93	35.94
13.5	-0.1919	0.5303	4.75	5.28	6.25	8.38	11.85	17.16	24.52	30.73	35.77
14.0	-0.2043	0.5287	4.72	5.24	6.19	8.29	11.70	16.94	24.25	30.44	35.49
Girls											
4.0	-0.2514	0.3061	5.44	5.79	6.39	7.57	9.23	11.37	13.85	15.67	17.01
4.5	-0.2332	0.3223	5.24	5.60	6.21	7.42	9.14	11.39	14.01	15.95	17.39
5.0	-0.2161	0.3397	5.04	5.40	6.02	7.28	9.06	11.42	14.21	16.28	17.82
5.5	-0.1979	0.3581	4.83	5.20	5.84	7.13	8.99	11.47	14.43	16.65	18.31
6.0	-0.1762	0.3770	4.64	5.01	5.67	7.00	8.93	11.54	14.69	17.05	18.84
6.5	-0.1560	0.3962	4.47	4.86	5.53	6.91	8.94	11.70	15.05	17.59	19.51
7.0	-0.1420	0.4157	4.41	4.81	5.51	6.97	9.14	12.11	15.77	18.56	20.67
7.5	-0.1303	0.4347	4.43	4.86	5.61	7.18	9.53	12.80	16.86	19.98	22.36
8.0	-0.1223	0.4506	4.52	4.98	5.78	7.47	10.04	13.64	18.16	21.65	24.33
8.5	-0.1240	0.4608	4.69	5.18	6.04	7.86	10.65	14.59	19.58	23.47	26.46
9.0	-0.1306	0.4652	4.93	5.44	6.35	8.29	11.27	15.52	20.93	25.18	28.46
9.5	-0.1313	0.4663	5.14	5.68	6.64	8.67	11.79	16.26	21.97	26.46	29.94
10.0	-0.1209	0.4666	5.31	5.87	6.86	8.97	12.21	16.83	22.72	27.35	30.92
10.5	-0.1020	0.4675	5.45	6.02	7.06	9.24	12.60	17.36	23.40	28.11	31.73
11.0	-0.0774	0.4682	5.57	6.17	7.25	9.53	13.01	17.92	24.09	28.87	32.51
11.5	-0.0480	0.4677	5.70	6.34	7.46	9.84	13.46	18.51	24.79	29.59	33.23
12.0	-0.0168	0.4654	5.87	6.53	7.72	10.21	13.96	19.15	25.50	30.31	33.92
12.5	0.0131	0.4612	6.07	6.77	8.02	10.62	14.52	19.83	26.26	31.05	34.62
13.0	0.0388	0.4541	6.31	7.05	8.35	11.07	15.08	20.49	26.94	31.70	35.22
13.5	0.0598	0.4444	6.59	7.36	8.71	11.51	15.60	21.06	27.46	32.14	35.57
14.0	0.0757	0.4336	6.89	7.69	9.08	11.93	16.08	21.52	27.85	32.42	35.75

FIGURE 1. Percentiles for mid-upper arm circumference among boys and girls

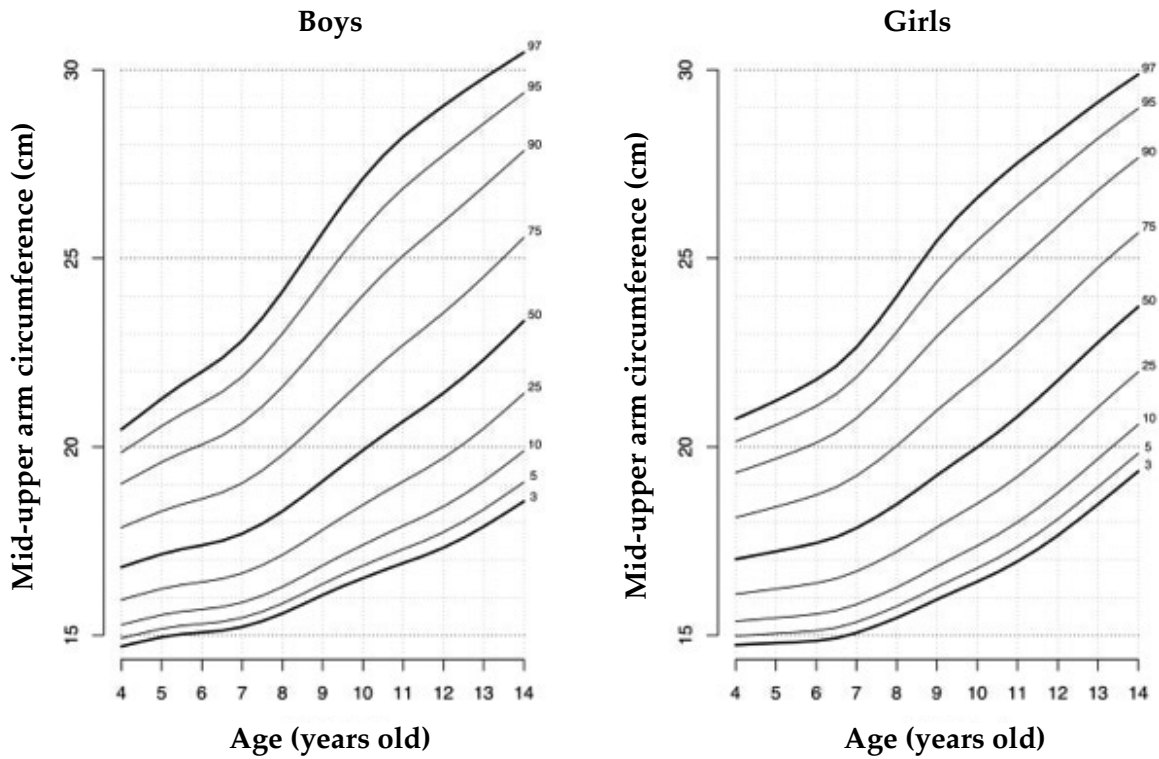
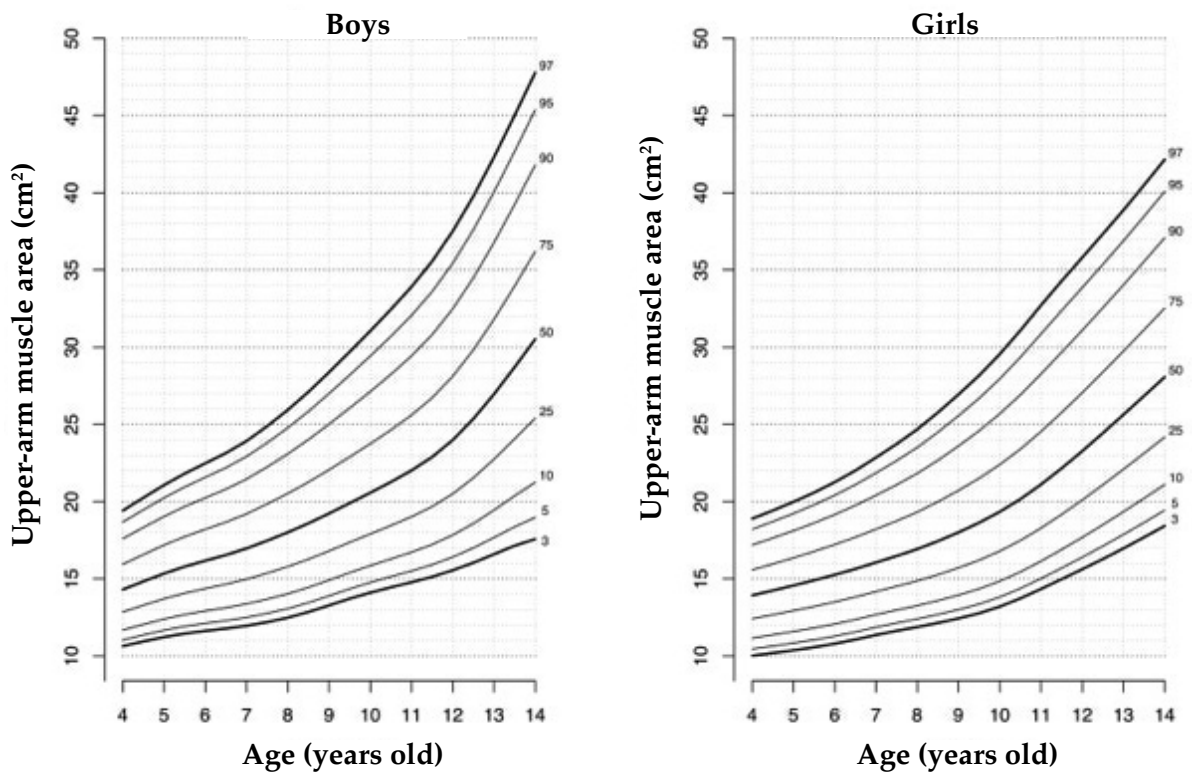


Figure 2. Percentiles for upper arm muscle area among boys and girls

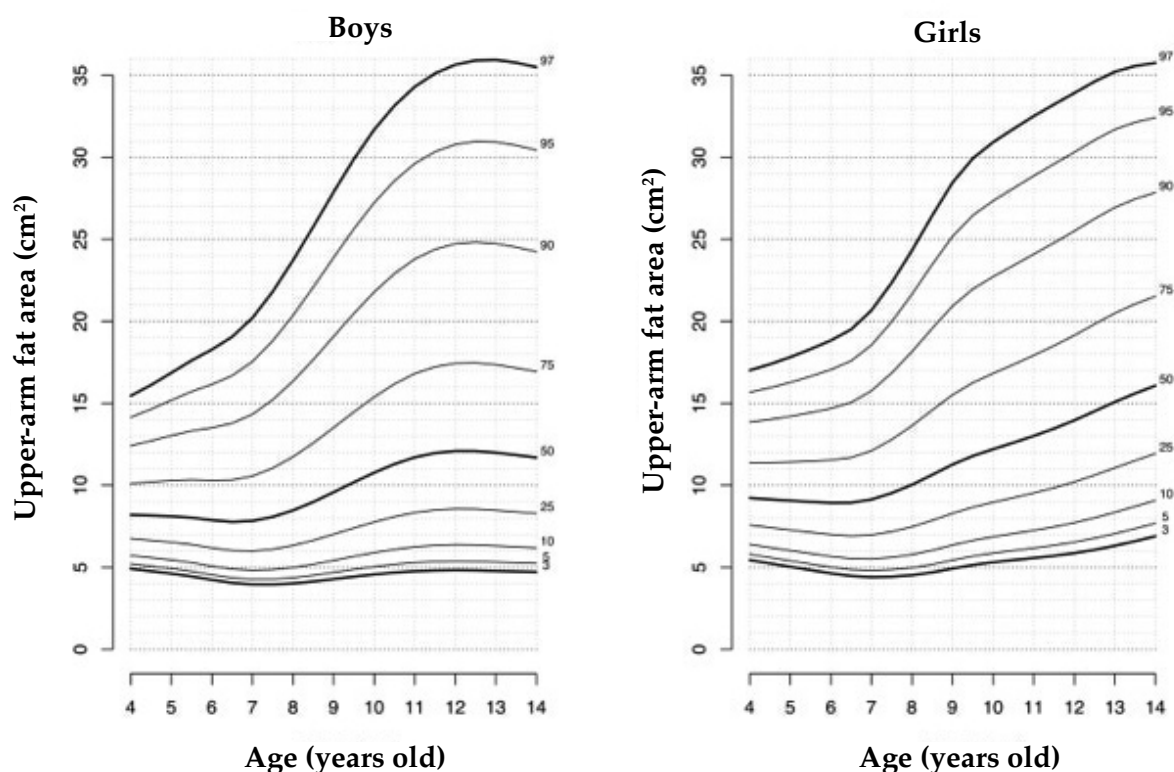


adiposity indicators. To conclude, tabulated and plotted percentiles and the MUAC, UAMA, and UAFA may be taken into consideration as local references for epidemiological and anthropological studies. ■

Acknowledgments

The authors would like to thank the children and their parents for their selfless collaboration; the school authorities and teachers who facilitated the field work at the schools; and the institutions that provided their financial support.

FIGURE 3. Percentiles for upper arm fat area among boys and girls



REFERENCES

1. Ugochukwu EG. Estimation of total muscle mass from simple anthropometric measurements for adults of Igbo ethnic group of South East Nigeria. *Ann Bioanthropol.* 2016; 4(2):111-7.
2. Alfaro E, Bejarano I, Dipierri J, Quispe Y, et al. Percentilos de peso, talla e índice de masa corporal de escolares jujeños calculados por el método LMS. *Arch Argent Pediatr.* 2004; 102(6):431-9.
3. Bolzán A, Mercer R. Seguridad alimentaria y retardo crónico del crecimiento en niños pobres del norte argentino. *Arch Argent Pediatr.* 2009; 107(3):221-8.
4. Dahinten SL, Castro LE, Zavatti JR, Forte LM, et al. Growth of school children in different urban environments in Argentina. *Ann Hum Biol.* 2011; 38(2):219-27.
5. Candelas N, Terán JM, López Barbancho D, Díaz MC, et al. Altitude effect on birth weight and prematurity in the Province of Catamarca (Argentina). *Am J Hum Biol.* 2015; 27(4):526-9.
6. Pajuelo J, Amemiya I. Los indicadores antropométricos del brazo en los niños escolares del Perú. *An Fac Med.* 1998; 59(1):23-28.
7. Jelliffe DB, Jelliffe EFP. The arm circumference as a public health index of protein-calorie malnutrition of early childhood. *J Trop Pediatr (1967).* 1969; 15(4):253-60.
8. Lejarraga H, Markevich L, Sanchirico F, Cusminsky M. Reference tables of arm circumference from birth to 12 years of age for Argentinian girls and boys. *Arch Latinoam Nutr.* 1983; 33(1):139-57.
9. Ayu DR, Aditiawati A, Anzar J, Bahar E. Upper arm circumference measurement for detecting overweight and obesity in children aged 6-7 years. *Paediatr Indones.* 2017; 57(1):23-9.
10. Chaput JP, Katzmarzyk PT, Barnes JD, Fogelholm M, et al. Mid-upper arm circumference as a screening tool for identifying children with obesity: a 12-country study. *Pediatr Obes.* 2017; 12(6):439-45.
11. Mantilla-Hernández MC, Niño-Bautista L, Prieto-Pinilla EE, Galvis-Padilla D, et al. Validez de la cinta braquial para detección de desnutrición aguda en niñas y niños entre 6 y 59 meses de edad en escenarios de emergencias y desastres. *Rev Salud Pública.* 2014; 16(2):195-207.
12. Behar AR. La construcción cultural del cuerpo: El paradigma de los trastornos de la conducta alimentaria. *Rev Chil-Neuro-Psiquiatr.* 2010; 48(4):319-34.
13. Mramba L, Ngari M, Mwangome M, Muchai L, et al. A

- growth reference for mid upper arm circumference for age among school age children and adolescents, and validation for mortality: growth curve construction and longitudinal cohort study. *BMJ*. 2017; 358:j3423.
14. Reilly JJ. Mid-upper arm circumference (MUAC): new applications for an old measure. *Arch Dis Child*. 2017; 102(1):1-2.
 15. Corvos Hidalgo CA. Evaluación antropométrica del estado nutricional empleando la circunferencia del brazo en estudiantes universitarios. *Nutr Clín Diet Hosp*. 2011; 31(3):22-7.
 16. Rolland-Cachera MF, Brambilla P, Manzoni P, Akrouf M, et al. Body composition assessed on the basis of arm circumference and triceps skinfold thickness: a new index validated in children by magnetic resonance imaging. *Am J Clin Nutr*. 1997; 65(6):1709-13.
 17. McDowell MA, Fryar CD, Ogden CL, Flegal KM. Anthropometric reference data for children and adults: United States, 2003–2006. *Natl Health Stat Report*. 2008; 22(10):1-48.
 18. World Health Organization. WHO Child Growth Standards. Length/height-for-age, weight-for-age, weight-for-length, weight-for-height and body mass index-for-age. Methods and development. NLM classification: WS 103. Geneva, Switzerland; 2006. [Accessed on: March 7th, 2018]. Available at: http://www.who.int/childgrowth/standards/Technical_report.pdf.
 19. World Health Organization. WHO Child Growth Standards: Head Circumference-for-Age, Arm Circumference-for-Age, Triceps Skinfold-for-Age and Subscapular Skinfold-for-Age Methods and Development. Geneva, Switzerland; 2007. [Accessed on: March 7th, 2018]. Available at: http://www.who.int/childgrowth/standards/second_set/technical_report_2/en.
 20. Frisancho AR. Anthropometric standards. An interactive nutritional reference of body size and body composition for children and adults. Ann Arbor: University of Michigan Press; 2008.
 21. Addo OY, Himes JH, Zemel BS. Reference ranges for mid-upper arm circumference, upper arm muscle area, and upper arm fat area in US children and adolescents aged 1-20 y. *Am J Clin Nutr*. 2016; 105(1):111-20.
 22. Funes Lastra P, Agrelo F, Guita S, Chiquito FC de, et al. Estudio del crecimiento y desarrollo de niños normales de la ciudad de Córdoba a través de una muestra representativa. Córdoba: Ministerio de Bienestar Social, Departamento de Maternidad e Infancia, y Centro de Estudios de Crecimiento y Desarrollo del Niño; 1975.
 23. Stewart A, MARfell-Jones M, International Society for the Advancement of Kinanthropometry. International Standards For Anthropometric Assessment. Glasgow, U.K: ISAK; 2011.
 24. Cole TJ, Green PJ. Smoothing reference centile curves: the LMS method and penalized likelihood. *Stat Med*. 1992; 11(10):1305-19.
 25. Cole TJ. The British, American NCHS, and Dutch weight standard compared using the LMS method. *Am J Hum Biol*. 1989; 1(4):397-408.
 26. World Health Organization. WHO Child growth standards and the identification of severe acute malnutrition in infants and children: A Joint Statement by the World Health Organization and the United Nations Children's Fund. Geneva, Switzerland; 2009. [Accessed on: April 12th, 2018]. Available at: http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44129/9789241598163_eng.pdf?sequence=1.
 27. Abdel-Rahman SM, Bi C, Thaete K. Construction of Lambda, Mu, Sigma values for determining mid-upper arm circumference Z scores in U.S. children aged 2 months through 18 years. *Nutr Clin Pract*. 2017; 32(1):68-76.
 28. Marrodán MD, Cabañas MD, Gómez A, González-Montero de Espinosa M, et al. Errores técnicos de medida en el diagnóstico de la desnutrición infantil: datos procedentes de intervenciones de Acción Contra el Hambre entre 2001 y 2010. *Nutr Clín Diet Hosp*. 2013; 33(2):7-15.
 29. Craig E, Bland R, Ndirangu J, Reilly JJ. Use of mid-upper arm circumference for determining overweight and overfatness in children and adolescents. *Arch Dis Child*. 2014; 99(8):763-6.
 30. Guimarey LM, Castro LE, Torres MF, Cesani MF, et al. Secular changes in body size and body composition in schoolchildren from La Plata city (Argentina). *Anthrop Anz*. 2014; 71(3):287-301.

Prevalencia de microorganismos patógenos respiratorios durante dos temporadas consecutivas de virus sincicial respiratorio en un centro de atención de alta complejidad

Prevalence of respiratory pathogens during two consecutive respiratory syncytial virus seasons at a tertiary medical care center

Dra. Kiymet Celik^a, Prof. Asoc. Ozgur Olukman^a, Dra. Hatice Demiroglu^a,
Dra. Demet Terek^a, Dra. Gamze Gulfidan^b, Prof. Asoc. Ilker Devrim^c,
Dra. Pelin Gulcu^d, Prof. Sertac Arslanoglu^a y Prof. Asoc. Sebnem Calkavur^a

RESUMEN

Objetivo. Determinar el perfil etiológico de la infección de vías respiratorias bajas (IVRB) en los neonatos durante la temporada de virus sincicial respiratorio (VSR) y definir las características de esta y otras infecciones.

Métodos. Estudio retrospectivo con neonatos hospitalizados por IVRB durante dos temporadas de VSR, con reacción múltiple en cadena de la polimerasa en tiempo real. Se revisaron los datos relevantes y se compararon las características de la infección por VSR con las de otros microorganismos.

Resultados. Entre 224 pacientes, 160 (71 %) fueron positivos para, al menos, un agente causal potencial. Entre ellos, el 65 % tenía VSR y el 15 %, más de un agente (coinfección). En el grupo con VSR, hubo más dificultad respiratoria ($p < 0,01$), radiografías de tórax anormales ($p < 0,01$), requerimiento de atención en terapia intensiva ($p < 0,01$) y más días de oxigenoterapia ($p < 0,01$). No obstante, hubo menos casos de fiebre al ingreso y menos días de antibioticoterapia (en ambos, $p < 0,01$), y la duración de la hospitalización no fue más prolongada. Los pacientes con coinfección requirieron atención en terapia intensiva en mayor medida que los demás (25 % contra 6,5 %, $p < 0,01$).

Conclusión. Este estudio demostró que el VSR fue más frecuente en los neonatos hospitalizados por IVRB durante la temporada y condujo a una evolución más grave que otros microorganismos patógenos detectados. Posiblemente la gravedad de la infección por VSR se viera aumentada por la presencia de una coinfección y radiografía de tórax anormal.

Palabras clave: recién nacido, virus sincicial respiratorio.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2019.e356>

Texto completo en inglés:

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2019.eng.e356>

- Departamento de Neonatología, Hospital Pediátrico Dr. Behcet Uz, Esmirna, Turquía.
- Departamento de Microbiología y Enfermedades Infecciosas, Hospital Pediátrico Dr. Behcet Uz, Esmirna, Turquía.
- Departamento de Enfermedades Infecciosas Pediátricas, Hospital Pediátrico Dr. Behcet Uz, Esmirna, Turquía.
- Departamento de Radiología, Hospital Pediátrico Dr. Behcet Uz, Esmirna, Turquía.

Correspondencia:

Dra. Kiymet Celik:
kiymetcelikmd@gmail.com

Financiamiento:

Ninguno.

Conflicto de intereses:

Ninguno que declarar.

Recibido: 22-7-2018

Aceptado: 7-3-2019

Cómo citar: Celik K, Olukman O, Demiroglu H, Terek D, et al. Prevalencia de microorganismos patógenos respiratorios durante dos temporadas consecutivas de virus sincicial respiratorio en un centro de atención de alta complejidad. *Arch Argent Pediatr* 2019;117(4):e356-e362.

INTRODUCCIÓN

La infección de las vías respiratorias bajas (IVRB) es una causa importante de morbimortalidad en la niñez, en especial entre los niños menores de 5 años de edad, incluido el período neonatal.^{1,2} Las diferencias en la anatomía, la fisiología y la función inmunitaria durante los primeros años de vida hacen que los recién nacidos sean más susceptibles a las infecciones. La información sobre la etiología de las IVRB permite formular las recomendaciones de tratamiento y la implementación de medidas preventivas. No obstante, podría ser difícil determinar los microorganismos causales de neumonía en los recién nacidos debido a que la muestra obtenida de las vías respiratorias altas, en general, no reflejaría la causa con precisión, raramente, es posible obtener secreciones de las vías respiratorias bajas y no es habitual realizar pruebas de diagnóstico invasivas.³ Los avances recientes en el diagnóstico molecular han posibilitado la definición de la epidemiología de la mayoría de los virus respiratorios frecuentes, aunque el diagnóstico definitivo de una neumonía bacteriana aún depende del aislamiento del microorganismo en la sangre, el líquido pleural o el pulmón.

Los virus respiratorios se consideraron los agentes patógenos predominantes en las IVRB extrahospitalarias, en especial en los lactantes y los niños menores de 5 años

de edad.⁴ El virus sincicial respiratorio (VSR) es el microorganismo patógeno más frecuentemente asociado con las IVRB que se producen en el entorno extrahospitalario durante el invierno y el inicio de la primavera.^{5,6} La carga del VSR en Turquía se estimó en varios estudios multicéntricos realizados en el país.^{7,8} En el más reciente, se informó que la incidencia de infección por VSR era del 1,24 % y que esta representó el 19,6 % de los recién nacidos hospitalizados por IVRB aguda durante la temporada de VSR.⁷ Sin embargo, existen estudios limitados que analizaron otras causas posibles de IVRB además del VSR. Por lo tanto, este estudio se diseñó para determinar el perfil etiológico de las IVRB extrahospitalarias en los recién nacidos durante la temporada de VSR y, de manera secundaria, comparar las características clínicas de la infección por VSR y las de otros tipos de infección.

MÉTODOS

Población del estudio

Este estudio retrospectivo se realizó en el Hospital Pediátrico Dr. Behcet Uz, que es uno de los hospitales de alta complejidad más integrales de Esmirna, Turquía. Se incluyeron recién nacidos ingresados, y luego hospitalizados, con diagnóstico de IVRB (bronquiolitis o neumonía) a lo largo de dos temporadas consecutivas de VSR (entre octubre de 2013 y abril de 2014 y entre octubre de 2014 y abril de 2015). En el estudio, se incluyó a los pacientes recién nacidos a quienes se les había realizado hisopados nasofaríngeos en el transcurso de las 48 horas posteriores a la hospitalización y para los cuales había datos relevantes disponibles. Se incluyó a recién nacidos prematuros con una edad posmenstrual corregida de hasta 44 semanas de gestación. Se excluyó a los pacientes con neumonía por aspiración, síndrome de dificultad respiratoria, trastornos neurológicos como encefalopatía hipóxico-isquémica o presunta neumonía intrahospitalaria (es decir, que apareció en el transcurso de las dos semanas posteriores al alta). El estudio fue aprobado por el comité de ética local (22.10.2015-2015/33).

Recolección de datos

Se obtuvieron las historias clínicas de todos los pacientes a partir de los registros del hospital. Se registraron las características demográficas, como peso al nacer, edad gestacional, sexo, edad posnatal, tipo de alimentación (leche materna/leche maternizada), estado nutricional, presencia

de infección de las vías respiratorias altas (IVRA) en otros miembros de la familia y presencia de hermanos o hermanas que asistieran al jardín de infantes o a la escuela. Se registraron las características clínicas y de laboratorio, signos y síntomas al momento del ingreso, radiografía de tórax, necesidad de asistencia respiratoria, oxigenoterapia, intubación endotraqueal, ventilación mecánica y terapia de reemplazo de agentes tensioactivos, otros tratamientos, duración de la hospitalización y complicaciones.

Definición

La neumonía se diagnosticó con base en las manifestaciones clínicas, como estertores o roncus en la auscultación, taquipnea, tiraje, producción de esputo, cianosis, tos o fiebre, además de hallazgos radiológicos, como consolidación o infiltrado pulmonar –con o sin derrame pleural–, atelectasia, engrosamiento peribronquial o tórax distendido. Si la infección se presentó en el entorno extrahospitalario o dos semanas después del alta, se consideró IVRB extrahospitalaria. Un radiólogo pediátrico independiente interpretó las radiografías de tórax para determinar la presencia de evidencia radiológica indicativa de IVRB. Se dividió a los pacientes en un grupo con VSR (infección por VSR) y un grupo sin VSR según los resultados de la prueba de reacción múltiple en cadena de la polimerasa en tiempo real (RT-PCR). Se compararon las características clínicas entre ambos grupos.

Datos de laboratorio

Para detectar el posible agente patógeno causante de la IVRB, se obtuvieron hisopados nasofaríngeos de los pacientes en el transcurso de las 48 horas posteriores a la hospitalización. Según las instrucciones del fabricante, y como se describió previamente, se manipularon las muestras para detectar la presencia de ácidos nucleicos relacionados con los siguientes virus: influenza (tipos A/B, H1N1), parainfluenza (tipos 1/2/3/4), rinovirus, coronavirus (NL63, 229E, OC43, HKU1), metaneumovirus humano (tipos A/B), bocavirus, virus sincicial respiratorio (VSR) (tipos A/B), adenovirus, enterovirus, parechovirus, *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* tipo b mediante RT-PCR múltiple (FTD Respiratory pathogens 21 plus, Junglinster, Luxemburgo).^{9,10} Al momento del ingreso, se tomó una muestra de sangre para medir el recuento total de leucocitos con recuento

diferencial y fórmula, proteína C-reactiva y para realizar hemocultivos. También se evaluaron, si estaban disponibles, los cultivos de aspirado traqueal para confirmar el diagnóstico e identificar el microorganismo.

TABLA 1. Agentes infecciosos identificados en los pacientes- N: 160

Agentes	n (%)
Virus sincial respiratorio	86 (38,4)
Virus sincial respiratorio + otro agente [†]	19 (8,5)
<i>Staphylococcus aureus</i>	14 (6,3)
Coronavirus	8 (3,6)
Metaneumovirus humano	7 (3,1)
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	7 (3,1)
Rinovirus	5 (2,2)
Influenza (A/B)	5 (2,2)
Otros [‡]	9 (4)
Negativo (no se detectó ningún agente)	64 (28,6)

† Los agentes observados en la coinfección con VSR incluyen *Staphylococcus aureus* (n: 6), parainfluenza (n: 5), *Streptococcus pneumoniae* (n: 2), adenovirus (n: 2), coronavirus (n: 2), rinovirus (n: 1) y metaneumovirus humano (n: 1).

‡ Otros incluyen coinfección con varios agentes (n: 5), adenovirus (n: 1), enterovirus (n: 1), *Mycoplasma pneumoniae* (n: 1) y *Haemophilus influenzae* tipo b (n: 1).

Análisis estadístico

El análisis estadístico se realizó con el programa SPSS (versión 20; SPSS, Chicago, IL, EE. UU.). Se utilizó la prueba *t* de Student para comparar las variables continuas paramétricas; la prueba de la U de Mann-Whitney, para comparar las variables continuas no paramétricas; y la prueba de χ^2 o la prueba exacta de Fisher, para las variables categóricas, según correspondiera. Un valor de *p* bilateral < 0,05 se consideró estadísticamente significativo. Las variables continuas paramétricas se expresaron como media \pm desviación estándar, mientras que las variables continuas no paramétricas se describieron como mediana (intervalo intercuartílico) y las variables categóricas, como cifras (%).

RESULTADOS

Durante el período del estudio, se hospitalizó a 257 recién nacidos con prediagnóstico de IVRB; entre ellos, finalmente se incluyó en el estudio a 224 (87 %). Aproximadamente un tercio de los recién nacidos fueron hospitalizados durante la primera temporada y, en total, la mayoría de los

TABLA 2. Características demográficas y clínicas de los pacientes

Variable	Grupo con VSR (n: 105)	Grupo sin VSR (n: 119)	<i>p</i>
Características demográficas			
Sexo masculino, n (%)	59 (56,2)	68 (57,2)	0,893
Cesárea, n (%)	61 (58,1)	68 (57,1)	0,893
Edad gestacional (semanas), mediana (IIC)	38 (37-39)	38 (37-39)	0,344
Bajo peso al nacer (<2500 g), n (%)	15 (14,5)	21 (17,6)	0,585
Edad al momento del ingreso (días), mediana (IIC)	16 (12-24)	20 (16-26)	0,002
IVRA en el hogar, n (%)	55 (52,4)	65 (54,6)	0,789
Hermano/a que asiste a una guardería, n (%)	43 (41)	46 (38,7)	0,785
Lactancia [†] , n (%)	99 (94,3)	106 (89,1)	0,230
Afecciones preexistentes [‡] , n (%)	17 (16,2)	28 (23,5)	0,185
Características clínicas al momento del ingreso			
Fiebre (axilar > 38 °C), n (%)	9 (8,6)	27 (22,7)	0,006
Tos, n (%)	96 (91,4)	101 (84,9)	0,153
Rinorrea / congestión nasal, n (%)	40 (38,1)	42 (35,3)	0,679
Sibilancia / quejidos espiratorios, n (%)	31 (29,5)	36 (30,3)	1
Vómitos / negarse a comer, n (%)	7 (6,7)	10 (8,4)	0,801
Cianosis, n (%)	43 (41)	23 (19,3)	<0,001
Taquicardia (>160 latidos / minuto), n (%)	43 (41)	25 (21,0)	0,001
Taquipnea (>60 respiraciones / minuto) / tiraje, n (%)	50 (47,6)	33 (27,7)	0,002
Roncus / prolongación de la fase espiratoria audible, n (%)	44 (41,9)	30 (25,2)	0,010
Crepitantes, n (%)	83 (79)	74 (62,2)	0,008
Conjuntivitis, n (%)	20 (19)	22 (18,5)	1
Proteína C-reactiva (>5 mg / dl), n (%)	25 (23,8)	32 (26,9)	0,646

† El 24 % había sido alimentado con leche maternizada además de la leche materna.

‡ Las afecciones preexistentes incluyen prematuridad ($\leq 36,6$ semanas, n: 43), antecedentes de displasia broncopulmonar (n: 3), cardiopatías congénitas (comunicación interauricular, comunicación interventricular, conducto arterial persistente, estenosis valvular pulmonar, n: 6) y cirugías por anomalía intestinal (n: 2).

VSR: virus sincial respiratorio, IVRA: infección de las vías respiratorias altas, IIC: intervalo intercuartílico.

ingresos fueron en enero, con una tasa del 32 %, seguido de febrero (28 %) y marzo (19 %).

Entre todos los pacientes a los que se les realizó la RT-PCR, 160 (71 %) tuvieron resultados positivos para, al menos, un agente causal potencial. Entre estos, el VSR fue el microorganismo patógeno más frecuente, con una tasa del 65 %. Se detectó una coinfección (más de un microorganismo patógeno) en 24 de los 160 pacientes (15 %), en quienes se identificaron los agentes etiológicos. La distribución de los agentes patógenos identificados se muestra en la *Tabla 1*. No se identificaron microorganismos en los hemocultivos de todos los pacientes (tres estaban contaminados con estafilococo coagulasa negativo) ni en los cultivos de aspirado traqueal de cinco pacientes intubados.

En la *Tabla 2*, se presentan las características demográficas de los pacientes y sus características clínicas al momento del ingreso. Los tres bebés prematuros nacieron con una edad gestacional de ≤ 28 semanas y recibieron profilaxis con palivizumab. Antes de la aparición de los síntomas, ninguno de los pacientes recibió oxigenoterapia ni tratamiento médico en su hogar.

En la *Tabla 3*, se muestra la evolución clínica de los pacientes con y sin infección por VSR. Se observaron hallazgos anormales en la radiografía de tórax de 74 pacientes (33 %). Se indicó antibioticoterapia a 104 recién nacidos (46 %) cuando las manifestaciones clínicas y los hallazgos radiológicos sugerían una posible infección bacteriana o cuando no fue posible descartarla. Se suspendió la antibioticoterapia en el transcurso de cinco días en el 62 % de los

pacientes con infección por VSR y en el 37 % de aquellos sin infección por VSR. Diecinueve pacientes (8,4 %) requirieron atención en la unidad de terapia intensiva para recibir asistencia respiratoria invasiva y no invasiva. Los pacientes con coinfección requirieron atención en la unidad de terapia intensiva en mayor medida que los demás (25 % frente a 6,5 %, $p < 0,01$). Se detectó atelectasia en las radiografías de tórax posteriores de 24 pacientes (10,7 %); nueve de ellos requirieron ventilación mecánica. Se administraron acetilcisteína, solución salina hipertónica y salbutamol por inhalación a estos pacientes para resolver la atelectasia. En cuatro pacientes, se observó evidencia de miocarditis y, en dos, apnea profunda que requirió intubación. Un paciente con resultados positivos para VSR y adenovirus tuvo hipertensión pulmonar secundaria. El paciente había nacido a término y falleció al tercer día del ingreso. Excepto por este caso, el resto de los pacientes recibió el alta estando sanos.

DISCUSIÓN

En este estudio, se realizó una RT-PCR múltiple a todos los recién nacidos hospitalizados por IVRB durante dos temporadas consecutivas de VSR para detectar el posible agente etiológico, y se observó que la infección por VSR representaba casi la mitad de todos los pacientes. Asimismo, los pacientes con infección por VSR tenían, más prominentemente, dificultad respiratoria y más probabilidades de requerir atención en la unidad de terapia intensiva. A pesar de que los antecedentes de algunos pacientes indicaban

Tabla 3. Evolución clínica durante la hospitalización y hallazgos radiológicos en los pacientes

Variable	Grupo con VSR (n:105)	Grupo sin VSR (n:119)	p
Requerimiento de oxigenoterapia, n (%)	51 (48,6)	37 (31,1)	0,009
Duración de la oxigenoterapia (días), mediana (IIC)	4(2-5)	2 (2-4,5)	0,007
Uso de broncodilatadores, n (%)	64 (60,9)	50 (42)	0,006
Atención en la unidad de terapia intensiva (nivel 3), n (%)	15 (14,2)	4 (3,3)	0,004
Requerimiento de ventilación invasiva, n (%)	10 (9,5)	2 (1,7)	0,014
Duración de la ventilación mecánica (días), mediana (IIC)	4 (2-10)	5 (4-6)	0,906
Duración del uso de antibióticos (días), mediana (IIC)	5 (4-7)	7 (5-10)	0,001
Duración de nutrición enteral total (días), mediana (IIC)	3 (3-5)	3 (2-4,5)	0,077
Duración de la hospitalización (días), mediana (IIC)	8 (7-10)	7 (7-10)	0,260
Hallazgos en la radiografía de tórax, n (%)			
Infiltrado unilateral	7 (6,7)	9 (7,6)	1
Infiltrado bilateral	4 (3,8)	1 (0,8)	0,189
Tórax distendido	17 (16,2)	12 (10,1)	0,230
Atelectasia	17 (16,2)	7 (5,8)	0,001

VSR: virus sincicial respiratorio, IIC: intervalo intercuartílico

diversas afecciones preexistentes, ninguno presentó dichas afecciones durante el período del estudio. Por lo tanto, no tenían riesgos elevados de una enfermedad infecciosa grave.

En este estudio, se detectaron uno o más agentes potencialmente causales en el 71,4 % de los hisopados nasofaríngeos por RT-PCR múltiple; esta tasa fue similar a las publicadas en los estudios recientes donde se usó la detección múltiple de virus respiratorios y que informaron una identificación viral de entre el 61 % y el 95 % en los casos de IVRB.^{9,11-14} De manera similar, la tasa de coinfección en este estudio fue comparable a la prevalencia de coinfección informada en los niños pequeños en otros estudios.^{12,13,15,16} Según lo previsto, el VSR fue el microorganismo patógeno más frecuentemente detectado, aunque la distribución de otros agentes patógenos varió considerablemente cuando se comparó con estudios previos.^{9,12,14} Estas diferencias podrían ser resultado de varios factores, incluidos la población del estudio, los cambios en la colonización, la presencia o no de síntomas, cargas virales por debajo del nivel de detección, diferencias climáticas, momento de obtención de la muestra tras la aparición de los síntomas y las limitaciones de la técnica empleada.

A menudo, se usaron muestras de las vías respiratorias altas con fines diagnósticos en los niños con infecciones respiratorias virales y, raramente, algunas infecciones bacterianas.^{9,12-14} Sin embargo, una preocupación constante es si estos resultados reflejan la causa exacta de la IVRB.¹⁷ En este estudio, *Staphylococcus aureus* y *Streptococcus pneumoniae* fueron las bacterias más frecuentemente detectadas. Si bien *S. pneumoniae* fue la bacteria más común identificada en los niños con IVRB, la implicancia clínica de la detección de *S. aureus* sigue siendo poco clara.³ La elevada tasa de *S. aureus* detectada en este estudio podría ser resultado de la colonización, ya que los hemocultivos fueron negativos y los pacientes no estaban críticamente enfermos. Sin embargo, casi siempre, se inició antibioticoterapia empírica en estos pacientes debido a su sistema inmunitario inmaduro y a la preocupación frente a una enfermedad grave.

En este estudio, los hallazgos respaldaron la existencia de una asociación entre la coinfección y una evolución clínica más grave. La detección de uno o más agentes en la misma muestra es más común a menor edad del paciente, según la incidencia de los agentes, ya que el sistema inmunitario no se encuentra

totalmente desarrollado.^{9,15,16,18} Sin embargo, en la actualidad, no se comprende cabalmente la significancia biológica y el mecanismo de las coinfecciones.¹⁵ La asociación entre la coinfección y una enfermedad más grave sigue siendo poco clara. Algunos estudios informaron que una coinfección viral podría aumentar la gravedad de la enfermedad,^{12,14,18,19} mientras que otros sugirieron que una coinfección no afecta la gravedad de la enfermedad.^{9,20} Se ha demostrado que las coinfecciones causadas por varios virus y algunas bacterias (*S. aureus* y *S. pneumoniae*) podrían aumentar la gravedad de la enfermedad. Se ha sugerido que los virus, como el VSR, la influenza y el metaneumovirus humano, pueden alterar el sistema inmunitario a nivel local y sistémico, con lo que las bacterias se propagan de la nasofaringe a los pulmones e invaden los tejidos respiratorios.^{3,21,22} Por lo tanto, la identificación de un agente patógeno potencialmente causal no elimina la posibilidad de la contribución etiológica de otros agentes.

En este estudio, no se observaron diferencias significativas en algunos factores de riesgo, como sexo, prematurez, presencia de IVRA, ausencia de lactancia con leche materna y hermanos o hermanas que asistieran a una guardería, entre el grupo con VSR y el grupo sin VSR, lo que sugiere que estos factores de riesgo podrían afectar no solo las infecciones por VSR sino también otras infecciones respiratorias virales.^{14,23,24} Pareciera que la fiebre no fue una característica de la infección por VSR; no obstante, la dificultad respiratoria fue más frecuente en el grupo con VSR, lo que coincide con estudios previos.^{6,14,20} De manera similar a estudios anteriores, se observó que el grupo con VSR tenía una evolución clínica más grave que el grupo sin VSR, aunque la duración de la hospitalización no se vio afectada.^{9,11,14} Esto podría deberse a una mayor duración de la antibioticoterapia en el grupo sin VSR, lo que llevó a una hospitalización relativamente prolongada de estos pacientes. A pesar de que la naturaleza potencialmente devastadora de las infecciones neonatales lleva a los médicos a tener un umbral bajo para la hospitalización temprana y el inicio de antibióticos empíricos, en este estudio se evitó el uso redundante de antibióticos en más de la mitad de los pacientes. Si bien la presencia de varios signos clínicos graves, hallazgos anormales en la radiografía de tórax y el requerimiento de atención en la unidad de terapia intensiva pueden llevar a iniciar la

antibioticoterapia en esta población vulnerable, conocer los agentes causales mediante ensayos de diagnóstico molecular podría potencialmente alterar el tratamiento.

En este estudio, un tercio de los pacientes presentaba hallazgos anormales en la radiografía de tórax, sobre todo en el grupo con VSR. En estudios previos, se informó que entre el 30 % y el 80 % de los lactantes hospitalizados con IVRB viral aguda tenían hallazgos anormales en la radiografía de tórax.^{6,14,20,25,26} Como se observó en este estudio, en los recién nacidos con infección por VSR, la atelectasia es un hallazgo frecuente en las radiografías de tórax, asociada con una prolongación de la hospitalización y la necesidad de asistencia respiratoria.^{6,27} Se ha indicado que las coinfecciones virales están más a menudo asociadas con neumonía alveolar que las infecciones virales simples cuando otros parámetros clínicos o de laboratorio no permiten establecer una distinción.¹⁵ A pesar de que la prematurez es el factor de riesgo más significativo vinculado con la gravedad de la enfermedad por VSR, en este estudio no fue un factor contribuyente al requerimiento de atención en la unidad de terapia intensiva.^{6,24} Esto podría estar relacionado con la población del estudio, que incluyó a recién nacidos sin afecciones médicas de alto riesgo, en especial recién nacidos prematuros y aquellos con enfermedad pulmonar crónica. Además, se observó un efecto de la inmunoprofilaxis sobre la reducción de la hospitalización por VSR en los lactantes de alto riesgo.

Este estudio presentó ciertas limitaciones. En primer lugar, dada la naturaleza retrospectiva de este estudio, los datos podrían no haber incluido algunas variables necesarias (como el puntaje clínico de la gravedad de la enfermedad), lo que dificultó la evaluación de las relaciones temporales entre los eventos. En segundo lugar, la identificación de un agente en las secreciones de las vías respiratorias altas no significa que se trate exactamente del agente causal de la infección, porque la presencia en ese lugar podría deberse a una coincidencia, al estado de portador o a la excreción prolongada de una infección previa. Por lo tanto, serían necesarias herramientas diagnósticas adicionales para confirmar los resultados. En tercer lugar, el estudio se llevó a cabo solo durante el invierno y el inicio de la primavera, que es el pico de la temporada de VSR, e incluyó a los lactantes hospitalizados, lo que potencialmente restringió la posibilidad de

obtener datos más sólidos. Por último, los datos de este estudio se obtuvieron de un solo centro, lo que limita su representatividad de otras áreas geográficas.

CONCLUSIÓN

Este estudio también mostró que el VSR fue el virus más frecuentemente detectado en los recién nacidos hospitalizados por IVRB durante la temporada y que condujo a una evolución clínica más grave que otros microorganismos patógenos detectados. La coinfección y la atelectasia, ambas más comunes en la infección por VSR, parecieron estar asociadas con el requerimiento de atención en la unidad de terapia intensiva. Se necesitan estudios prospectivos más integrales con el objetivo de describir el impacto clínico de los diferentes microorganismos patógenos detectados en los lactantes hospitalizados que podrían proponer estrategias de tratamiento costo-efectivas, incluida la limitación del uso innecesario de antibióticos. ■

REFERENCIAS

1. Rudan I, Tomaskovic L, Boschi-Pinto C, Campbell H. Global estimate of the incidence of clinical pneumonia among children under five years of age. *Bull World Health Organ*. 2004; 82(12):895-903.
2. Liu L, Oza S, Hogan D, Chu Y, et al. Global, regional, and national causes of under-5 mortality in 2000-15: an updated systematic analysis with implications for the Sustainable Development Goals. *Lancet*. 2016; 388(10063):3027-35.
3. Esposito S, Cohen R, Domingo JD, Pecurariu OF, et al. Antibiotic therapy for pediatric community-acquired pneumonia: do we know when, what and for how long to treat? *Pediatr Infect Dis J*. 2012; 31(6):e78-85.
4. Ruuskanen O, Lahti E, Jennings LC, Murdoch DR. Viral pneumonia. *Lancet*. 2011; 377(9773):1264-75.
5. Turkish Neonatal Society. The seasonal variations of respiratory syncytial virus infections in Turkey: a 2-year epidemiological study. *Turk J Pediatr*. 2012; 54(3):216-22.
6. Lu L, Yan Y, Yang B, Xiao Z, et al. Epidemiological and clinical profiles of respiratory syncytial virus infection in hospitalized neonates in Suzhou, China. *BMC Infect Dis*. 2015; 15:431.
7. Alan S, Erdeve O, Cakir U, Akduman H, et al. Outcome of the Respiratory Syncytial Virus related acute lower respiratory tract infection among hospitalized newborns: a prospective multicenter study. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2016; 29(13):2186-93.
8. Kanra G, Tezcan S, Yilmaz G; Turkish National Respiratory Syncytial Virus (RSV) Team. Respiratory syncytial virus epidemiology in Turkey. *Turk J Pediatr*. 2005; 47(4):303-8.
9. Bonzel L, Tenenbaum T, Schrotten H, Schildgen O, et al. Frequent detection of viral coinfection in children hospitalized with acute respiratory tract infection using a real-time polymerase chain reaction. *Pediatr Infect Dis J*. 2008; 27(7):589-94.
10. Malhotra B, Swamy MA, Reddy PV, Kumar N, Tiwari JK. Evaluation of custom multiplex real-time RT-PCR in comparison to fast-track diagnostics respiratory 21 pathogens kit for detection of multiple respiratory viruses. *Virol J*. 2016; 13:91.

11. Marguet C, Lubrano M, Gueudin M, Le Roux P, et al. In very young infants severity of acute bronchiolitis depends on carried viruses. *PLoS One*. 2009; 4(2):e4596.
12. Stempel HE, Martin ET, Kuypers J, Englund JA, Zerr DM. Multiple viral respiratory pathogens in children with bronchiolitis. *Acta Paediatr*. 2009; 98(1):123-6.
13. Freymuth F, Vabret A, Cuvillon-Nimal D, Simon S, et al. Comparison of multiplex PCR assays and conventional techniques for the diagnostic of respiratory virus infections in children admitted to hospital with an acute respiratory illness. *J Med Virol*. 2006; 78(11):1498-504.
14. Cho HJ, Shim SY, Son DW, Sun YH, et al. Respiratory viruses in neonates hospitalized with acute lower respiratory tract infections. *Pediatr Int*. 2013; 55(1):49-53.
15. Esposito S, Daleno C, Prunotto G, Scala A, et al. Impact of viral infections in children with community-acquired pneumonia: results of a study of 17 respiratory viruses. *Influenza Other Respir Viruses*. 2013; 7(1):18-26.
16. Cilla G, Oñate E, Perez-Yarza EG, Montes M, et al. Viruses in community-acquired pneumonia in children aged less than 3 years old: high rate of viral coinfection. *J Med Virol*. 2008; 80(10):1843-9.
17. Thea DM, Seidenberg P, Park DE, Mwananyanda L, et al. Limited Utility of Polymerase Chain Reaction in Induced Sputum Specimens for Determining the Causes of Childhood Pneumonia in Resource-Poor Settings: Findings From the Pneumonia Etiology Research for Child Health (PERCH) Study. *Clin Infect Dis*. 2017; 64(Suppl 3):S289-300.
18. Litwin CM, Bosley JG. Seasonality and prevalence of respiratory pathogens detected by multiplex PCR at a tertiary care medical center. *Arch Virol*. 2014; 159(1):65-72.
19. Richard N, Komurian-Pradel F, Javouhey E, Perret M, et al. The impact of dual viral infection in infants admitted to a pediatric intensive care unit associated with severe bronchiolitis. *Pediatr Infect Dis J*. 2008; 27(3):213-7.
20. Calvo C, Pozo F, García-García ML, Sanchez M, et al. Detection of new respiratory viruses in hospitalized infants with bronchiolitis: a three-year prospective study. *Acta Paediatr*. 2010; 99(6):883-7.
21. Hament JM, Aerts PC, Fleer A, Van DH, et al. Enhanced adherence of *Streptococcus pneumoniae* to human epithelial cells infected with respiratory syncytial virus. *Pediatr Res*. 2004; 55(6):972-8.
22. Madhi SA, Ludewick H, Kuwanda L, Niekerk Nv, et al. Pneumococcal coinfection with human metapneumovirus. *J Infect Dis*. 2006; 193(9):1236-43.
23. Welliver RC. Review of epidemiology and clinical risk factors for severe respiratory syncytial virus (RSV) infection. *J Pediatr*. 2003; 143(5 Suppl):S112-7.
24. Weisman LE. Populations at risk for developing respiratory syncytial virus and risk factors for respiratory syncytial virus severity: infants with predisposing conditions. *Pediatr Infect Dis J*. 2003; 22(2 Suppl):S33-7.
25. Hasan K, Jolly P, Marquis G, Roy E, et al. Viral etiology of pneumonia in a cohort of newborns till 24 months of age in Rural Mirzapur, Bangladesh. *Scand J Infect Dis*. 2006; 38(8):690-5.
26. Aydin B, Zenciroglu A, Dilli D, Okumus N, et al. Clinical course of community-acquired respiratory syncytial virus pneumonia in newborns hospitalized in neonatal intensive care unit. *Tuberk Toraks*. 2013; 61(3):235-44.
27. Alkan Ozdemir S, Ozer EA, Pekcevik Y, Ilhan O, Sutcuoglu S. Is radiological appearance of lower respiratory tract infection due to respiratory syncytial virus a predictor of clinical outcome? *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2015; 28(14):1660-3.

Prevalence of respiratory pathogens during two consecutive respiratory syncytial virus seasons at a tertiary medical care center

Kiymet Celik, M.D.^a, Ozgur Olukman, Associate Professor^a, Hatice Demiroglu, M.D.^a, Demet Terek, M.D.^a, Gamze Gulfidan, M.D.^b, Ilker Devrim, Associate Professor^c, Pelin Gulcu, M.D.^d, Sertac Arslanoglu, Professor^a and Sebnem Calkavur, Associate Professor^a

ABSTRACT

Aim: To determine the etiological profiles of lower respiratory tract infection (LRI) in neonates during respiratory syncytial virus (RSV) season, and to define the clinical features of RSV-related infection and others.

Methods: The retrospective study included newborn infants who were hospitalized for LRI during the two consecutive RSV seasons, and then tested for possible etiological agent by multiplex real-time polymerase chain reaction. All relevant data were reviewed, and the clinical characteristics of RSV-related infection were compared to those of others.

Results: Of 224 patients, 160 (71 %) were positive for at least one potentially causative agent. Of them, 65 % had RSV, and 15 % had more than one causative agent (co-infection). The RSV group had more the findings of respiratory distress ($p < 0.01$), abnormal chest radiography ($p < 0.01$), need for intensive care ($p < 0.01$), and duration of oxygen requirement ($p < 0.01$) but less fever on admission and duration of antibiotic use (for both, $p < 0.01$), and no longer hospital stay. Need of intensive care nursery was more common in patients with co-infection than others (25 % vs. 6.5 %, $p < 0.01$).

Conclusion: This study highlighted that RSV was the most frequent agent in neonates hospitalized for LRI during the season, with a more severe clinical course than other detected pathogens. The disease severity of RSV infection may have seemed to be increased by the presence of co-infection and abnormal chest radiography.

Key words: *infant newborn, respiratory syncytial viruses.*

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2019.eng.e356>

To cite: Celik K, Olukman O, Demiroglu H, Terek D, et al. Prevalence of respiratory pathogens during two consecutive respiratory syncytial virus seasons at a tertiary medical care center. *Arch Argent Pediatr* 2019;117(4):e356-e362.

- Department of Neonatology, Dr. Behcet Uz Children's Hospital, Izmir, Turkey.
- Department of Microbiology and Infectious Diseases, Dr. Behcet Uz Children's Hospital, Izmir, Turkey.
- Department of Pediatric Infectious Diseases, Dr. Behcet Uz Children's Hospital, Izmir, Turkey.
- Department of Radiology, Dr. Behcet Uz Children's Hospital, Izmir, Turkey.

E-mail address:
Kiymet Celik M.D.:
kiymetcelikmd@gmail.com

Funding:
None.

Conflict of interest:
None.

Received: 7-22-2018
Accepted: 3-7-2019

INTRODUCTION

Lower respiratory tract infection (LRI) is a substantial cause of mortality and morbidity in childhood, particularly among children < 5 years of age including the neonatal period.^{1,2} The differences in anatomical physiology and immune function during early life make neonates more susceptible to infections. The information regarding the etiology of LRI provides the formulation for treatment recommendations and implementation for preventive measures. However, it may be difficult to determine the organisms causing pneumonia in neonates because the specimen obtained from the upper respiratory tract generally may not accurately reflect the cause, and lower airway secretions can rarely be obtained and invasive diagnostic methods cannot be routinely used.³ Recent advances in molecular diagnosis have made it possible to define the epidemiology of the most common respiratory viruses, but the definitive diagnosis of a bacterial pneumonia remains still based on the isolation of an organism from the blood, pleural fluid, or lung.

Respiratory viruses have been considered the predominant pathogens of community-acquired LRI, particularly in infants and children aged < 5 years.⁴ Respiratory syncytial virus (RSV) is the most common pathogens associated with LRI, occurring community outbreaks during winter and early spring.^{5,6} Several multicenter study from Turkey estimated the burden of RSV in Turkey.^{7,8} Last one reported that the incidence of the RSV infection

was 1.24 %, and that RSV infection constituted 19.6 % of hospitalized newborns with acute LRI during the RSV season.⁷ However, there are limited studies investigating other possible causes of LRI other than RSV. Therefore, this study was designed to determine the etiological profiles of community-acquired LRI in neonates during RSV season, and secondly, to compare the clinical features of RSV-related infection with others.

METHODS

Study population

This retrospective study was conducted at Dr. Behcet Uz Children's Hospital, which one of the most comprehensive tertiary children hospital in İzmir, Turkey, and included newborn infants who admitted and then hospitalized with diagnosis of LRI (either bronchiolitis or pneumonia) throughout two consecutive RSV seasons (from October 2013 to April 2014 and from October 2014 to April 2015). The newborn patients, from whom nasopharyngeal swabs were collected within 48 h of hospitalization, and in whom the relevant data were available, were considered eligible for the study. Preterm infants were included into the study until their corrected postmenstrual age up to 44 gestation weeks. Patients with aspiration pneumonia, respiratory distress syndrome, neurologic disorders such as hypoxia-ischemia encephalopathy, or presumed nosocomial pneumonia (i.e., appearing within 2 weeks of hospital discharge) were excluded. The study was approved by Local Ethics Committee (22.10.2015- 2015/33).

Data collection

The medical records of all patients were obtained from hospital files. Demographical features including birth weight, gestational age, gender, postnatal age, feeding type (breast-fed/formula-fed), nutritional status, the presence of upper respiratory tract infection (URI) within the family, and the presence of siblings attending kindergarten or school were recorded. Clinical and laboratory features such as signs and symptoms at admission, chest radiograph, need for respiratory support including supplemental oxygen, endotracheal intubation, mechanical ventilation and surfactant replacement therapy, other treatments, length of hospital stay and complications were all recorded.

Definition

The diagnosis of pneumonia was made

based on the clinical findings including rales or rhonchi on chest auscultation, tachypnea, chest retractions, production of sputum, cyanosis, cough, and/or fever, and the radiological finding including lung consolidation or infiltrate with or without pleural effusion, atelectasis, peribronchial thickening, or hyperinflation. When the infection has been acquired outside hospital or after two weeks of hospital discharge, it was considered as community-acquired LRI. Chest X-rays were interpreted by independent pediatric radiologist for the presence of radiologic evidence indicative of a LRI. The patients were divided into the RSV group (RSV-related infection) and non-RSV group based on the results of multiplex real-time polymerase chain reaction (RT-PCR). The clinical characteristics were compared between groups.

Laboratory data

To detect possible pathogen causing LRI, nasopharyngeal swabs were obtained from the patients within the first 48 hours of hospitalization. According to the manufacturer's instructions and as previously described the specimens were handled for the presence of nucleic acids related to influenza viruses (Types A/B, H1N1), parainfluenza viruses (Types 1/2/3/4), rhinovirus, coronaviruses (NL63, 229E, OC43, HKU1), human metapneumovirus (Types A/B), bocavirus, respiratory syncytial virus (RSV) (Types A/B), adenovirus, enterovirus, parechovirus, *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae* *Haemophilus influenzae* type b by multiplex RT-PCR (FTD Respiratory pathogens-21 plus, Junglinster, Luxemburg).^{9,10} On admission, a blood sample was taken to measure total white blood cell count with differential and C-reactive protein, and for blood cultures. If available, tracheal aspirate cultures were also evaluated to confirm diagnosis, and to identify the pathogen.

Statistical analysis

Statistical analysis was performed using SPSS statistical software (version 20; SPSS, Chicago, IL, USA). Student's t-test was used to compare continuous parametric variables, the Mann-Whitney U test was used to compare continuous nonparametric variables, and χ^2 or Fisher's exact tests were used for categorical variables when appropriate. A two-tailed p-value of < 0.05 was considered to be statistically significant. Parametric continuous variables are expressed

as mean \pm standard deviation, nonparametric continuous variables are expressed as the median (interquartile range), and categorical variables are expressed as numbers (%).

TABLE 1. The infectious agents identified in the patients - N:160

Agents	n (%)
Respiratory syncytial virus	86 (38.4)
Respiratory syncytial virus + another agent†	19 (8.5)
<i>Staphylococcus aureus</i>	14 (6.3)
Coronavirus	8 (3.6)
Human metapneumovirus	7 (3.1)
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	7 (3.1)
Rhinovirus	5 (2.2)
Influenza (A/B)	5 (2.2)
Others‡	9 (4)
Negative (no agent detected)	64 (28.6)

† Agents that established co-infection with RSV include *Staphylococcus aureus* (n: 6), parainfluenza (n: 5), *Streptococcus pneumoniae* (n: 2), adenovirus (n: 2), coronavirus (n: 2), rhinovirus (n: 1), and human metapneumovirus (n: 1).

‡ Others include co-infection with various agents (n: 5), adenovirus (n: 1), enterovirus (n: 1), *Mycoplasma pneumoniae* (n:1) and *Haemophilus influenzae type b* (n: 1).

RESULTS

During the study period, a total of 257 newborn infants were hospitalized with pre-diagnosis of LRIs, and of them, 224 (87 %) were finally enrolled into the study. About one-third of newborns were hospitalized during the first season, and in total, most admission took place in January with rate of 32 %, followed by February (28 %) and March (19 %).

Of the all patients underwent RT-PCR testing, 160 (71 %) were positive for at least one potentially causative agent. Among them RSV was the most commonly identified pathogen with a rate of 65 %. A co-infection (more than one pathogen) was detected in 24 of the 160 patients (15 %) in whom etiological agents were identified. The distribution of pathogens identified was listed in Table 1. No microorganism yielded on blood cultures which taken from all patients (three were contaminated by a coagulase-negative *Staphylococci*), and on tracheal aspirate cultures which taken from five intubated patients.

Demographical features of the patients and the clinical characteristics on admission are presented in Table 2. All of three premature babies born at

TABLE 2. Demographic and clinical features of the patients

Variable	RSV group (n: 105)	Non-RSV group (n: 119)	p
Demographic features			
Male gender, n (%)	59 (56.2)	68 (57.2)	0.893
Cesarean section, n (%)	61 (58.1)	68 (57.1)	0.893
Gestational age (weeks), median (IQR)	38 (37-39)	38 (37-39)	0.344
Low Birth Weight (<2500 g), n (%)	15 (14.5)	21 (17.6)	0.585
Age on admission (days), median (IQR)	16 (12-24)	20 (16-26)	0.002
URI at home, n (%)	55 (52.4)	65 (54.6)	0.789
Sibling attending day-care center, n (%)	43 (41)	46 (38.7)	0.785
Breastfeeding†, n (%)	99 (94.3)	106 (89.1)	0.230
Underlying conditions‡, n (%)	17 (16.2)	28 (23.5)	0.185
Clinical features on admission			
Fever (axillary > 38 °C), n (%)	9 (8.6)	27 (22.7)	0.006
Cough, n (%)	96 (91.4)	101 (84.9)	0.153
Rhinorrhea/nasal congestion, n (%)	40 (38.1)	42 (35.3)	0.679
Wheezing/grunting, n (%)	31 (29.5)	36 (30.3)	1
Vomiting/feeding refusal, n (%)	7 (6.7)	10 (8.4)	0.801
Cyanosis, n (%)	43 (41)	23 (19.3)	<0.001
Tachycardia (> 160 beat/minute), n (%)	43 (41)	25 (21.0)	0.001
Tachypnea (> 60 breath/minute)/Retractions, n (%)	50 (47.6)	33 (27.7)	0.002
Rhonchi/Prolonged expiration, n (%)	44 (41.9)	30 (25.2)	0.010
Crackles, n (%)	83 (79)	74 (62.2)	0.008
Conjunctivitis, n (%)	20 (19)	22(18.5)	1
C-reactive protein (> 5 mg/dL), n (%)	25 (23.8)	32 (26.9)	0.646

† 24 % of them had been feeding with formula, addition to breastfeeding.

‡ Underlying conditions include prematurity (\leq 36.6 weeks, n: 43), the history of bronchopulmonary dysplasia (n: 3), congenital heart defects (atrial septal defect, ventricular septal defect, patent ductus arteriosus, pulmonary stenosis, n: 6), and operated intestinal anomalies (n: 2)

RSV, respiratory syncytial virus; URI, upper respiratory tract infection; IQR, inter quartile range.

gestational age \leq 28 weeks were on palivizumab prophylaxis. Before the onset of symptoms, none of the patients was under oxygen support or medical therapy at home.

The clinical course of the patients with and without RSV-infection are shown in *Table 3*. Abnormal chest radiography was present in 74 (33 %) patients. Antibiotic therapy was prescribed to 104 neonates (46 %), when the clinical and radiologic findings suggesting possible bacterial infection or when bacterial infection could not be ruled out. Antibiotic therapy was discontinued within five days in 62 % of patients with RSV infection, and in 37 % of patients with non-RSV infection. Nineteen (8.4 %) patients needed intensive care nursery for non-invasive and invasive ventilation support. Need of intensive care nursery was more common in patients with co-infection than others (25 % vs. 6.5 %, $p < 0.01$). Atelectasis was detected on subsequent chest X-rays of 24 (10.7 %) patients, and 9 of them then needed mechanical ventilation. Inhaled acetyl cysteine, hypertonic saline, and salbutamol were administered to these patients to resolve atelectasis. Four patients presented the evidence of myocarditis, and two patients had profound apnea requiring intubation. Secondary pulmonary hypertension developed in one patient who was positive for RSV and adenovirus. That patient was born at term, and died on the third day of admission. Except that, the remaining all patients were discharged healthy.

DISCUSSION

In this study, newborn infants, who were hospitalized for LRI during the two consecutive RSV seasons, were tested for possible etiological agent by multiplex RT-PCR, and it was found that RSV-related infection constituted nearly half of all patients. Additionally, the patients with RSV-related infection had more prominent the findings of respiratory distress, and were more likely to need intensive care. Despite the history of some patients pointed out various underlying conditions, none of them was suffering from those conditions during the study period. So, that, they had not high risk for severe infectious disease.

In this study, one or more potentially causative agents were detected in 71.4 % of nasopharyngeal aspirate samples by multiplex RT-PCR, and this rate was comparable to those published in recent studies using multiplex detection of respiratory viruses, which reported a viral identification ranging from 61 % to 95 % in LRI cases.^{9,11-14} Similarly, the co-infection rate in this study was comparable with the prevalence of co-infection reported in young children in other studies.^{12,13,15,16} As expected, RSV was the most frequently detected pathogen, but there was considerable diversity in the distribution of the other pathogens when compared to previous studies.^{9,12,14} These differences might be resulted from various factors including the study population, the changes of colonization, whether or not it is symptomatic, low viral loads that are

TABLE 3. *The clinical course during hospital stay and radiological findings of the patients*

Variable	RSV group (n:105)	Non-RSV group (n:119)	<i>p</i>
Supplemental oxygen requirement, n (%)	51 (48.6)	37 (31.1)	0.009
Duration of oxygen supply (days), median (IQR)	4(2-5)	2 (2-4.5)	0.007
Use of bronchodilators, n (%)	64 (60.9)	50 (42)	0.006
Need for intensive care (level 3), n (%)	15 (14.2)	4 (3.3)	0.004
Invasive ventilation requirement, n (%)	10 (9.5)	2 (1.7)	0.014
Duration of mechanical ventilation (d), median (IQR)	4 (2-10)	5 (4-6)	0.906
Duration of antibiotic use (d), median (IQR)	5 (4-7)	7 (5-10)	0.001
Time of full enteral feeding (d), median (IQR)	3 (3-5)	3 (2-4.5)	0.077
Length of hospital stay (d), median (IQR)	8 (7-10)	7 (7-10)	0.260
Chest-X ray findings, n (%)			
Unilateral infiltration	7 (6.7)	9 (7.6)	1
Bilateral infiltration	4 (3.8)	1 (0.8)	0.189
Hyperinflation	17 (16.2)	12 (10.1)	0.230
Atelectasis	17 (16.2)	7 (5.8)	0.001

RSV, respiratory syncytial virus; IQR, inter quartile range.

below detection levels, climatic differences, the time of sampling after onset of symptoms, and the limitations of the technique used.

Upper respiratory tract specimens have been often used for diagnostic purposes in children with respiratory viral and rarely some bacterial infections.^{9,12-14} However, there is ongoing concern whether the results reflect the exact cause of LRI.¹⁷ In this study, *Staphylococcus aureus* and *Streptococcus pneumoniae* were the most frequently detected bacterial agents. Although *S. pneumoniae* was the most common bacteria identified in children with LRI, the clinical implication of *S. aureus* detection remains obscure³. The high rate of *S. aureus* detection in this study might be result of colonization, since blood cultures were negative, and the patients were not so critically ill. However, empirical antibiotic therapy was almost always initiated in these patients because of their immature immune system and concerns for severe disease.

In the present study, the findings supported that there was an association between co-infection and a more severe clinical course. The detection of one or more agents from the same sample becomes more common as patient age decreases, depending on the incidence of agents, because of underdeveloped immune system.^{9,15,16,18} However, the biological significance and mechanism of co-infections currently are not well understood.¹⁵ The association between co-infection and more severe disease remains unclear. Some studies reported that viral co-infection might increase the severity of disease,^{12,14,18,19} whereas the others suggested that there was no impact of co-infection on the disease severity.^{9,20} It has been shown that co-infections caused by various viruses and some bacteria (*S. aureus* and *S. pneumoniae*) may increase the disease severity. It has been suggested that viruses such as RSV, influenza and human metapneumovirus can alter the immune system locally and systemically, thus allowing bacteria to spread from the nasopharynx into the lung and invade respiratory tissues.^{3,21,22} So, the identification of a potentially causative pathogen does not eliminate the possibility of an etiological contribution from others.

In this study there were no significant differences in some risk factors including male gender, prematurity, the presence of URI, lack of breastfeeding and siblings attending daycare, between the RSV and non-RSV groups, suggesting that such risk factors could affect not only RSV infections but also other viral

respiratory infections.^{14,23,24} It was seemed that fever was not a feature of RSV infection, however the findings of respiratory distress were more common in RSV group, showing a consistency with previous studies.^{6,14,20} Similar to previous studies, it was found that RSV group had a more severe clinical course than non-RSV group, but the length of hospital stay was not affected.^{9,11,14} This might be due to longer duration of antibiotic use in non-RSV group, which resulting in relatively prolonged hospital stay of those patients. Despite the fact that the potentially devastating nature of neonatal infection make it encouraging for clinicians to have a low threshold for early hospitalization and initiating empirical antibiotics, in this study more than half of patients was spared from effects of redundant antibiotic use. Even if the presence of severe clinical sign, abnormal chest radiography and need for intensive care can lead to initiating antibiotics to those vulnerable population, knowing of causative agents by molecular diagnostic assays may potentially change treatment practice.

In this study, one third of patients had abnormal chest radiography, predominantly in RSV group. In previous studies, it was reported that abnormal chest radiography was present in 30 % to 80 % of hospitalized infants with acute viral LRI.^{6,14,20,25,26} As it was found in this study, in newborn infants with RSV infection, atelectasis is common findings on chest radiographs, which is associated with prolonged hospital stay and need for respiratory support.^{6,27} It has been stated that viral co-infections are more often associated with alveolar pneumonia than single viral infections when other clinical or laboratory parameters could not be distinctive.¹⁵ Despite prematurity is the most significant risk factor linked to severity of RSV illness, in this study it was not a contributing factor in the need of intensive care.^{6,24} This might be related to the study population which included neonates without high-risk medical conditions, especially premature infants, and those with chronic lung disease. Additionally, there was an effect of immunoprophylaxis on reducing RSV hospitalization of high risk infants.

In this study, there were some limitations. First, given the retrospective nature of the study, the data may not have included some necessary variables (such as clinical score for the severity of the disease), and then led to the difficulty in evaluating temporal relationships between events. Second, identifying agents in the upper respiratory secretions of infants did not mean

that it was exact causative agent of the infection, because the presence of that agent there might be coincidental, carrier state or prolonged shedding from previous infection. So, additional diagnostic tools may be needed to confirm results. Third, the study was conducted only during winter and early spring when it was the peak RSV season, and included hospitalized infants, potentially restricting yield stronger data. Finally, the data in this study was from a single center that limits its representativeness for other geographical areas.

CONCLUSION

This study also supported that RSV was the most frequently detected virus in newborn infants hospitalized for LRI during the season, with a more severe clinical course than other detected pathogens. Co-infection and atelectasis, were more common in RSV infection, seemed to be associated with the need of intensive care. More comprehensive, prospective studies with the objective of describing the clinical impact of the different pathogens detected in hospitalized infants may provide cost-effective treatment strategies, including limiting the unnecessary use of antibiotics. ■

REFERENCES

- Rudan I, Tomaskovic L, Boschi-Pinto C, Campbell H. Global estimate of the incidence of clinical pneumonia in among children under five years of age. *Bull World Health Organ.* 2004; 82(12):895-903.
- Liu L, Oz S, Hogan D, Chu Y, et al. Global, regional, and national causes of under-5 mortality in 2000-15: an updated systematic analysis with implications for the Sustainable Development Goals. *Lancet.* 2016; 388(10063):3027-35.
- Esposito S, Cohen R, Domingo JD, Pecurariu OF, et al. Antibiotic therapy for pediatric community-acquired pneumonia: do we know when, what and for how long to treat? *Pediatr Infect Dis J.* 2012; 31(6):e78-85.
- Ruuskanen O, Lahti E, Jennings LC, Murdoch DR. Viral pneumonia. *Lancet.* 2011; 377(9773):1264-75.
- Turkish Neonatal Society. The seasonal variations of respiratory syncytial virus infections in Turkey: a 2-year epidemiological study. *Turk J Pediatr.* 2012; 54(3):216-22.
- Lu L, Yan Y, Yang B, Xiao Z, et al. Epidemiological and clinical profiles of respiratory syncytial virus infection in hospitalized neonates in Suzhou, China. *BMC Infect Dis.* 2015; 15:431.
- Alan S, Erdeve O, Cakir U, Akduman H, et al. Outcome of the Respiratory Syncytial Virus related acute lower respiratory tract infection among hospitalized newborns: a prospective multicenter study. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2016; 29(13):2186-93.
- Kanra G, Tezcan S, Yilmaz G; Turkish National Respiratory Syncytial Virus (RSV) Team. Respiratory syncytial virus epidemiology in Turkey. *Turk J Pediatr.* 2005; 47(4):303-8.
- Bonzel L, Tenenbaum T, Schrotten H, Schildgen O, et al. Frequent detection of viral coinfection in children hospitalized with acute respiratory tract infection using a real-time polymerase chain reaction. *Pediatr Infect Dis J.* 2008; 27(7):589-94.
- Malhotra B, Swamy MA, Reddy PV, Kumar N, Tiwari JK. Evaluation of custom multiplex real - time RT - PCR in comparison to fast - track diagnostics respiratory 21 pathogens kit for detection of multiple respiratory viruses. *Virology.* 2016; 13:91.
- Marguet C, Lubrano M, Gueudin M, Le Roux P, et al. In very young infants severity of acute bronchiolitis depends on carried viruses. *PLoS One.* 2009; 4(2):e4596.
- Stempel HE, Martin ET, Kuypers J, Englund JA, Zerr DM. Multiple viral respiratory pathogens in children with bronchiolitis. *Acta Paediatr.* 2009; 98(1):123-6.
- Freymuth F, Vabret A, Cuvillon-Nimal D, Simon S, et al. Comparison of multiplex PCR assays and conventional techniques for the diagnostic of respiratory virus infections in children admitted to hospital with an acute respiratory illness. *J Med Virol.* 2006; 78(11):1498-504.
- Cho HJ, Shim SY, Son DW, Sun YH, et al. Respiratory viruses in neonates hospitalized with acute lower respiratory tract infections. *Pediatr Int.* 2013; 55(1):49-53.
- Esposito S, Daleno C, Prunotto G, Scala A, et al. Impact of viral infections in children with community-acquired pneumonia: results of a study of 17 respiratory viruses. *Influenza Other Respir Viruses.* 2013; 7(1):18-26.
- Cilla G, Oñate E, Perez-Yarza EG, Montes M, et al. Viruses in community-acquired pneumonia in children aged less than 3 years old: high rate of viral coinfection. *J Med Virol.* 2008; 80(10):1843-9.
- Thea DM, Seidenberg P, Park DE, Mwananyanda L, et al. Limited Utility of Polymerase Chain Reaction in Induced Sputum Specimens for Determining the Causes of Childhood Pneumonia in Resource-Poor Settings: Findings From the Pneumonia Etiology Research for Child Health (PERCH) Study. *Clin Infect Dis.* 2017; 64(Suppl 3):S289-300.
- Litwin CM, Bosley JG. Seasonality and prevalence of respiratory pathogens detected by multiplex PCR at a tertiary care medical center. *Arch Virol.* 2014; 159(1):65-72.
- Richard N, Komurian-Pradel F, Javouhey E, Perret M, et al. The impact of dual viral infection in infants admitted to a pediatric intensive care unit associated with severe bronchiolitis. *Pediatr Infect Dis J.* 2008; 27(3):213-7.
- Calvo C, Pozo F, García-García ML, Sanchez M, et al. Detection of new respiratory viruses in hospitalized infants with bronchiolitis: a three-year prospective study. *Acta Paediatr.* 2010; 99(6):883-7.
- Hament JM, Aerts PC, Fleer A, Van DH, et al. Enhanced adherence of *Streptococcus pneumoniae* to human epithelial cells infected with respiratory syncytial virus. *Pediatr Res.* 2004; 55(6):972-8.
- Madhi SA, Ludewick H, Kuwanda L, Niekerk Nv, et al. Pneumococcal coinfection with human metapneumovirus. *J Infect Dis.* 2006; 193(9):1236-43.
- Welliver RC. Review of epidemiology and clinical risk factors for severe respiratory syncytial virus (RSV) infection. *J Pediatr.* 2003; 143(5 Suppl):S112-7.
- Weisman LE. Populations at risk for developing respiratory syncytial virus and risk factors for respiratory syncytial virus severity: infants with predisposing conditions. *Pediatr Infect Dis J.* 2003; 22(2 Suppl):S33-7.
- Hasan K, Jolly P, Marquis G, Roy E, et al. Viral etiology of pneumonia in a cohort of newborns till 24 months of age in Rural Mirzapur, Bangladesh. *Scand J Infect Dis.* 2006; 38(8):690-5.
- Aydin B, Zenciroglu A, Dilli D, Okumus N, et al. Clinical course of community-acquired respiratory syncytial virus pneumonia in newborns hospitalized in neonatal intensive care unit. *Tuberk Toraks.* 2013; 61(3):235-44.
- Alkan Ozdemir S, Ozer EA, Pekcevik Y, Ilhan O, Sutcuoglu S. Is radiological appearance of lower respiratory tract infection due to respiratory syncytial virus a predictor of clinical outcome? *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2015; 28(14):1660-3.

Tumor de Wilms: experiencia de 15 años en un Hospital de niños, Córdoba, Argentina

Wilms tumor: 15 years of experience at a children's hospital in Córdoba, Argentina

Dra. Claudia Seminara^a, Dra. M. Celia Planells^a, Dr. Ramón E. Pogonza^b y Dra. Miriam Morales^a

Colaboradores: Dra. Celina Castro^c, Dr. Ariel Sferco^d, Dr. Arturo Sentagne^d, Dra. Melina Bertello^e y Dr. Roger Tissera^f

RESUMEN

El objetivo de este trabajo fue describir la epidemiología, la presentación, el tratamiento y el seguimiento nefrológico de niños con tumor de Wilms. Se recopilieron datos de 46 pacientes. Se encontró baja edad de presentación (< 40 meses), con síntomas iniciales de dolor, masa abdominal y fiebre. La histología prevalente fue nefroblastoma tipo mixto. Todos los pacientes recibieron quimioterapia prequirúrgica seguida, en la mayoría de los casos, de nefrectomía unilateral. Los pacientes con alto riesgo histológico tuvieron un riesgo relativo de morir de 7,2 (IC 75 %: 1,5-33,7) con respecto al resto y de recidiva de 2,5 (IC 75 %: 1,0-6,4). La sobrevida libre de enfermedad a 5 años fue del 70 %. El 80 % mantuvo la función renal en estadio I al completar el tratamiento oncológico. El factor pronóstico más importante fue la histología. Estos pacientes requieren seguimiento nefrológico prolongado.

Palabras clave: tumor de Wilms, enfermedad renal crónica, nefrectomía.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2019.263>

Texto completo en inglés:

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2019.eng.263>

Cómo citar: Seminara C, Planells MC, Pogonza RE, Morales M. Tumor de Wilms: experiencia de 15 años en un Hospital de niños, Córdoba, Argentina. *Arch Argent Pediatr* 2019;117(4):263-266.

a. Servicio de Nefrología.

b. Servicio de Terapia Intensiva

Hospital de Niños de la Santísima Trinidad,
Córdoba, Argentina.

Colaboradores:

c. Servicio de Oncohematología.

d. Servicio de Cirugía.

Hospital de Niños de la Santísima Trinidad.

e. Residencia de Nefrología del Sanatorio Allende.

f. Residencia de Pediatría del Hospital de Niños de la Santísima Trinidad.

Correspondencia:

Dra. Claudia Seminara: claudiaseminara@hotmail.com

Financiamiento: Ninguno.

Conflicto de intereses: Ninguno que declarar.

Recibido: 20-4-2018

Aceptado: 9-1-2019

INTRODUCCIÓN

El tumor de Wilms es el tumor renal más frecuente en la edad pediátrica y representa el 6 % del cáncer en los niños. Su incidencia es de 7,1 por millón de niños de entre 0 y 14 años. Thomas Rance lo describe por primera vez en 1814 y el cirujano alemán Max Wilms, en 1899, lo caracteriza como un tumor renal mixto con los tres componentes celulares (blastema, estroma y epitelio).¹

Tiene presentación esporádica, aunque el 1-2 % son familiares. Aproximadamente, el 5-7 % son bilaterales y pueden ser sincrónicos (simultáneos) o metacrónicos (sucesivos).²⁻⁴

Está relacionado con mutaciones en la región 11p13 (donde reside el gen *WT1*), en el brazo largo del cromosoma 16 y del cromosoma 1. Algunos de los tumores de Wilms se asocian a síndromes genéticos, como el de tumor de Wilms, aniridia, anomalías urogenitales y retraso mental (*Wilms tumor, Aniridia, Genital abnormalities and Retardation; WAGR*, por sus siglas en inglés), *Denys-Drash* y otros.⁴

La Sociedad Internacional de Oncología Pediátrica (SIOP) propone una clasificación de acuerdo con el riesgo y con el tipo histológico. En ella, se considera riesgo bajo (necrótico, blastomatosis), intermedio (epitelial, estromal, mixto y regresivo) y alto (blastemal, células claras y rabdoide).⁵

El tratamiento recomendado por la SIOP incluye quimioterapia prequirúrgica con el objetivo de reducir la masa tumoral y, así, simplificar la cirugía, disminuir el riesgo de ruptura tumoral y, por ende, la posibilidad de recaídas, y mejorar el pronóstico.^{3,6}

La sobrevida de los pacientes con tumor de Wilms es mayor en comparación con otras neoplasias.^{3,5}

Los criterios de estadificación del tumor de Wilms fueron definidos por el National Wilms Tumor Study-4 (NWTS-4) (*Tabla 1*).

Estos pacientes precisan seguimiento nefrológico indefinido, debido a su condición de masa renal disminuida, por la aparición de toxicidades de acuerdo con el tratamiento recibido (quimioterapia y radioterapia) y por la posibilidad de aparición de segundos tumores. El riesgo de un segundo evento tumoral es de entre un 5 % y un 7 % a los 30 años.⁷

El objetivo del presente trabajo fue describir la epidemiología, la forma de presentación, el tratamiento y el seguimiento nefrológico de los niños con tumor de Wilms atendidos en el Hospital de Niños de Córdoba desde enero de 2000 a diciembre de 2015 inclusive.

POBLACIÓN Y MÉTODOS

Estudio retrospectivo, observacional, basado en historias clínicas de pacientes con tumor de Wilms atendidos en el Hospital de Niños de La Santísima Trinidad desde 2000 a 2015 inclusive. Se incluyeron pacientes de 1 mes a 15 años de edad, de ambos sexos, con diagnóstico de tumor de Wilms uni- o bilateral, que recibieron tratamiento según la SIOP.⁶

Las variables fueron edad al momento del diagnóstico, sexo, síntomas en el debut, asociación con síndromes genéticos, compromiso uni- o bilateral, tipo histológico según la SIOP, estadificación según el NWTS-4 (Tabla 1), tratamiento quimioterápico, radioterapia, tratamiento quirúrgico (nefrectomía total, parcial o tumorectomía), tiempo entre el diagnóstico y la cirugía, evolución (recidiva y/o metástasis), hipertensión arterial (tensión arterial > percentil 95 para sexo, edad y talla),⁸ proteinuria, ecografía renal (hipertrofia y alteraciones en la masa renal

remanente/recidivas), estadio de compromiso renal y mortalidad.

El estadio de compromiso renal se determinó según las guías *Kidney Disease: Improving Global Outcomes* (KDIGO) de 2012 sobre la base del filtrado glomerular estimado por la fórmula de Schwartz ($K \times \text{talla} / \text{creatinina plasmática} = \text{ml} / \text{min} / 1,73 \text{ m}^2$). Se consideró filtrado normal mayor de $90 \text{ ml} / \text{min} / 1,73 \text{ m}^2$.⁹ El control nefrológico y el de laboratorio fueron realizados una vez finalizada la quimioterapia. Los pacientes se evaluaron al año y a los 5 años del diagnóstico de tumor de Wilms.

Las variables categóricas se compararon usando las pruebas exactas de χ^2 o Fisher, cuando correspondía, considerando como significativa una $P < 0,05$. Las variables continuas fueron descritas con el promedio, desvío estándar y cuartiles inferior y superior. Se utilizó el programa Epi Info 7.

El estudio fue aprobado por la Comisión Científica del Hospital de Niños.

RESULTADOS

Durante el período del estudio, se recopilaron datos de 46 pacientes con diagnóstico de tumor de Wilms. La edad promedio fue de 43 meses al momento del diagnóstico, con cuartil inferior de 17 y superior de 39 meses. Desvío estándar: 28,2 meses. Fueron femeninos 24 pacientes. Con respecto a la procedencia, 23/46 eran del interior de Córdoba; 12, de Córdoba capital, y 11, de otras provincias.

Los síntomas iniciales más frecuentes fueron tumoración abdominal en 26, dolor abdominal en 9, fiebre en 8 y hematuria en 7 pacientes. De los

TABLA 1. Criterios de estadificación del National Wilms Tumor Study-4

Estadio	Descripción
I	Tumor limitado al riñón completamente resecado. Cápsula renal intacta. Sin tumor residual más allá de los márgenes de resección.
II	Tumor extendido más allá del riñón, pero completamente resecado. Extensión regional del tumor (superficie externa de la cápsula hacia los tejidos perirrenales). Infiltración de los vasos extrarrenales por tumor. Infiltración de los vasos renales por tumor. Siembra posquirúrgica confinada al flanco.
III	Tumor residual confinado al abdomen (siembra no hematogena). Puede hallarse cualquiera de los siguientes criterios: <ul style="list-style-type: none"> • Ganglios comprometidos de localización hiliar, periaórticos o más lejanos. • Contaminación peritoneal difusa o implantes en la superficie peritoneal. • Extensión macro- o microscópica más allá de los límites de resección. • Tumor irreseccable por infiltración de las estructuras vitales.
IV	Metástasis hematógenas (pulmón, hígado, cerebro o hueso).
V	Compromiso renal bilateral al momento del diagnóstico.

síndromes genéticos, solo se encontró el síndrome de WAGR en 3 pacientes, mientras que 1 paciente presentaba miocardiopatía idiopática previa al diagnóstico.

Con respecto a la localización renal, en 25 pacientes, fue derecha; en 19, izquierda y, en 2, bilateral. El diagnóstico fue clínico, por imágenes (ecografía y tomografía) y, en los casos de compromiso bilateral, con biopsia contralateral.

De acuerdo con el riesgo histológico, en 5 pacientes, era bajo; en 31, intermedio y, en 10, alto (Tabla 2). Con respecto a la estadificación del NWTS-4 al momento del diagnóstico, 23 pacientes correspondían al estadio I; 5, al II; 13, al III; 4, al IV, y 1, al V.

Todos los pacientes recibieron quimioterapia previa a la cirugía, que consistió en combinaciones de vincristina, actinomicina, doxorubicina, etopósido, carboplatino e isofosfamida. Solo 11 pacientes recibieron radioterapia: 8 pacientes con riesgo histológico intermedio y 3 con alto riesgo.

El tratamiento quirúrgico consistió en la nefrectomía total en 39 pacientes, la nefrectomía parcial en 2, la nefrectomía unilateral más tumorectomía contralateral en 3, la tumorectomía en 1 y la heminefrectomía bilateral en 1 paciente.

Durante el seguimiento de 5 años de los 46 pacientes, 15 presentaron recidiva y/o metástasis de la enfermedad (2 pacientes de bajo riesgo, 8 de riesgo intermedio y 5 de alto riesgo). La sobrevida libre de enfermedad a los 5 años fue del 70 %. La supervivencia global a los 5 años fue del 87 %; la de los pacientes con bajo riesgo histológico, del 100 %, intermedio del 96 % y alto del 33 %.

TABLA 2. Distribución de los pacientes según el riesgo y el tipo histológico del tumor, sobre la base de la clasificación de la Sociedad Internacional de Oncología Pediátrica

Riesgo	N	Histología	N
Bajo riesgo	6	Necrótico	3
		Blastomatosis	3
Riesgo intermedio	27	Epitelial	5
		Estromal	5
		Mixto	13
		Regresivo	4
Alto riesgo	13	Blastemal	9
		Células claras	3
		Rabdoide	1

Del total de los pacientes atendidos en nuestra Institución, en 5 casos, no pudo hacerse el seguimiento renal por tratarse en otras instituciones y 6 pacientes fallecieron. En los 35 pacientes restantes, 5 presentaron proteinuria. En los controles ecográficos, se encontraron 19/35 pacientes con hipertrofia compensadora, 12 con riñón único con tamaño normal, 2 con tumor renal bilateral y 2 con malformación renal (riñón en herradura).

La función renal durante el seguimiento nefrológico (según la fórmula de Schwartz) fue la siguiente: 30 niños en estadio I, 4 en estadio II y 1 en estadio III.

Los pacientes con alto riesgo histológico presentaron un riesgo relativo (RR) de morir de 7,2 (intervalo de confianza -IC- 75 %: 1,5-33,7) con respecto a los de riesgo intermedio y bajo ($p=0,015$); además, tuvieron un RR de recidiva de 2,5 (IC 75 %: 1,0-6,4).

DISCUSIÓN

Al momento del diagnóstico de tumor de Wilms, la mayoría de los pacientes tenían menos de 40 meses de edad.² No hubo predominio de sexo y tampoco hubo diferencia significativa en cuanto a la lateralidad del riñón afectado.

Solo 3/46 pacientes presentaban síndrome genético, todos ellos WAGR, que no difirió de lo referido en trabajos previos.⁴

La presentación clínica más frecuente fue dolor abdominal y lumbar, seguida de masa abdominal, fiebre y hematuria, similar a otros estudios.^{10,11}

El tipo histológico prevalente fue el nefroblastoma tipo mixto. En todos los pacientes, se realizó quimioterapia prequirúrgica seguida, en la mayoría de los pacientes, de nefrectomía total unilateral. El factor pronóstico más importante de sobrevida fue la histología según la SIOP; el de alto riesgo estuvo asociado a mayor mortalidad y recidivas.

La sobrevida global a 5 años del diagnóstico de nuestros pacientes fue del 87 %, ligeramente inferior a lo relatado por otras publicaciones, con más del 90 %.¹²

Ningún paciente presentó insuficiencia renal terminal, aunque el tiempo de seguimiento de nuestros pacientes fue menor en comparación con otros centros, por lo que no se pudo hacer una comparación adecuada.¹³

En 5 de 35 pacientes, hubo filtrado glomerular menor de 90 ml/min/1,73 (estadios II-III de enfermedad renal crónica -ERC-). En solo

8 pacientes, se encontró proteinuria, referida como un marcador temprano de ERC provocada por la nefrotoxicidad, la quimioterapia, la hiperfiltración y la radioterapia recibidas.¹⁴ No se realizó el seguimiento nefrológico, ya que los pacientes no fueron derivados a este Servicio.

Los continuos avances en el conocimiento de las bases genéticas y moleculares del tumor de Wilms permitirán establecer, en el futuro, terapias adaptadas al riesgo individualizado de cada paciente, así como identificar nuevas estrategias terapéuticas con un perfil de eficacia/toxicidad comparadas con la quimioterapia estándar.¹⁵

CONCLUSIÓN

La edad de presentación del tumor de Wilms en nuestros pacientes fue, principalmente, en menores de 40 meses, sin predominio de sexo. Los síntomas iniciales más frecuentes fueron dolor abdominal, masa abdominal, fiebre y hematuria. La sobrevida libre de enfermedad a los 5 años fue del 70 %.

Alrededor del 80 % de nuestra población mantuvo la función renal en estadio I al completar el tratamiento oncológico. Es necesario un seguimiento nefrológico prolongado de estos pacientes, debido al riesgo de presentar, a mediano y a largo plazo, complicaciones secundarias a la enfermedad de base y al tratamiento recibido. ■

REFERENCIAS

- Ries LAG, Melbert D, Krapcho M, Mariotto A, et al (eds.). SEER Cancer Statistics Review 1975-2004. Bethesda: National Cancer Institute; 2007. [Consulta: 11 de enero de 2019]. Disponible en: https://seer.cancer.gov/archive/csr/1975_2004/.
- Mambié Meléndez M, Guibelade del Castillo M, Nieto del Rincón N, Rodrigo Jiménez D, et al. Tumor de Wilms bilateral Metacrónico. *An Pediatr (Barc)*. 2002;56(3):247-50.
- Mullen E, Weldon C, Kreidberg J. Pediatric Renal Tumors. In Avner E, Harmon W, Niaudet P, Yoshikawa N (eds.). *Pediatric Nephrology*. 6th ed. Heidelberg: Springer-Verlag; 2009:1431-55.
- López L, Adragna M, Di Pinto D, Cacciavillano W, et al. Compromiso renal de los pacientes con Tumor de Wilms Bilateral. *Med Infant*. 2016;23:74-8.
- Vujančić GM, Sandstedt B, Harms D, Kelsey A, et al. Revised International Society of Paediatric Oncology (SIOP) working classification of renal tumors of childhood. *Med Pediatr Oncol*. 2002;38(2):79-82.
- Romao R, Lorenzo A. Renal function in patients with Wilms Tumor. *Urol Oncol*. 2016;34(1):33-41.
- Kaste SC, Dome JS, Babyn PS, Graf NM, et al. Wilms tumour: prognostic factors, staging, therapy and late effects. *Pediatr Radiol*. 2008;38(1):2-17.
- National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Children and Adolescent. The fourth report on the diagnosis, evaluation, and treatment of high blood pressure in children and adolescents. *Pediatrics*. 2004;114(2 Suppl 4th Report):555-76.
- Stefanowicz J, Kosiak M, Romanowicz G, Owczuk R, et al. Glomerular filtration rate and prevalence of chronic kidney disease in Wilms' tumour survivors. *Pediatr Nephrol*. 2011;26(5):759-66.
- Illadea L, Hernandez-Marques C, Cormenzana M, Lassaletta A, et al. Tumor de Wilms: revisión de nuestra experiencia en los últimos 15 años. *An Pediatr (Barc)*. 2018;88(3):140-9.
- Levitt G. Renal Tumours: Long-term outcome. *Pediatr Nephrol*. 2012;27(6): 911-6.
- Isa ON, Reyes CM, Russo NM. Resultado del tratamiento del tumor de Wilms en población Pediátrica. *Rev Chil Pediatr*. 2013;84(6):628-34.
- Kazama T, Nio M, Sasaki H, Fukuzawa T, Sato T. Estimated glomerular filtration rate after nephrectomy for Wilms tumor. *Pediatr Int*. 2018;60(10):962-5.
- Skinner R. Late renal toxicity of treatment for childhood malignancy: risk factors, long-term outcomes, and surveillance. *Pediatr Nephrol*. 2018;33(2):215-25.
- Dome JS, Graf N, Geller J, Fernandez C, et al. Advances in Wilms tumor treatment and biology: Progress Through international collaboration. *J Clin Oncol*. 2015;33(27):2999-3007.

Caracterización fenotípica y genotípica de la deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa en Argentina. Estudio retrospectivo y descriptivo

Phenotypic and genotypic characterization of glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency in Argentina. Retrospective and descriptive study

Bioq. Silvia Eandi Eberle^a, Bioq. Carolina Pepe^a, Lic. Alejandro Chaves^a, Bioq. Fernando Aguirre^a, Bioq. Berenice Milanese^a, Bioq. Diego Fernández^a, Dra. Vanesa Avalos Gómez^a, Dra. Gabriela Sciuccati^a, Dra. Lilian A. Díaz^a, Dra. Andrea Candas^a, Dra. Carolina Cervio^a, Dra. Mariana Bonduel^a y Dra. Aurora Feliu Torres^a

RESUMEN

La deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa es la enzimopatía eritrocitaria causada por mutaciones en el gen *G6PD*, cuya herencia está ligada al cromosoma X. Se analizan las características clínicas y de laboratorio de 24 individuos con deficiencia de *G6PD* durante 25 años. La edad mediana al momento del diagnóstico fue 10,2 años (rango: 0,6-56,4). El 54,2 % de los pacientes fueron asintomáticos, mientras que el 25 % presentó anemia hemolítica crónica no esferocítica; el 12,5 %, ictericia neonatal y anemia hemolítica posinfecciones, y el 8,3 %, anemia hemolítica aguda pos ingesta de habas. Los 24 pacientes estudiados presentaron variantes descritas previamente en la literatura. Las características clínicas observadas estuvieron acordes con las variantes encontradas. Veintiuna mujeres, pertenecientes a la rama materna de los individuos afectados, pudieron ser identificadas por biología molecular como portadoras de la deficiencia, por lo que recibieron el consejo genético correspondiente.

Palabras clave: errores innatos del metabolismo, glucosa-6-fosfato deshidrogenasa, técnicas de diagnóstico molecular.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2019.267>

Texto completo en inglés:

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2019.eng.267>

Cómo citar: Eandi Eberle S, Pepe C, Chaves A, Aguirre F, et al. Caracterización fenotípica y genotípica de la deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa en Argentina. Estudio retrospectivo y descriptivo. *Arch Argent Pediatr* 2019;117(4):267-270.

INTRODUCCIÓN

La glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G6PD) cataliza la primera reacción en la vía de las pentosas fosfato, que aporta nicotinamida adenina dinucleótido fosfato reducido (NADPH), principal poder reductor de todas las células. El NADPH generado es crucial para prevenir el daño oxidativo a través del mantenimiento de los niveles intraeritrocitarios de glutatión.¹ La deficiencia de *G6PD* afecta a, aproximadamente, 500 millones de personas en el mundo y es la enzimopatía eritrocitaria más frecuente. Su área de distribución coincide con la del paludismo.^{2,3}

Las mutaciones en el gen *G6PD* (Xq28) determinan variantes proteicas con diferentes niveles de actividad enzimática, asociadas a una amplia gama de fenotipos clínicos y bioquímicos.

Las manifestaciones clínicas en los individuos deficientes son muy variables: pueden ser asintomáticos o presentar ictericia neonatal, anemia hemolítica aguda (AHA) desencadenada por agentes infecciosos, drogas y/o ingesta de habas, o anemia hemolítica crónica no esferocítica (AHCNE). Según la clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS), las variantes que ocasionan la AHCNE son designadas como clase I, mientras que aquellas que determinan episodios hemolíticos en relación con estrés oxidativo (infecciones, drogas o ingesta de habas) se designan como clase II o III. Las variantes tipo IV presentan actividad enzimática normal. Luzzato y Poggi proponen unificar las clases II y III, dado que todas estas variantes tienen una actividad enzimática menor del 30 %.^{2,4}

El objetivo de este trabajo es presentar las características clínicas y de laboratorio convencional y molecular de individuos con deficiencia de *G6PD* diagnosticados en el Servicio de Hematología-Oncología del Hospital de Pediatría "Prof. Dr. Juan P. Garrahan".

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

Correspondencia:

Bioq. Silvia Eandi Eberle: seandi@garrahan.gov.ar

Financiamiento: Ninguno.

Conflicto de intereses: Ninguno que declarar.

Recibido: 5-9-2018

Aceptado: 18-2-2019

PACIENTES Y MÉTODOS

Se realizó un estudio retrospectivo, descriptivo, longitudinal de 24 individuos (23 varones y 1 mujer) pertenecientes a 14 familias no relacionadas, con diagnóstico de deficiencia de G6PD, que consultaron entre marzo de 1991 y octubre de 2016. Seis individuos, de sexo masculino, fueron previamente reportados.⁵

El diagnóstico se basó en el estudio de patología eritrocitaria realizado al propósito y a su grupo familiar. El estudio incluyó la evaluación clínica, hemograma completo (Sysmex XS 800i, Sysmex Corporation, Kobe, Japan), examen del frotis de sangre periférica, recuento reticulocitario, electroforesis de hemoglobina semiautomatizada en gel de agarosa a pH alcalino, electroforesis capilar (Sebia, Lisses, Évry, France), cuantificación de hemoglobina A₂ por cromatografía de intercambio aniónico (Helena), cuantificación de hemoglobina F por desnaturalización alcalina, prueba de resistencia osmótica eritrocitaria, metabolismo del hierro. El diagnóstico de la deficiencia de G6PD se realizó mediante la prueba de Brewer y la cuantificación de la actividad enzimática (Trinity Biotech).⁴

Para la realización del estudio molecular, se aisló ácido desoxirribonucleico (ADN) de leucocitos totales de sangre periférica por el método de precipitación salina. La presencia de mutaciones puntuales y/o pequeñas inserciones-

deleciones en el gen *G6PD* fue evaluada por reacción en cadena de la polimerasa (*polymerase chain reaction*; PCR, por sus siglas en inglés), secuenciación en la que se utilizó un secuenciador automático ABI PRISM[®] 3130 y los *primers* y estrategia descritos previamente.⁶

El estudio fue aprobado por el Comité Revisor de Investigación del Hospital de Pediatría "Prof. Dr. Juan P. Garrahan". Los pacientes y/o sus progenitores firmaron el consentimiento correspondiente en el momento de realizar el primer estudio de eritropatía.

RESULTADOS

En el período de estudio, se diagnosticaron 46 individuos deficientes (45 varones y 1 mujer). Solo en 24 individuos, con mediana de edad de 10,2 años y rango de 0,6-56,4, fue posible la caracterización genotípica. La *Tabla 1* muestra las características de la población incluida en el estudio.

Seis pacientes (de #1 a #6), pertenecientes a 4 familias no relacionadas, presentaron AHCNE con una actividad enzimática menor del 10 % y variantes moleculares descritas en la literatura como clase I. Los pacientes #7, #8 y #9 presentaron ictericia neonatal, requerimiento transfusional ante episodios infecciosos y una actividad enzimática menor del 10 % asociada a la presencia de la variante Mediterránea

Tabla 1. Características clínicas y de laboratorio

# Pt (Flia.)	Sexo	Clase	AE%	Clínica	Mutación NP_001035810.1	Variante
#1 (1)	M	I	< 10	AHCNE	p.(Ser332Phe)	Quilmes
#2 (2)	M	I	< 10	AHCNE	p.(Pro409Gln)	Merlo
#3, #4, #5 (3)	M	I	< 10	AHCNE	p.(Phe381Ile)	New York
#6 (4)	M	I	< 10	AHCNE	p.(Arg387His)	Beverly Hills
#7 (5)	M	II	< 10	ICN AHA		
#8 (6)	M	II	< 10	ICN AHA	p.(Ser188Phe)	Mediterránea
#9 (7)	M	II	< 10	ICN AHA		
#10 (8)	M	III	10-30	ASINT.		
#11, #12, #13 (9)	M	III	10-30	ASINT.		
#14 (10)	M	III	10-30	ASINT.		
#15 (11)	M	III	10-30	ASINT.	p.(Val68Met, Asn126Asp)	A ⁻²⁰²
#16 (12)	M	III	10-30	ASINT.		
#17 (13)	M	III	10-30	ASINT.		
#18 (13)	M	III	10-30	AHA		
#19, #20 (14)	M	III	10-30	ASINT.		
#21 (12)	M	III	10-30	AHA	p.(Asn126Asp, Leu323Pro)	A ⁻⁹⁶⁸
#22, #23 (12)	M	III	10-30	ASINT.		
#24 (12)	F	III	10-30	ASINT.	p.(Val68Met, Leu323Pro)	A ⁻²⁰² / A ⁻⁹⁶⁸

Flia.: familia; M: masculino; F: femenino; AE: actividad enzimática; ASINT.: asintomático; AHCNE: anemia hemolítica crónica no esferocítica; ICN: ictericia neonatal; AHA: anemia hemolítica aguda; NP: número de referencia de la secuencia proteica.

descrita en la literatura como variante clase II. Nueve pacientes pertenecientes a 6 familias presentaron la variante molecular A⁻²⁰² (clase III) y una actividad enzimática de entre el 10 % y el 30 %. Siete pacientes de este grupo (de #10 a #16) fueron asintomáticos y la deficiencia de G6PD fue detectada en el contexto del estudio familiar de patología eritrocitaria. Los dos pacientes restantes (#17 y #18) eran hermanos y presentaron manifestaciones clínicas diferentes: uno asintomático y el otro con crisis hemolítica pos ingesta de habas. En el grupo de los 5 pacientes con la variante A⁻⁹⁶⁸, dos hermanos asintomáticos fueron detectados por una prueba de Brewer positiva en el marco de un estudio familiar de hemoglobinopatías. Los otros 3 pacientes (#21, #22, #23) con la variante A⁻⁹⁶⁸ eran hermanos. El caso índice (#21) presentó una crisis hemolítica pos ingesta de habas y sus hermanos eran asintomáticos (#22, #23). La última paciente (#24), mujer asintomática, con prueba de Brewer positiva y doble heterocigota para las variantes A⁻⁹⁶⁸/A⁻²⁰², era la madre de 4 pacientes, 3 genotipificados con la variante A^{-968w} (#21, #22 y #23) y uno con la variante A⁻²⁰² (#16).

A partir de la secuenciación e identificación de la variante molecular involucrada, fue investigada en todas las mujeres de la rama materna disponibles, madres, hermanas, tías y primas. Así, sobre un total de 29 mujeres estudiadas pertenecientes a 9 familias, 21 pudieron identificarse como portadoras heterocigotas.

DISCUSIÓN

La G6PD es una enzima constitutiva (*housekeeping*) vital para las células y la ausencia completa de actividad enzimática sería incompatible con la vida.

La G6PD cataliza el primer paso de la vía de las pentosas. Esta vía metabólica produce NADPH, que permite mantener, en las células, un medioambiente adecuado reducido, especialmente en los eritrocitos.

La deficiencia de G6PD presenta una gran heterogeneidad clínica y molecular. Se han reportado, a nivel mundial, más de 200 variantes del gen *G6PD* asociadas a sintomatología muy leve, como ocurre con la mayoría de los pacientes con la variante A⁻, hasta grave, como se observa en la anemia hemolítica grave presente en los pacientes con la variante Mediterránea o AHCNE en individuos con la variante Guadalajara.²

En nuestra serie de 24 pacientes estudiados con pruebas convencionales y moleculares,

se pudo correlacionar la clínica, la actividad enzimática y el defecto molecular. En los pacientes con AHCNE y una actividad enzimática < 10 %, los estudios moleculares identificaron 4 variantes pertenecientes a la clase I de la OMS, 2 de estas (variantes Merlo y Quilmes) fueron descritas recientemente por nuestro laboratorio.⁷

Tres de las variantes encontradas (Merlo, New York y Beverly Hills) se encuentran en el exón 10 y afectan aminoácidos que participan en la dimerización; de esta manera, alteran un paso esencial para la existencia de actividad catalítica. Estas mutaciones rompen los contactos entre las dos subunidades o desorganizan la estructura en la interfase por introducción de aminoácidos con carga eléctrica diferente o de residuos con tamaños distintos.^{7,8}

En la variante Quilmes, la sustitución de Ser 332Phe podría generar un cambio conformacional en el *loop* de acceso al sitio activo, lo que afectaría la actividad de la enzima al modificar la unión al sustrato glucosa-6-fosfato (G6P).⁷

La variante Mediterránea, presente en 3 pacientes, se localiza en el exón 6. El nuevo aminoácido, que se codifica, aumenta la afinidad de la enzima por la -G6P. Esta característica podría explicar por qué, a pesar de ser pacientes gravemente deficientes, no presentan AHCNE y son considerados clase II.²

La variante A⁻²⁰² es consecuencia de dos cambios de tipo *missense* que afectan los exones 4 y 5. A partir del estudio tridimensional de la molécula, se observa que las posiciones de los aminoácidos afectados se aproximan de tal manera que, espacialmente, ambos residuos quedan muy cercanos entre sí. En función de esto, dichos cambios actuarían sinérgicamente y causarían la deficiencia, por disrupción de la estructura proteica, y afectarían el sitio de dominio de la coenzima.⁹

Por último, en la variante A⁻⁹⁶⁸, se observa un cambio múltiple tipo *missense*, que afecta los exones 5 y 9. Esta variante determina las sustituciones de aminoácidos Asn126Asp. y Leu323Pro. de la molécula. Se postula que, como consecuencia de estos cambios moleculares, tanto la actividad como la estabilidad enzimática se encuentran comprometidas. Probablemente, el efecto más preponderante se debería a la sustitución Leu323Pro en la caracterización de la variante A⁻⁹⁶⁸.¹⁰

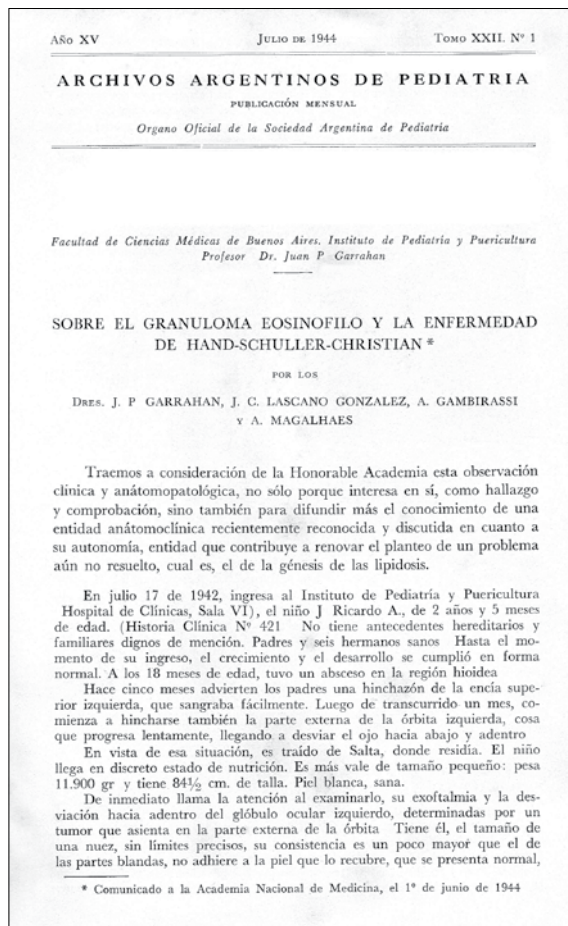
En conclusión, la confirmación de la existencia de una correlación fenotipo-genotipo permitió diseñar un algoritmo de estudio molecular del gen

G6PD en función de las características clínicas de los pacientes estudiados. Además, la identificación de la alteración molecular presente en los varones deficientes posibilitó el consejo genético en las mujeres de las diferentes familias. ■

REFERENCIAS

1. Cappellini MD, Fiorelli G. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. *Lancet*. 2008; 371(9606):64-74.
2. Luzzatto L, Poggi V. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. In: Orkin SH, Nathan D, Fisher DE, Ginsburg D, et al (eds.). *Nathan and Oski's Hematology of Infancy and Childhood*. 8th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2015. Págs.609-29.
3. Beutler E. G6PD: population genetics and clinical manifestations. *Blood Rev*. 1996; 10(1):45-52.
4. Roper D, Layton M. Investigation of the hereditary haemolytic anaemias: membrane and enzyme abnormalities. In: Lewis SM, Bain BJ, Bates I (eds.). *Dacie and Lewis' Practical Haematology*. 10th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2006. Págs.205-37.
5. Eandi Eberle S, García Rosolen N, Urtasum C, Sciucati G, et al. Deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa. Serie de casos clínicos. *Arch Argent Pediatr*. 2011; 109(4):354-7.
6. Poggi V, Town M, Foulkes NS, Luzzatto L. Identification of a single base change in a new human mutant glucose-6-phosphate dehydrogenase gene by polymerase-chain reaction amplification of the entire coding region from genomic DNA. *Biochem J*. 1990; 271(1):157-60.
7. Chaves A, Eberle SE, Defelipe L, Pepe C, et al. Two novel DNA variants associated with glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency found in Argentine pediatric patients. *Clin Biochem*. 2016; 49(10-11): 808-10.
8. Lee J, Park J, Choi H, Kim J, et al. Genetic Profiles of Korean Patients With Glucose-6-Phosphate Dehydrogenase Deficiency. *Ann Lab Med*. 2017; 37(2):108-16.
9. Naylo CE, Rowland P, Basak AK, Gover S, et al. Glucose 6-Phosphate Dehydrogenase Mutations Causing Enzyme Deficiency in a Model of the Tertiary Structure of the Human Enzyme. *Blood*. 1996; 87(7):2974-82.
10. Ramírez-Nava EJ, Ortega-Cuellar D, Serrano-Posada H, González-Valdez A, et al. Biochemical Analysis of Two Single Mutants that Give Rise to a Polymorphic G6PD A-Double Mutant. *Int J Mol Sci*. 2017; 18(11):E2244.

Archivos hace 75 años



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

Wilms tumor: 15 years of experience at a children's hospital in Córdoba, Argentina

Claudia Seminara, M.D.^a, M. Celia Planells, M.D.^a, Ramón E. Pogonza, M.D.^b and Miriam Morales, M.D.^a

Collaborators: Celina Castro, M.D.^c, Ariel Sferco, M.D.^d, Arturo Sentagne, M.D.^d, Melina Bertello, M.D.^e and Roger Tissera, M.D.^f

ABSTRACT

The objective of this study was to describe the epidemiology, clinical presentation, treatment and nephrology follow-up of children with Wilms tumor. Data from 46 patients were collected. The clinical presentation occurred at a young age (< 40 months old), with initial symptoms of pain, abdominal mass, and fever. The prevalent histology type was mixed nephroblastoma. All patients received pre-surgery chemotherapy followed by, in most cases, unilateral nephrectomy. Patients with a high histological risk had a 7.2 relative risk of death (75 % confidence interval: 1.5-33.7) compared to the rest, and a 2.5 relative risk of recurrence (75 % confidence interval: 1.0-6.4). Disease-free survival at 5 years was 70%. Once cancer treatment was completed, 80 % of patients maintained a stage-I kidney function. The most important prognostic factor was histology. These patients required a long-term nephrology follow-up.

Key words: Wilms tumor, chronic kidney disease, nephrectomy.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2019.eng.263>

To cite: Seminara C, Planells MC, Pogonza RE, Morales M. Wilms tumor: 15 years of experience at a children's hospital in Córdoba, Argentina. *Arch Argent Pediatr* 2019;117(4):263-266.

- a. Department of Nephrology.
b. Intensive Care Unit of Hospital de Niños de la Santísima Trinidad, Córdoba, Argentina.

Collaborators:

- c. Department of Hematology and Oncology.
d. Department of Surgery. Hospital de Niños de la Santísima Trinidad.
e. Nephrology Residency Program of Sanatorio Allende.
f. Pediatric Residency Program of Hospital de Niños de la Santísima Trinidad.

E-mail address:

Claudia Seminara, M.D.: claudiaseminara@hotmail.com

Funding: None.

Conflict of interest: None.

Received: 4-20-2018

Accepted: 1-9-2019

INTRODUCTION

Wilms tumor is the most common pediatric kidney tumor and accounts for 6 % of cancer in children. It has an incidence of 7.1 per million children aged 0-14 years. Thomas Rance first described this tumor in 1814. In 1899, German surgeon Max Wilms characterized it as a mixed renal tumor with the presence of three cell elements (blastema, epithelium, and stroma).¹

Cases are sporadic, although 1-2 % corresponds to familial cases. Approximately 5-7 % are bilateral tumors, and they may be synchronous (simultaneous) or metachronous (consecutive).²⁻⁴

Wilms tumor is related to mutations in the 11p13 region (where the *WT1* gene resides), at the long arm of chromosome 16 and chromosome 1. Some Wilms tumors are associated with genetic disorders, such as WAGR syndrome (Wilms tumor, aniridia, genitourinary anomalies, and mental retardation), Denys-Drash syndrome, and others.⁴

The International Society of Pediatric Oncology (SIOP) has proposed a classification based on risk and histological type: low risk (necrotic, blastomatosis), intermediate (epithelial, stromal, mixed, and regressive), and high (blastemal, clear cell, and rhabdoid).⁵

The treatment recommended by the SIOP includes pre-surgery chemotherapy to reduce the tumor mass and thus simplify surgery, reduce the risk for tumor rupture and, therefore, the possibility of recurrence, and improve prognosis.^{3,6}

Patients with Wilms tumor have a greater survival than those with other neoplasms.^{3,5}

Wilms tumor staging criteria were defined by the National Wilms Tumor Study-4 (NWTS-4) (Table 1).

These patients require nephrology follow-up for an indefinite period due to their reduced renal mass, to detect toxicities caused by treatment (chemotherapy and radiation therapy) and any recurrent tumors. The risk for a second event varies from 5 % to 7 % at 30 years.⁷

The objective of this study was to describe the epidemiology, clinical presentation, treatment, and nephrology follow-up of children with Wilms tumor at a children's hospital in Córdoba between January 2000 and December 2015.

POPULATION AND METHODS

This was a retrospective, observational study based on the clinical records of patients with Wilms tumor seen at Hospital de Niños de La Santísima Trinidad between 2000 and 2015. Male and female patients aged 1 month to 15 years old diagnosed with unilateral or bilateral Wilms tumor and treated as per the SIOP guidelines were included.⁶

The outcome measures were age at diagnosis, sex, symptoms at onset, association with genetic disorders, unilateral or bilateral involvement, histological type as per the SIOP criteria, NWTS-4 staging criteria (Table 1), chemotherapy, radiation therapy, surgical treatment (total or partial nephrectomy or tumor resection), time between diagnosis and surgery, course (recurrence and/or metastasis), arterial hypertension (blood pressure > 95th percentile for sex, age, and height),⁸ proteinuria, kidney ultrasound (hypertrophy and residual renal mass alterations/relapse), stage of renal involvement, and mortality.

The renal involvement stage was established as per the Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) 2012 guidelines, which are based on glomerular filtration rate as per Schwartz formula ($k \times \text{height} / \text{serum creatinine} = \text{mL}/\text{min}/1.73 \text{ m}^2$). A glomerular filtration rate of above 90 mL/min/1.73 m² was considered normal.⁹ Nephrology and laboratory controls were done once chemotherapy was completed.

Patients were assessed 1 and 5 years after Wilms tumor diagnosis.

Categorical outcome measures were compared using the χ^2 test or Fisher's exact test, as applicable; a p value < 0.05 was considered significant. Continuous outcome measures were described as average, standard deviation, and lower and upper quartiles. The Epi Info 7 software was used.

The study was approved by the hospital's scientific committee.

RESULTS

During the study period, data from 46 patients diagnosed with Wilms tumor were collected. Their average age was 43 months at the time of diagnosis, with a lower and upper quartile of 17 and 39 months, respectively. Standard deviation: 28.2 months. In total, there were 24 female patients. In relation to their place of origin, 12/46 were from the capital city of Córdoba; 23 from other parts of the province of Córdoba; and 11 from other provinces.

The most common initial symptoms were abdominal swelling in 26 patients, abdominal pain in 9, fever in 8, and hematuria in 7. WAGR syndrome was found only in 3 patients, whereas 1 patient had idiopathic cardiomyopathy prior to diagnosis.

In relation to location, the tumor was in the right kidney in 25 patients; in the left kidney, in 19; and in both, in 2. Diagnosis was made clinically, with the help of imaging tests (ultrasound and computed tomography), and, in the case of bilateral involvement, with a contralateral biopsy.

TABLE 1. National Wilms Tumor Study-4 staging criteria

Stage	Description
I	Tumor is limited to the kidney and completely excised. The renal capsule is intact. There is no residual tumor apparent beyond the margins of excision.
II	Tumor extends beyond the kidney but is completely excised. There is regional extension of the tumor (external surface of the renal capsule into perirenal tissues). Blood vessels outside the kidney substance are infiltrated. Blood vessels inside the kidney substance are infiltrated. Post-operative spillage confined to the flank.
III	Residual tumor confined to abdomen (non-hematogenous spillage). Any of the following criteria may be observed: <ul style="list-style-type: none"> • Lymph nodes in the renal hilum, the peri-aortic chains, or beyond are found to contain tumor. • Diffuse peritoneal contamination by the tumor; or implants are found on the peritoneal surfaces. • Tumor extends beyond the surgical margins either microscopically or grossly. • Tumor is not completely resectable because of local infiltration into vital structures.
IV	Hematogenous metastases are present (lung, liver, brain or bone).
V	Bilateral renal involvement is present at the time of diagnosis.

According to histological risk, 5 patients had a low risk; 31, an intermediate risk; and 10, a high risk (Table 2). In relation to the NWTs-4 staging at the time of diagnosis, 23 patients corresponded to stage I; 5, to stage II; 13, to stage III; 4, to stage IV; and 1, to stage V.

All patients received chemotherapy before the surgery, which consisted in a combination of vincristine, actinomycin, doxorubicin, etoposide, carboplatin, and ifosfamide. Only 11 patients received radiation therapy: 8 had an intermediate histological risk and 3, a high risk.

Surgical treatment consisted in total nephrectomy in 39 patients, partial nephrectomy in 2, unilateral nephrectomy plus contralateral tumor resection in 3, tumor resection in 1, and bilateral heminephrectomy in 1.

During follow-up at 5 years, among the 46 patients, 15 had recurrence and/or metastasis (2 low-risk patients, 8 intermediate-risk patients, and 5 high-risk patients). Disease-free survival at 5 years was 70 %. Overall survival at 5 years was 87 %; it was 100 % among those with a low histological risk, 96 % among those with an intermediate risk, and 33 % among those with a high risk.

Among the patients seen in our hospital, nephrology follow-up was not done in 5 because they were seen in other centers, and 6 patients died. Out of the 35 remaining patients, 5 developed proteinuria. Ultrasound controls showed that 19/35 patients had compensatory hypertrophy; 12, a single kidney with a normal size; 2, bilateral renal tumor; and 2, kidney malformation (horseshoe kidney).

Kidney function during nephrology follow-up (as per Schwartz formula) corresponded to stage I in 30 children, stage II in 4, and stage III in 1.

TABLE 2. Patient distribution by risk and tumor histological type, based on the International Society of Pediatric Oncology staging criteria

Risk	N	Histology	N
Low risk	6	Necrotic	3
		Blastomatosis	3
Intermediate risk	27	Epithelial	5
		Stromal	5
		Mixed	13
		Regressive	4
High risk	13	Blastemal	9
		Clear cell	3
		Rhabdoid	1

Patients with a high histological risk had a 7.2 relative risk (RR) of death (75 % confidence interval [CI]: 1.5-33.7) compared to intermediate- and low-risk patients ($p = 0.015$); in addition, they had a 2.5 RR of recurrence (75 % CI: 1.0-6.4).

DISCUSSION

At the time of diagnosis of Wilms tumor, most patients were younger than 40 months.² No sex prevalence and no significant difference in terms of the kidney laterality were observed.

Only 3/46 patients had a genetic disorder (WAGR syndrome in the 3), which was similar to the findings of previous studies.⁴

The most common clinical presentation was abdominal and lumbar pain, followed by abdominal mass, fever, and hematuria, also similar to what was observed in other studies.^{10,11}

The prevalent histology type was mixed nephroblastoma. All patients received pre-surgery chemotherapy followed by, in most cases, unilateral total nephrectomy. The most important survival prognostic factor was histology as per the SIOP criteria; a high risk was associated with a greater mortality and recurrence.

Overall survival at 5 years of diagnosis in our patients was 87 %, which is slightly lower than what has been reported in other publications (more than 90 %).¹²

No patient had end-stage renal disease, although follow-up duration was shorter in our patients compared to other sites, so it was not possible to make an adequate comparison.¹³

A glomerular filtration rate below 90 mL/min/1.73 (stage II-III chronic kidney disease) was observed in 5 out of 35 patients. Only 8 patients had proteinuria, defined as an early marker of chronic kidney disease caused by nephrotoxicity, chemotherapy, hyperfiltration, and radiation therapy.¹⁴ They did not receive follow-up with the department of nephrology because they were not referred to this area.

The continuous advances in knowledge about the genetic and molecular bases of Wilms tumor will help to establish future therapies customized to each patient's risk, as well as to identify new treatment strategies with an effectiveness and toxicity profile similar to that of standard chemotherapy.¹⁵

CONCLUSION

In our patients, Wilms tumor presented mostly in children younger than 40 months old, and no sex prevalence was observed. The most

common initial symptoms were abdominal pain, abdominal mass, fever, and hematuria. Disease-free survival at 5 years was 70 %.

Approximately 80 % of patients maintained a stage-I kidney function once cancer treatment was completed. These patients require a long-term follow-up with the department of nephrology due to their mid- and long-term risk for complications secondary to the underlying disease and treatment. ■

REFERENCES

1. Ries LAG, Melbert D, Krapcho M, Mariotto A, et al (eds.). SEER Cancer Statistics Review 1975-2004. Bethesda: National Cancer Institute; 2007. [Accessed on: January 11th, 2019]. Available at: https://seer.cancer.gov/archive/csr/1975_2004/.
2. Mambié Meléndez M, Guibelade del Castillo M, Nieto del Rincón N, Rodrigo Jiménez D, et al. Tumor de Wilms bilateral Metacrónico. *An Pediatr (Barc)*. 2002; 56(3):247-50.
3. Mullen E, Weldon C, Kreidberg J. Pediatric Renal Tumors. In: Avner E, Harmon W, Niaudet P, Yoshikawa N (eds.). *Pediatric Nephrology*. 6th ed. Heidelberg: Springer-Verlag; 2009. P.1431-55.
4. López L, Adragna M, Di Pinto D, Cacciavillano W, et al. Compromiso renal de los pacientes con Tumor de Wilms Bilateral. *MedInfant*. 2016; 23:74-8.
5. Vujanić GM, Sandstedt B, Harms D, Kelsey A, et al. Revised International Society of Paediatric Oncology (SIOP) working classification of renal tumors of childhood. *Med Pediatr Oncol*. 2002; 38(2):79-82.
6. Romao R, Lorenzo A. Renal function in patients with Wilms Tumor. *Urol Oncol*. 2016; 34(1):33-41.
7. Kaste SC, Dome JS, Babyn PS, Graf NM, et al. Wilmstumour: prognostic factors, staging, therapy and late effects. *Pediatr Radiol*. 2008; 38(1):2-17.
8. National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Children and Adolescent. The fourth report on the diagnosis, evaluation, and treatment of high blood pressure in children and adolescents. *Pediatrics*. 2004; 114(2 Suppl 4th Report):555-76.
9. Stefanowicz J, Kosiak M, Romanowicz G, Owczuk R, et al. Glomerular filtration rate and prevalence of chronic kidney disease in Wilms' tumour survivors. *Pediatr Nephrol*. 2011; 26(5):759-66.
10. Illadea L, Hernandez-Marques C, Cormenzana M, Lassaletta A, et al. Tumor de Wilms: revisión de nuestra experiencia en los últimos 15 años. *An Pediatr (Barc)*. 2018; 88(3):140-9.
11. Levitt G. Renal Tumours: Long-term outcome. *Pediatr Nephrol*. 2012; 27(6): 911-6.
12. Isa ON, Reyes CM, Russo NM. Resultado del tratamiento del tumor de Wilms en población Pediátrica. *Rev Chil Pediatr*. 2013; 84(6):628-34.
13. Kazama T, Nio M, Sasaki H, Fukuzawa T, Sato T. Estimated glomerular filtration rate after nephrectomy for Wilms tumor. *Pediatr Int*. 2018; 60(10):962-5.
14. Skinner R. Late renal toxicity of treatment for childhood malignancy: risk factors, long-term outcomes, and surveillance. *Pediatr Nephrol*. 2018; 33(2):215-25.
15. Dome JS, Graf N, Geller J, Fernandez C, et al. Advances in Wilms tumor treatment and biology: Progress Through international collaboration. *J Clin Oncol*. 2015; 33(27):2999-3007.

Phenotypic and genotypic characterization of glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency in Argentina. Retrospective and descriptive study

Silvia Eandi Eberle, Biochemist^a, Carolina Pepe, Biochemist^a, Alejandro Chaves, B.S.^a, Fernando Aguirre, Biochemist^a, Berenice Milanese, Biochemist^a, Diego Fernández, Biochemist^a, Vanesa Ávalos Gómez, M.D.^a, Gabriela Sciuccati, M.D.^a, Lilian A. Díaz, M.D.^a, Andrea Candas, M.D.^a, Carolina Cervio, M.D.^a, Mariana Bonduel, M.D.^a and Aurora Feliu Torres, M.D.^a

ABSTRACT

Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency is an erythrocyte enzyme disorder caused by mutations in the *G6PD* gene, which has an X-linked inheritance. Here we analyze the clinical and laboratory characteristics of 24 subjects with G6PD deficiency over 25 years. Their median age at diagnosis was 10.2 years (range: 0.6-56.4). No symptoms were observed in 54.2 % of patients, whereas 25 % had chronic non-spherocytic hemolytic anemia; 12.5 %, neonatal jaundice and postinfectious hemolytic anemia; and 8.3 %, acute hemolytic anemia after ingestion of fava beans. The 24 studied patients had variants that had been previously described in the bibliography. The clinical characteristics observed here were consistent with the variants found. A total of 21 women from the maternal line of affected subjects were identified as deficiency carriers using molecular biology techniques, so they received the corresponding genetic counseling.

Key words: *inborn errors of metabolism, glucose-phosphate dehydrogenase, molecular diagnostic techniques.*

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2019.eng.267>

To cite: Eandi Eberle S, Pepe C, Chaves A, Aguirre F, et al. Phenotypic and genotypic characterization of glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency in Argentina. Retrospective and descriptive study. *Arch Argent Pediatr* 2019;117(4):267-270.

INTRODUCTION

Glucose-6-phosphate dehydrogenase (G6PD) catalyzes the first reaction in the pentose phosphate pathway, which generates reduced nicotinic adenine dinucleotide phosphate (NADPH), the main provider of reducing power to all cells. The NADPH generated is critical to prevent oxidative damage by maintaining intraerythrocytic concentrations of glutathione.¹ G6PD deficiency affects approximately 500 million people worldwide and is the most common erythrocyte enzyme pathology. Its area of distribution is consistent with that of malaria.^{2,3}

G6PD mutations (Xq28) determine protein variants with different enzyme activity levels, associated with a wide range of clinical and biochemical phenotypes.

The clinical manifestations of G6PD-deficient subjects are highly variable, from being asymptomatic to having neonatal jaundice, acute hemolytic anemia (AHA) triggered by infectious agents, drugs and/or fava bean ingestion, or chronic non-spherocytic hemolytic anemia (CNSHA). As per the classification by the World Health Organization (WHO), the variants leading to CNSHA correspond to class I, whereas those resulting in oxidative stress-induced hemolytic events (infections, drugs or fava bean ingestion) are class II or III. Class IV variants display a normal enzyme activity. Luzzato and Poggi have proposed to merge classes II and III because all these variants have an enzyme activity of less than 30 %.^{2,4}

The objective of this study was to describe the clinical and the conventional and molecular laboratory characteristics of subjects with G6PD deficiency diagnosed at the Department of Hematology and Oncology of Hospital de Pediatría "Prof. Dr. Juan P. Garrahan".

PATIENTS AND METHODS

This was a retrospective, descriptive, and longitudinal study that included 24 subjects

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

E-mail address:

Silvia Eandi Eberle, Biochemist: seandi@garrahan.gov.ar

Funding: None.

Conflict of interest: None.

Received: 9-5-2018

Accepted: 2-18-2019

(23 males and 1 female) diagnosed with G6PD deficiency from 14 unrelated families seen at the hospital between March 1991 and October 2016. The cases of 6 male subjects had been previously reported.⁵

Diagnosis was based on testing for erythrocyte pathology done in affected subjects and their families. The study included clinical assessment, complete blood count (Sysmex XS 800i, Sysmex Corporation, Kobe, Japan), peripheral blood smear, reticulocyte count, hemoglobin electrophoresis at alkaline pH on agarose gels, capillary electrophoresis (Sebia, Lisses, Évry, France), hemoglobin A2 by anion exchange chromatography (Helena), hemoglobin F by alkali denaturation test, erythrocyte osmotic resistance test, and iron metabolism. G6PD deficiency was diagnosed based on Brewer's test and enzyme activity levels (Trinity Biotech).⁴

For the molecular test, deoxyribonucleic acid (DNA) was isolated in total peripheral blood leukocytes using the saline precipitation method. The presence of point mutations and/or small insertions-deletions in the *G6PD* gene was assessed using a polymerase chain reaction (PCR); an automatic sequencer (ABI PRISM® 3130) and the primers and strategy described before were used for such sequencing.⁶

The study was approved by the Research Review Committee of Hospital de Pediatría "Prof. Dr. Juan P. Garrahan." Patients and/or their

parents signed the corresponding consent at the time of the first test for erythrocyte pathology.

RESULTS

During the study period, 46 subjects were diagnosed with G6PD deficiency (45 males and 1 female). Genotypic characterization was possible in 24 subjects only; their median age was 10.2 years (range: 0.6-56.4). *Table 1* describes the characteristics of the study population.

Six patients (#1-#6), from 4 unrelated families, had CNSHA with an enzyme activity of less than 10 % and the molecular variants described as class I in the bibliography. Patients #7, #8, and #9 had neonatal jaundice, transfusion requirement due to infectious disease, and an enzyme activity of less than 10 % associated with the Mediterranean variant described as class II in the bibliography. Nine patients from 6 families had the A⁻²⁰² molecular variant (class III) and an enzyme activity between 10 % and 30 %. Seven patients in this group (#10-#16) were asymptomatic and G6PD deficiency was detected in the context of family testing for erythrocyte pathology. The other 2 patients (#17 and #18) were siblings with different clinical manifestations: one was asymptomatic and the other had a hemolytic event after the ingestion of fava beans. In the group of 5 patients with the A⁻⁹⁶⁸ variant, 2 asymptomatic siblings were detected by a positive Brewer's test in the context of family testing for

TABLE 1. Clinical and laboratory characteristics

#Pt (Fly)	Sex	Class	EA%	Clinical	NP_001035810.1 mutation	Variant
#1 (1)	M	I	< 10	CNSHA	p.(Ser332Phe)	Quilmes
#2 (2)	M	I	< 10	CNSHA	p.(Pro409Gln)	Merlo
#3, #4, #5 (3)	M	I	< 10	CNSHA	p.(Phe381Ile)	New York
#6 (4)	M	I	< 10	CNSHA	p.(Arg387His)	Beverly Hills
#7 (5)	M	II	< 10	NJ AHA		
#8 (6)	M	II	< 10	NJ AHA	p.(Ser188Phe)	Mediterránea
#9 (7)	M	II	<10	NJ AHA		
#10 (8)	M	III	10-30	ASX		
#11, #12, #13 (9)	M	III	10-30	ASX		
#14 (10)	M	III	10-30	ASX		
#15 (11)	M	III	10-30	ASX	p.(Val68Met, Asn126Asp)	A ⁻²⁰²
#16 (12)	M	III	10-30	ASX		
#17 (13)	M	III	10-30	ASX		
#18 (13)	M	III	10-30	AHA		
#19, #20 (14)	M	III	10-30	ASX		
#21 (12)	M	III	10-30	AHA	p.(Asn126Asp, Leu323Pro)	A ⁻⁹⁶⁸
#22, #23 (12)	M	III	10-30	ASX		
#24 (12)	F	III	10-30	ASX	p.(Val68Met, Leu323Pro)	A ⁻²⁰² /A ⁻⁹⁶⁸

Fly: family; M: male; F: female; EA: enzyme activity; ASX: asymptomatic; CNSHA: chronic non-spherocytic hemolytic anemia; NJ: neonatal jaundice; AHA: acute hemolytic anemia; NP: reference number for the protein sequence.

hemoglobinopathy. The other 3 patients (#21, #22, #23) with the A⁻⁹⁶⁸ variant were siblings. The index case (#21) had a hemolytic event after the ingestion of fava beans, while the siblings were asymptomatic (#22, #23). The last patient (#24) was an asymptomatic female with a positive Brewer's test and double heterozygous for the A⁻⁹⁶⁸/A⁻²⁰² variants. She was the mother of 4 patients, 3 of which had the A^{-968w} variant (#21, #22, and #23) and 1 with the A⁻²⁰² variant (#16).

Based on sequencing and identification of the molecular variant involved, all women available in the maternal line were tested (mothers, sisters, aunts, and cousins). Thus, out of 29 studied women from 9 families, 21 were identified as heterozygous carriers.

DISCUSSION

G6PD is a housekeeping enzyme that is vital for cells; an absolute absence of enzyme activity would be incompatible with life.

G6PD catalyzes the first step in the pentose phosphate pathway. This metabolic pathway generates NADPH, which helps to maintain an adequate reduced cellular environment, especially in erythrocytes.

G6PD deficiency is widely heterogeneous in terms of clinical and molecular manifestations. Worldwide, more than 200 variants of the *G6PD* gene have been reported in association with very mild symptoms, as observed in most patients with the A- variant, or severe symptoms, as seen in patients with the Mediterranean variant and severe hemolytic anemia or in those with the Guadalajara variant and CNSHA.²

In our series of 24 patients who had conventional and molecular testing, a correlation was established among clinical manifestations, enzyme activity, and molecular defect. In patients with CNSHA and an enzyme activity < 10 %, molecular testing identified 4 variants that corresponded to the WHO class I; of these, 2 (Merlo and Quilmes) have been recently described by our laboratory.⁷

Three of the variants observed (Merlo, New York, and Beverly Hills) are located in exon 10 and affect the amino acids involved in dimerization; therefore, they alter a critical step for the presence of catalytic activity. These mutations break the contact between 2 subunits or disrupt the interface structure by introducing amino acids with a different electrical charge or residues of different sizes.^{7,8}

In the Quilmes variant, the substitution of

Ser332Phe may result in a conformational change in the loop of access to the active site, which would affect enzyme activity by modifying the binding to the glucose-6-phosphate (G6P) substrate.⁷

The Mediterranean variant, which was present in 3 patients, is located in exon 6. The new coded amino acid increases the enzyme affinity for G6P. This feature may explain why, although these were severely deficient patients, they did not have CNSHA and were considered class II.²

The A⁻²⁰² variant is the result of 2 missense changes affecting exons 4 and 5. The three-dimensional molecular test shows that the affected amino acids get closer in such a way that both residues are, spatially speaking, really close to each other. Based on this, such changes would play a synergistic role and cause deficiency due to the disruption in the protein structure, thus affecting the coenzyme domain.⁹

Lastly, the A⁻⁹⁶⁸ variant shows a multiple, missense-like change affecting exons 5 and 9. This variant determines the Asn126Asp and Leu323Pro amino acid substitutions. It has been proposed that, as a result of such molecular changes, both enzyme activity and stability are affected. The most predominant effect is probably due to the Leu323Pro substitution in the characterization of the A⁻⁹⁶⁸ variant.¹⁰

To conclude, confirming that there was a phenotype-genotype correlation allowed us to design a molecular testing algorithm for the *G6PD* gene based on the clinical characteristics of tested patients. In addition, thanks to the identification of a molecular alteration in males with G6PD deficiency, it was possible to provide genetic counseling to the women from the different families. ■

REFERENCES

1. Cappellini MD, Fiorelli G. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. *Lancet*. 2008; 371(9606):64-74.
2. Luzzatto L, Poggi V. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. In: Orkin SH, Nathan D, Fisher DE, Ginsburg D, et al (eds.). *Nathan and Oski's Hematology of Infancy and Childhood*. 8th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2015. Pages.609-29.
3. Beutler E. G6PD: population genetics and clinical manifestations. *Blood Rev*. 1996; 10(1):45-52.
4. Roper D, Layton M. Investigation of the hereditary haemolytic anaemias: membrane and enzyme abnormalities. In: Lewis SM, Bain BJ, Bates I (eds.). *Dacie and Lewis' Practical Haematology*. 10th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2006. Pages.205-37.
5. EandiEberle S, GarcíaRosolen N, Urtasum C, Sciuati G, et al. Deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa. Serie de casos clínicos. *Arch Argent Pediatr*. 2011; 109(4):354-7.
6. Poggi V, Town M, Foulkes NS, Luzzatto L. Identification of a single base change in a new human mutant glucose-

- 6-phosphate dehydrogenase gene by polymerase-chain reaction amplification of the entire coding region from genomic DNA. *Biochem J.* 1990; 271(1):157-60.
7. Chaves A, Eberle SE, Defelipe L, Pepe C, et al. Two novel DNA variants associated with glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency found in Argentine pediatric patients. *Clin Biochem.* 2016; 49(10-11): 808-10.
 8. Lee J, Park J, Choi H, Kim J, et al. Genetic Profiles of Korean Patients With Glucose-6-Phosphate Dehydrogenase Deficiency. *Ann Lab Med.* 2017; 37(2):108-16.
 9. Naylo CE, Rowland P, Basak AK, Gover S, et al. Glucose 6-Phosphate Dehydrogenase Mutations Causing Enzyme Deficiency in a Model of the Tertiary Structure of the Human Enzyme. *Blood.* 1996; 87(7):2974-82.
 10. Ramírez-Nava EJ, Ortega-Cuellar D, Serrano-Posada H, González-Valdez A, et al. Biochemical Analysis of Two Single Mutants that Give Rise to a Polymorphic G6PD A-Double Mutant. *Int J Mol Sci.* 2017; 18(11):E2244.

Enfermedad de Pompe infantil: Diagnóstico y tratamiento

Infantile-onset Pompe disease: Diagnosis and management

Dra. Luisa B. Bay^a, Dra. Inés Denzler^b, Dra. Consuelo Durand^c, Dr. Hernán Eiroa^d, Bioquímico MSC Joaquín Frabasil^c, Dr. Alejandro Fainboim^e, Dra. Clarisa Maxit^b, Farmacéutica Andrea Schenone^e y Dra. Norma Spécola^f

RESUMEN

La enfermedad de Pompe, o deficiencia de maltasa ácida o glucogenosis tipo II, es una grave enfermedad genética, autosómica recesiva, progresiva, poco frecuente, causada por la deficiencia en la enzima alfa glucosidasa.

En la edad pediátrica, puede presentarse con la "forma clásica", la más conocida, con grave compromiso cardíaco y franca hipotonía, o con la "forma no clásica", con comienzo temprano del compromiso motor. La "forma de comienzo tardío" del adulto también puede ocurrir en la infancia o en la adolescencia.

Se actualizan los hallazgos clínicos y de diagnóstico disponibles, ya que un tratamiento temprano con reemplazo de la enzima faltante puede mejorar la supervivencia y la calidad de vida del paciente. Se revisan los beneficios y los efectos adversos del tratamiento disponible y nuevas líneas de investigación terapéutica.

Palabras clave: enfermedad de Pompe, glucogenosis tipo II, miocardiopatías, hipotonía muscular, trastornos motores.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2019.271>

Texto completo en inglés:

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2019.eng.271>

Cómo citar: Bay LB, Denzler I, Durand C, Eiroa H, et al. Enfermedad de Pompe infantil: Diagnóstico y tratamiento. *Arch Argent Pediatr* 2019;117(4):271-278.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Pompe (EP), conocida también como deficiencia de maltasa ácida o glucogenosis tipo II, es una afección genética, autosómica recesiva, grave, progresiva, poco frecuente, causada por la deficiencia en la enzima alfa glucosidasa ácida (AGA).¹

Reconocida como el primer desorden de almacenamiento lisosomal, fue descrita por Johannes Pompe, patólogo holandés, en 1932, en una niña fallecida con grave debilidad muscular y miocardiopatía hipertrófica, con depósito de

glucógeno en el corazón, en el hígado, en los riñones y en el músculo esquelético.² En 1979, Hers³ demostró que la acumulación de glucógeno la producía la deficiencia de maltasa ácida en los lisosomas.

Se identificó el gen (GAA) de esta enzima en el brazo largo del cromosoma 17 y se han descrito más de 450 mutaciones.⁴

Tiene un amplio espectro de fenotipos, síntomas, edad de inicio, progresión y afectación de los distintos órganos. Se diferencian la EP infantil (EPI) y la de inicio tardío (EPT), y hay formas intermedias.

La incidencia combinada de todas las formas clínicas se estima de 1:40 000 a 1:300 000, dependiendo de la etnia y de las zonas geográficas estudiadas.⁵

DESCRIPCIÓN CLÍNICA Y EVOLUCIÓN NATURAL

Se adopta la denominación del *American College of Medical Genetics* (ACMG),⁶ que incluye la forma "infantil clásica" (EPIC), descrita con más frecuencia, con cardiomegalia grave, hepatomegalia, hipotonía desde el nacimiento y muerte temprana; la forma "infantil no clásica" (EPINC), que se manifiesta desde el primer año, pero con progresión más lenta y miocardiopatía menos grave;^{7,8} y la EPT, que se manifiesta en la niñez o en la juventud y, en el adulto, entre la segunda y la sexta década de la vida, con miopatía lentamente progresiva, por lo general, sin miocardiopatía.

La EPIC se presenta a la edad mediana de 2 meses (0-12) con dificultades alimentarias y falla de crecimiento en el 44-97 % de los casos,

- Consultora en el Hospital Garrahan.
- Servicio de Neurología Infantil, Hospital Italiano de Buenos Aires.
- Laboratorio Chamoles.
- Servicio de Errores Congénitos del Metabolismo, Hospital Garrahan.
- Hospital de Día Polivalente, Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez.
- Unidad de Metabolismo, Hospital Sor María Ludovica, La Plata. Buenos Aires.

Correspondencia:
Dra. Luisa B. Bay:
bay.luisa@gmail.com

Financiamiento:
Ninguno.

Conflicto de intereses:
La Dra. Luisa B. Bay y el Dr. Alejandro Fainboim han recibido honorarios por actividad docente del laboratorio que comercializa la medicación para la enfermedad que se actualiza.

Recibido: 10-7-2018
Aceptado: 27-12-2018

miocardiopatía en el 50-92 %, hipotonía en el 20-63 % y dificultad respiratoria en el 27-78 %.

La edad media de fallecimiento comunicada fue a los 8,7 meses (0,3-73), y la sobrevivida a los 12 meses de edad fue del 25,7 %, y, para el grupo que sobrevivió sin asistencia respiratoria, del 16,9 %. A los 18 meses, la sobrevivida fue del 12,3 % y del 6,7 %, respectivamente.^{7,9}

Los primeros síntomas de la EPINC son el retraso en la maduración motora y la debilidad muscular con una edad mediana de presentación a los 2,6 años (0,5-13) y de diagnóstico a los 4 años (0-16).¹⁰

Manifestaciones neuromusculares

Se presentan entre los 0 y los 4 meses en la EPIC y son hipotonía desde el nacimiento con hipo- o arreflexia y debilidad en los músculos de la cara (facies característica), del tronco y de las extremidades. La mayor afectación es de los músculos proximales de las extremidades inferiores. Aparecen patrones de movimiento compensatorios por la gran debilidad y la escasa movilidad que causan deformidades y retracciones articulares. La debilidad de la musculatura orolingual y diafragmática afecta precozmente las funciones deglutoria y respiratoria, con retraso en el lenguaje expresivo.⁹⁻¹¹

En la EPINC, son más afectados los músculos flexores del cuello, lo que dificulta levantar la cabeza desde la posición supina. La debilidad proximal en los miembros causa caídas frecuentes, dificultad para subir escaleras, para correr y practicar deportes. En el 50 % de los niños, se describe facies miopática, escoliosis, ausencia de reflejos. No se encontraron disfagia ni trastornos del lenguaje, salvo 1 caso.¹²

En la EPT (niños, jóvenes, adultos), hay disfunción muscular progresiva, de los músculos proximales de los miembros inferiores y paratrociales, luego del diafragma y de los músculos respiratorios accesorios.¹³

Manifestaciones respiratorias

En la EPIC, la insuficiencia respiratoria causa morbimortalidad temprana. La debilidad de los músculos respiratorios, la alteración del mecanismo de la tos y de la deglución provocan infecciones respiratorias de las vías altas y neumonías repetidas.¹⁴

En la EPINC, el 48 % de los niños tiene disminución de la capacidad vital forzada y, a los 9 años de edad mediana (rango: 5-16 años),

requiere ventilación asistida o fallece.⁶

El trastorno respiratorio del sueño se manifiesta con letargia, irritabilidad, ronquidos nocturnos o apneas.¹⁵

Manifestaciones cardíacas

En la EPIC, la hipertrofia ventricular, predominante en la pared posterior del ventrículo izquierdo y septum interventricular, puede manifestarse aun intraútero. Puede haber obstrucción a la salida del ventrículo izquierdo. La evolución rápida y progresiva deriva en una miocardiopatía dilatada con insuficiencia cardíaca terminal. La fracción de eyección cae después de los 5 meses de edad. El depósito de glucógeno puede provocar trastornos de conducción, arritmias ventriculares graves, perfusión coronaria inadecuada, isquemia subendocárdica y riesgo de muerte súbita.¹⁶

El compromiso cardíaco en la EPINC se encontró solo en el 10 % de los casos.¹¹

Manifestaciones gastrointestinales y nutricionales

En los lactantes, la hipotonía facial, la macroglosia y la debilidad motora oral causan dificultad para succionar, lo que afecta el crecimiento y la ganancia de peso. La debilidad muscular puede provocar disfagia, reflujo gastroesofágico, gastroparesia y estreñimiento. Puede haber hepatomegalia y/o esplenomegalia.¹⁴

Exámenes complementarios y métodos de diagnóstico (Tabla 1)

El daño muscular produce elevación conjunta de la creatina-fosfoquinasa (CPK) (1500 UI o 2000 UI) y de las transaminasas hepáticas.¹⁷

- **Electrocardiograma:** revela la miocardiopatía con hipertrofia ventricular y trastornos del ritmo. Acortamiento PR, QRS muy amplio.^{6,18}
- **Electromiograma:** en la EPI, muestra irritabilidad de membrana y actividad denervatoria, con descargas repetitivas de alta frecuencia. Puede haber descargas miotónicas, en ausencia de miotonía clínica. La contracción voluntaria muestra potenciales de unidad motora polifásicos breves y de baja amplitud.¹⁹ En la EPT, hay hallazgos compatibles con miopatía en los músculos proximales y/o actividad denervatoria en los paravertebrales.²⁰
- **Imágenes:** la radiografía de tórax en la EPIC muestra cardiomegalia, reducción del volumen pulmonar y/o áreas de atelectasia. En la EPT, suele ser normal.⁷

La resonancia magnética (RM) es muy útil en la EPT; permite determinar el patrón y la extensión del compromiso muscular.²¹

- **Actividad enzimática:** fundamental para el diagnóstico; se mide por fluorimetría, colorimetría o por espectrometría de masa en tándem. Por su accesibilidad y rapidez, el primer test diagnóstico es en gotas de sangre en papel de filtro (GSPF). Un resultado positivo debe confirmarse en linfocitos, leucocitos, músculo o fibroblastos; este último es el *gold standard* del diagnóstico, pero es invasivo y el resultado puede demorar hasta 6 semanas.²² La metodología de la espectrometría de masa sugiere que la medición en sangre es comparable con la de fibroblastos.²³⁻²⁵

Estudios bioquímicos complementarios a la actividad enzimática

El tetrasacárido de glucosa (Glc4) es un biomarcador urinario complementario de la actividad enzimática y permite evaluar la respuesta al tratamiento. Se han reportado niveles francamente elevados de Glc4 en la EPI a diferencia de la EPT.²⁶

Biopsia muscular

Una toma del sector más comprometido clínicamente podrá aportar a la hipótesis diagnóstica de EP u orientar un diagnóstico alternativo.^{27,28}

En la EPIC, se presenta una grave miopatía vacuolar con acumulación de glucógeno, técnica de ácido peryódico de Schiff (*periodic acid Schiff; PAS*, por sus siglas en inglés) positiva y fosfatasa ácida positiva (marcador lisosomal y de autofagia). Existe disminución de miofibrillas, observable con miosina ATPasa. A nivel ultraestructural, se suele observar glucógeno intra- y extralisosomal, distorsión de la estructura con disminución notable de miofibrillas y vacuolas autofágicas.

En la EPT, puede haber biopsias normales o de características graves similares a las de la EPI.

Con una biopsia sugestiva de EP, debe confirmarse el diagnóstico con dosaje enzimático o de ácido desoxirribonucleico (ADN).²⁹ Una biopsia normal o inespecífica no excluye el diagnóstico de EP.

Estudios moleculares (ADN)

El gen *GAA*, en el cromosoma 17q25, consta de 20 exones. Origina una proteína de 952 aminoácidos. De las más de 500 variantes de secuencia descritas, más de 350 presentan algún grado de patogenicidad, unas 90 fueron clasificadas como mutaciones no patogénicas y más de 90 tenían significado incierto.³⁰ Las alteraciones incluyen mutaciones sin sentido, con cambio de sentido, que afectan el *splicing*, deleciones/ inserciones, entre otras.⁴

Casi el 50 % de los pacientes caucásicos con EPT tienen la mutación intrónica c.-32-13T>G, que afecta el *splicing*, y nunca fue hallada en los

Tabla 1. Exámenes complementarios y métodos de diagnósticos

Exámenes complementarios	Hallazgos
CPK	Elevación no mayor de 1500-2000 UI/1. ^{25,5}
GOT, GPT, LDH	Elevación. ²⁶
Radiografía de tórax	Cardiomegalia. ⁷
Electrocardiograma	PR corto, QRS ancho.
Ecocardiograma	Cardiomiopatía hipertrófica con o sin obstrucción del tracto de salida. En estadios tardíos, miocardiopatía dilatada. ^{5,8}
Electromiograma	Forma infantil, descargas repetitivas de alta frecuencia, descargas miotónicas, PUM polifásicos breves y de baja amplitud con la contracción voluntaria. Forma de inicio tardío, miopatía en los músculos proximales sin actividad denervatoria o restringida a grupos específicos, como paravertebrales. ²⁷⁻²⁹
RNM (no se indica de rutina)	Mayor afectación de los músculos axiales; el compromiso de los paravertebrales lumbares y del psoas es universal. Las imágenes en T1 son suficientes para una adecuada evaluación. ³⁰
Frotis de sangre periférica (por evaluar)	Linfocitos vacuolados PAS positivos.

CPK: creatina fosfocinasa; PAS: técnica de ácido peryódico de Schiff; PUM: potenciales de unidad motora;

RNM: resonancia nuclear magnética; GOT: glutamato-oxalacetato transaminasa; GPT: glutamato-piruvato transaminasa;

LDH: lactato deshidrogenasa.

pacientes con EPI, por lo que su presencia en uno de los alelos la excluiría.

No existe una estricta correlación genotipo-fenotipo, pero la presencia de mutaciones sin sentido en los dos alelos del gen, que producen una proteína trunca, se asocia con la EPIC.

Otros factores (genéticos y ambientales) pueden influir en el fenotipo, por lo que pacientes con las mismas mutaciones pueden presentar fenotipos clínicamente diferentes. El análisis genético, si el caso índice es conocido, permite el diagnóstico prenatal y la identificación de individuos portadores.³¹

Existe pseudodeficiencia de AGA, con actividad enzimática descendida *in vitro*, pero la actividad *in vivo* es suficiente para no desarrollar la enfermedad. El diagnóstico se hace por la

presencia de las mutaciones c.1726G>A (p.G576S) y c.2065G>A (p.E689K) en el mismo alelo (en *cis*) y ambas en homocigosis.

Se aconseja estudiar a los familiares de los pacientes con diagnóstico confirmado, con riesgo, en especial, en los hermanos por su carácter recesivo y por la posibilidad de que la EP se mantenga silente por tiempo prolongado.³²

Diagnósticos diferenciales (Tablas 2 y 3)

En la EPIC, la cardiomegalia y la hipotonía son los signos principales. La primera debe diferenciarse de miocarditis virales, miocardiopatía hipertrófica, enfermedades mitocondriales, de defectos de transporte de carnitina y de oxidación de ácidos grasos.

TABLA 2. Diagnósticos diferenciales en la forma "infantil clásica"

Signos y síntomas compartidos	Enfermedades relevantes
Hipotonía, debilidad proximal progresivas, arreflexia, insuficiencia respiratoria	Atrofia espinal infantil tipo I Neuropatías congénitas Miopatías congénitas (ROT +/-)
Hipotonía, macroglosia	Hipotiroidismo, trisomía 21
Hipotonía, hepatomegalia	Enfermedades peroxisomales
Hipotonía, debilidad muscular y CPK elevada	Distrofias musculares Trastornos de la beta-oxidación Enfermedades mitocondriales
Hipertrofia biventricular	Miocardiopatía hipertrófica idiopática
Hepatomegalia, cardiomegalia, miocardiopatía, compromiso respiratorio, debilidad muscular, hipoacusia	Enfermedad mitocondrial, cadena respiratoria
Cardiomegalia, disnea, insuficiencia respiratoria, dificultades en la alimentación	Anomalías cardíacas congénitas Miocarditis
Cardiomiopatía, miopatía, CPK elevada, hipotonía	Enfermedad del almacenamiento del glucógeno III.a y IV
Cardiomegalia, cardiomiopatía hipertrófica, miopatía, hipotonía Almacenamiento vacuolar del glucógeno	Enfermedad de Danon

ROT: reflejos osteotendinosos; CPK: creatina-fosfocinasa.

TABLA 3. Diagnósticos diferenciales en la forma infantil "no clásica" de inicio a partir del año de edad

Signos y síntomas compartidos	Enfermedades relevantes
Elevación de CPK, debilidad proximal	Distrofia muscular de cinturas
Debilidad muscular, dificultad respiratoria	Distrofia muscular de Duchenne y Becker
Elevación de CPK, intolerancia al ejercicio	Glucogenosis tipo V de McArdle
Hipotonía, debilidad muscular, elevación de CPK	Glucogenosis tipo VI
Debilidad proximal y en los músculos del cuello.	Miopatías inflamatorias
Aumento de CPK	(polimiositis, dermatomiositis)
Debilidad muscular, compromiso respiratorio, arritmias	Enfermedad mitocondrial, cadena respiratoria
Debilidad proximal progresiva, compromiso respiratorio, escoliosis	Enfermedad de la neurona motora. Atrofia espinal infantil tipo II-III

CPK: creatina-fosfocinasa.

La hipotonía grave en un lactante debe diferenciarse de atrofia espinal infantil, distrofias musculares y miopatías congénitas. La EPT debe diferenciarse de otros desórdenes neuromusculares. Estudios complementarios ayudarán en el diagnóstico.

TRATAMIENTO

Medidas generales

Si bien existe un tratamiento específico desde 2006, las medidas generales y paliativas siguen siendo esenciales:

- Vacunación completa, que incluye antineumocócica y antigripal y profilaxis del virus sincicial respiratorio. Tratamiento intensivo y precoz de las afecciones respiratorias. Se debe estimular la succión y la fonación. Se debe mantener la alimentación oral o por sonda o gastrostomía, acorde a las necesidades del paciente.³³
- Equipamiento auditivo en presencia de pérdida neurosensorial, que puede ocurrir en la EPI.³⁴ Seguimiento por un cardiólogo con experiencia, ya que las drogas habituales pueden estar contraindicadas en alguna etapa de la enfermedad.⁶
- Se deben evitar posturas en flexión, mantener la alineación raquídea, ejercicios físicos, equipamiento ortésico o productos de apoyo si son necesarios.^{35,36}

Tratamiento específico

El tratamiento específico disponible para la EP en todas las edades es el tratamiento de reemplazo enzimático (TRE) con alfa glucosidasa ácida recombinante humana (AGArh), alglucosidasa alfa (Myozyme®, Genzyme Corporation), que fue aprobado por la *Food and Drug Administration* (FDA) en Estados Unidos de América, en 2006,^{37,38} con un estudio con grupo control de 8 enfermos y por 52 semanas, que se complementó con los múltiples casos tratados publicados en los últimos 12 años.^{10,16,31,39,40-43}

Comparando con la evolución natural, en la EPIC con TRE precoz, mejoran la expectativa de vida y la función cardíaca, y disminuye la cardiomegalia.⁴⁴ La mejoría del tono y de la fuerza muscular dependen de la precocidad del tratamiento y de la gravedad de la mutación. No siempre se adquiere una significativa independencia motora. La función respiratoria, la deglución y el crecimiento se estabilizan. La calidad de vida mejora, pero permanece afectada.⁴⁵

Eficiencia del tratamiento.

Estado *cross-reactive immunologic material*

Antes de iniciar el TRE, se debe conocer si el paciente produce material inmunológicamente reactivo (*cross-reactive immunologic material*; CRIM, por sus siglas en inglés) o no, porque define la eficiencia del tratamiento.

Los pacientes con mutaciones nulas, de un 25 % a un 30 % de los casos de EPIC, no producen nada de enzima AGA, por lo que carecen de dicho material (CRIM negativo). En ellos, la enzima infundida será reconocida como una proteína extraña y producirá altos títulos de anticuerpos neutralizantes, que anularán su efecto. En estos casos con TRE, a la mejoría inicial puede seguirle un deterioro clínico significativo.^{46,47}

Los pacientes que presentan algo de la proteína AGA propia, aunque inactiva, son CRIM positivos; la proteína AGArh infundida no se reconocerá como extraña y el título de anticuerpos se mantendrá bajo, con mayor eficiencia del tratamiento.

El estado CRIM se establece antes de empezar el TRE en sangre conservada a -80 °C o cultivo de fibroblastos. Ante dificultades en su determinación, será necesario el estudio de las mutaciones para inferir el estado CRIM.⁴⁸

Inducción de la tolerancia inmune

En pacientes CRIM negativos, se puede promover la tolerancia inmune al TRE, idealmente, antes del comienzo del tratamiento en un centro capacitado, mediante el uso de drogas, como rituximab y metotrexato, con un soporte mensual de gammaglobulina. Esto deprime la respuesta inmune.⁴⁹

Indicación del tratamiento de reemplazo enzimático

Se indica el TRE a todo paciente con EPI sintomática, con diagnóstico clínico y enzimático, con el estudio CRIM o el estudio genético relizado.³⁸ La dosis es de 20 mg/kg cada dos semanas según las indicaciones de preparación e infusión de la compañía productora.²⁹

No hay consenso amplio de que la dosis o la frecuencia mayores mejoren la supervivencia o la calidad de vida y sí podrían incrementarse los efectos adversos.⁵⁰

No se indica en presencia de otras enfermedades potencialmente fatales ni en casos muy graves con ventilación invasiva por insuficiencia respiratoria no aguda.³⁸

Es medicación de alto costo y, hasta tanto

las autoridades de salud del país se expandan sobre su uso, se sugiere que solo se indique con el diagnóstico confirmado y con discusión con un grupo de profesionales con experiencia en la enfermedad y su tratamiento.

Efectos adversos del tratamiento de reemplazo enzimático

Como cualquier infusión de una proteína, puede provocar reacciones alérgicas, por anticuerpos inmunoglobulina G (IgG).⁵¹ Generalmente, son reacciones leves o moderadas y se controlan con la reducción de la velocidad de infusión o su interrupción temporal, y se restaura cuando las manifestaciones se resuelven, o se recurre a antihistamínicos y corticoides que pueden utilizarse como premedicación. Aisladamente, puede presentarse reacción anafiláctica grave, por anticuerpos inmunoglobulina E (IgE), lo que refuerza la necesidad de infusión en un área hospitalaria.

La familia del paciente deberá estar informada del beneficio real esperado y del riesgo de complicaciones.

Nuevos tratamientos

Otros tratamientos específicos^{52,53} están en desarrollo, como la terapia génica,⁵⁴ el trasplante autólogo de células hematopoyéticas asociado a lentivirus,⁵⁵ el uso de chaperonas,⁵⁶ la TRE recombinante de segunda generación, la terapia de reducción de sustrato, pero no tienen aún demostración de beneficios clínicos.^{52,54}

Nuevo fenotipo en pacientes con enfermedad de Pompe infantil clásica tratados con reemplazo enzimático

El TRE con AGA dio lugar a un nuevo fenotipo.³⁵ No se trata de un cambio del fenotipo clásico al de inicio tardío, sino que presenta características clínicas particulares.

El mayor estudio en este sentido⁵⁷ describe a 11 pacientes CRIM positivos de 5,4-12 años de edad, sintomáticos antes de los 6 meses, con actividad enzimática < al 1 %, sin requerimiento de soporte ventilatorio, que comenzaron el TRE antes de los 6 meses y cuya sobrevida fue mayor de 5 años. A los 5 meses del inicio del TRE, resolvieron su miocardiopatía. Cinco de los 11 pacientes presentaron algún tipo de arritmia cardíaca tratable. Ningún paciente necesitó soporte ventilatorio; dos de ellos tuvieron apneas obstructivas. Siete de los 11 pacientes alcanzaron

la marcha independiente, y el resto, con algún tipo de soporte. La mayoría presentó debilidad residual generalizada asociada a hipotonía, predominante en los músculos del cuello, los proximales de los miembros inferiores (extensores de cadera, aductores y abductores), tibial anterior con dificultad en la dorsiflexión del pie, músculos de la cara con hipomimia facial y 5/11 con ptosis palpebral. Diez presentaron voz nasal; 5, disfagia; 7 se alimentaban exclusivamente por boca; 9, hipoacusia neurosensorial o conductiva. El crecimiento fue normal, salvo en uno, y 6 presentaron osteopenia, que fue grave en dos. La CK no se normalizó hasta después de los 24 meses de TRE.

Estudiando el nivel cognitivo en la edad escolar, en 10 pacientes con EPIC que sobrevivieron con el TRE, fue normal o levemente descendido. Esto fue subestimado antes de los 5 años en relación con su compromiso motor.⁵⁸

La evaluación oftalmológica pudo detectar precozmente miopía, astigmatismo y ptosis palpebral para evitar, así, la ambliopía.⁴⁴

También se ha señalado que, en el sistema nervioso central (SNC), una dilatación ventricular inicial mejora con el TRE, pero, en algunos pacientes, pueden presentarse cambios en la sustancia blanca periventricular y señales anormales en los núcleos de la base y aneurismas cerebrales.⁴⁰

Si bien el TRE ha mejorado la sobrevida (evidencia grado III) y la calidad de vida de la mayoría de los niños, la evolución es variable, debido a factores, como la edad de inicio del TRE, el grado del compromiso de la enfermedad, el genotipo, el estado CRIM, la presencia en la biopsia muscular de predominio de fibras y autofagia, y el alto nivel de autoanticuerpos durante el tratamiento.^{41,42}

SEGUIMIENTO

Para evaluar la eficacia del tratamiento, es necesario un cuidadoso y reglado seguimiento multidisciplinario coordinado por un profesional con experiencia en la EP (*Anexo: Ficha de seguimiento clínico. Véase en formato electrónico*). La mejoría o la estabilización del paciente son indicación de continuar con el TRE.⁵⁹ ■

Agradecimientos

A los doctores Hernán Amartino, Francisco Astorino y Soledad Monges por su colaboración y sugerencias.

REFERENCIAS

- Hirschhorn R, Reuser AJJ. Glycogen storage disease type II: acid alpha-glucosidase (acid maltase) deficiency. In Beaudet A, Scriver C, Sly W, Valle D (eds.). *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*. 8th ed. New York; Mc Graw Hill, 2001:3389-420.
- Pompe JC. Over idiopatische hypertrophie van het hart. *Ned Tijdschr Geneesk*. 1932;76:304-11.
- Hers HG. Alpha-Glucosidase deficiency in generalized glycogen-storage disease (Pompe's disease). *Biochem J*. 1963;86(1):11-6.
- Honig J, Martiniuk F, D'Eustachio P, Zamfirescu C, et al. Confirmation of the regional localization of the genes for human acid alpha-glucosidase (GAA) and adenosine deaminase (ADA) by somatic cell hybridization. *Ann Hum Genet*. 1984;48(1):49-56.
- Martiniuk F, Chen A, Mack A, Arvanitopoulos E, et al. Carrier frequency for glycogen storage disease type II in New York and estimates of affected individuals born with the disease. *Am J Med Genet*. 1998;79(1):69-72.
- Kishnani P, Steiner R, Bali D, Berger K, et al. Pompe disease diagnosis and management guideline. *Genet Med*. 2006;8(5):267-88.
- Van den Hout HM, Hop W, Van Diggelen OP, Smeitink JA, et al. The natural course of infantile Pompe's disease: 20 original cases compared with 133 cases from the literature. *Pediatrics*. 2003;112(2):332-40.
- Van Capelle CI, Van der Meijden JC, Van der Hout JM, Jaeken J, et al. Childhood Pompe disease: clinical spectrum and genotype in 31 patients. *Orphanet J Rare Dis*. 2016;11(1):65.
- Kishnani PS, Hwu WL, Mandel H, Nicolino M, et al. A retrospective, multinational, multicenter study on the natural history of infantile-onset Pompe disease. *J Pediatr*. 2006;148(5):671-6.
- Kishnani PS, Beckemeyer AA, Mendelsohn NJ. The new era of Pompe disease: advances in the detection, understanding of the phenotypic spectrum, pathophysiology, and management. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2012;160C(1):1-7.
- Byrne BJ, Kishnani PS, Case LE, Merlini L, et al. Pompe disease: design, methodology, and early findings from the Pompe Registry. *Mol Genet Metab*. 2011;103(1):1-11.
- Laforêt P, Nicoino M, Eymard PB, Puech JP, et al. Juvenile and adult onset acid maltase deficiency in France, genotype phenotype correlation. *Neurology*. 2000;55(8):1122-8.
- Engel AG, Gomez MR, Seybold ME, Lambert EH. The spectrum and diagnosis of acid maltase deficiency. *Neurology*. 1973;23(1):95-106.
- Jones HN, Muller CW, Lin M, Banugaria SG, et al. Oropharyngeal dysphagia in infants and children with infantile Pompe disease. *Dysphagia*. 2010;25(4):277-83.
- Bembi B, Cerini E, Danesino C, Donati MA, et al. Management and treatment of Glycogenosis type II. *Neurology*. 2008;71(23 Suppl 2):S12-36.
- Chen LR, Chen CA, Chiu SN, Chien YH, et al. Reversal of cardiac dysfunction after enzyme replacement in patients with infantile-onset Pompe disease. *J Pediatr*. 2009;155(2):271-5.e2.
- Hoeksma M, Boon M, Niezen-Koning KE, Van Overbeek-van Gils L, et al. Isolated elevated serum transaminases leading to the diagnosis of asymptomatic Pompe disease. *Eur J Pediatr*. 2007;166(8):871-4.
- Gillette PC, Nihill M, Singer DB. Electrophysiological mechanism of the short PR interval in Pompe disease. *Am J Dis Child*. 1974;128(5):622-6.
- Barohn RJ, McVey AL, DiMauro S. Adult acid maltase deficiency. *Muscle Nerve*. 1993;16(6):672-6.
- Alejandre A, Diaz-Manera J, Ravaglia S, Tibaldi EC, et al. Trunk muscle involvement in late-onset Pompe disease: study of thirty patients. *Neuromuscul Disord*. 2012;22(Suppl 2):S148-54.
- Carlier RY, Laforet P, Wary C, Mompoin D, et al. Whole-body muscle MRI in 20 patients suffering from late onset Pompe disease: Involvement patterns. *Neuromuscul Disord*. 2011;21(11):791-9.
- Chamoles N, Niizawa G, Blanco M, Gaggiolo D, et al. Glycogen storage disease type II: enzymatic screening in dried blood spots on filter paper. *Clin Chim Acta*. 2004;347(1-2):97-102.
- Lin N, Huang J, Violante S, Orsini JJ, et al. Liquid Chromatography-tandem mass spectrometry assay of leukocyte acid alpha-glucosidase for post newborn screening evaluation of Pompe disease. *Clin Chem*. 2017;63(4):842-51.
- Gelb MH, Turecek F, Scott CR, Chamoles NA. Direct multiplex assay of enzymes in dried blood spots by tandem mass spectrometry for the newborn screening of lysosomal storage disorders. *J Inherit Metab Dis*. 2008;29(2-3):397-404.
- Winchester B, Bali D, Bodamer O, Caillaud C, et al. Methods for a prompt and reliable laboratory diagnosis of Pompe disease: Report from an international consensus meeting. *Mol Genet Metab*. 2008;93(3):275-81.
- Young SP, Corzo D, Kishnani P. Diagnostic value of urinary and plasma tetrasaccharides in infantile and late onset glycogen storage disease type II. *Mol Genet Metab*. 2005;84(3):241-2.
- Taratuto AL, Dubrovsky A, Corderi J. G.P. 8.03 Misleading muscle biopsies in late onset Pompe's disease. *Neuromuscul Disord*. 2009;19(8-9):591-2.
- Taratuto AL, Dubrovsky, Corderi J. 131. Non-Diagnostic Muscle Biopsies in Late Onset Pompe's Disease. *J Neuropathol Exp Neurol*. 2011;70(6):533.
- Tarnopolsky M, Katzberg H, Petrof BJ, Sirrs S, et al. Pompe Disease: Diagnosis and Management. Evidence-Based Guidelines from a Canadian Expert Panel. *Can J Neurol Sci*. 2016;43(4):472-85.
- Erasmus MC. Pompe Center. Clinical genetics. Molecular aspects. DNA. Protein. Mutations. [Consulta: 7 de enero de 2018]. Disponible en: https://www.erasmusmc.nl/klinische_genetica/research/liijnen/pompe_center/?lang=en.
- Kroos M, Hoogeveen-Westerveld M, Van der Ploeg A, Reuser AJ. The genotype-phenotype correlation in Pompe disease. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2012;160C(1):59-68.
- McIntosh P, Austin S, Sullivan J, Bailey L, et al. Three cases of multi-generational Pompe disease: Are current practices missing diagnostic and treatment opportunities? *Am J Med Genet A*. 2017;173(10):2628-34.
- Jones HN, Crisp KD, Moss T, Strollo K, et al. Effects of respiratory muscle training in children with infantile onset Pompe disease an respiratory muscle weakness. *J Pediatr Rehabil Med*. 2014;7(3):255-65.
- Van Capelle CI, Goedegebure A, Homans NC, Hoeve HL, et al. Hearing loss in Pompe disease revisited: results from a study of 24 children. *J Inherit Metab Dis*. 2010;33(5):597-602.
- Case LE, Beckemeyer AA, Kishnani PS. Infantile Pompe disease on ERT: update on clinical presentation, musculoskeletal management, and exercise consideration. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2012;160C:69-79.
- Roberts M, Kishnani PS, Van der Ploeg AT, Müller-Felber W, et al. The prevalence and impact of scoliosis in Pompe disease: lessons learned from Pompe Registry. *Mol Genet Metab*. 2011;104(4):574-82.

37. Kishnani PS, Nicolino M, Voit T, Rogers R, et al. Chinese hamster ovary cell-derived recombinant human acid alpha-glucosidase in infantile-onset Pompe disease. *J Pediatr*. 2006;149(1):899-7.
38. Kishnani PS, Corzo D, Nicolino M, Byrne B, et al. Recombinant human acid [alpha]glucosidase: major clinical benefits in infantile-onset Pompe disease. *Neurology*. 2007;68(2):99-109.
39. Amartino H, Cavagnani B. Terapia de remplazo enzimático en la forma infantil de la enfermedad de Pompe; experiencia de un caso con 7 años de seguimiento en Argentina. *Arch Argent Pediatr*. 2012;110(4):323-7.
40. McIntosh PT, Hobson-Webb LD, Kazi ZB, Prater SN, et al. Neuroimaging findings in infantile Pompe patients treated with enzyme replacement therapy. *Mol Genet Metab*. 2018;123(2):85-91.
41. Nicolino M, Byrne B, Wraith JE, Leslie N, et al. Clinical outcome after long-term treatment with alpha-glucosidase in infants and children with advanced Pompe disease. *Genet Med*. 2009;11(3):210-9.
42. Hahn A, Praetorius S, Karabul N, Dießel J, et al. Outcome of patients with classical infantile Pompe disease receiving enzyme replacement therapy in Germany. *JIMD Rep*. 2015;20:65-75.
43. Ansong AK, Li JS, Nozik-Grayck E, Ing R, et al. Electrocardiographic response to enzyme replacement therapy for Pompe disease. *Genet Med*. 2006;8(5):297-301.
44. Yang CF, Yang CC, Liao HC, Huang LY, et al. Very Early Treatment for Infantile-Onset Pompe Disease Contributes to Better Outcomes. *J Pediatr*. 2016;169:174-80.e1.
45. Prakalapakorn SG, Proia AD, Yanovitch TL, DeArme S, et al. Ocular And Histologic Findings In A Series Of Children With Infantile Pompe Disease Treated With Enzyme Replacement Therapy. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus*. 2014;51(6):355-62.
46. Kishnani PS, Goldenberg PC, DeArme SL, Heller J, et al. Cross-reactive immunologic material status affects treatment outcomes in Pompe disease infants. *Mol Genet Metab*. 2010;99(1):26-33.
47. Berrier KL, Kazi ZB, Prater SN, Bali DS, et al. CRIM-negative infantile Pompe disease: characterization of immune responses in patients treated with ERT monotherapy. *Genet Med*. 2015;17(11):912-8.
48. Bali DS, Goldstein JL, Banugaria S, Dai J, et al. Predicting cross-reactive immunological material (CRIM) status in Pompe disease using GAA mutations: lessons learned from 10 years of clinical laboratory testing experience. *Am J Med Genet C Semin Genet*. 2012;160C(1):40-9.
49. Mendelsohn NJ, Messinger YH, Rosenberg AS, Kishnani PS. Elimination of antibodies to recombinant enzyme in Pompe's disease. *N Engl J Med*. 2009;360(2):194-5.
50. Van Gelder CM, Poelman E, Plug I, Hoogeveen-Westerveld M, et al. Effects of a higher dose of alpha-glucosidase on ventilator-free survival and motor outcome in classic infantile Pompe disease: an open-label single-center study. *J Inher Metab Dis*. 2016;39(3):383-90.
51. ElGharbawy AH, Mackey J, DeArme S, Westby G, et al. An individually modified approach to desensitize infants and young children with Pompe disease, and significant reactions to alpha-glucosidase alpha infusions. *Mol Genet Metab*. 2011;104(1-2):1182-2.
52. Richard E, Douillard-Guilloux G, Caillaud C. New insights into therapeutic options for Pompe disease. *IUBMB Life*. 2011;63(11):979-86.
53. Lukas J, Pockrandt AM, Seemann S, Sharif M, et al. Enzyme enhancers for the treatment of Fabry and Pompe disease. *Mol Ther*. 2015;23(3):456-64.
54. Liang Q, Stok M, Van Helsdingen Y, Van der Velden G, et al. Lentiviral Stem Cell Gene Therapy for Pompe Disease. *J Neuromuscul Dis*. 2015;2(s1):S64.
55. Wagemaker G. Lentiviral Hematopoietic Stem Cell Gene Therapy in Inherited Metabolic Disorders. *Hum Gene Ther*. 2014;25(10):862-5.
56. Porto C, Ferrara MC, Meli M, Acampora E, et al. Pharmacological enhancement of alpha-glucosidase by the allosteric chaperone N-acetylcysteine. *MOL THER*. 2012;20(12):2201-11.
57. Prater S, Banugaria S, DeArme S, Botha EG, et al. The emerging phenotype of long-term survivors with infantile Pompe disease. *Genet Med*. 2012;14(9):800-10.
58. Ebbink BJ, Aarsen FK, Van Gelder CM, Van den Hout JM, et al. Cognitive outcome of patients with classic infantile Pompe disease receiving enzyme therapy. *Neurology*. 2012;78(19):1512-8.
59. Pascual-Pascual SI, Nascimento A, Fernández-Llamazares C, Medrono-López C, et al. Guía Clínica de la enfermedad de Pompe Infantil. *Rev Neurol*. 2016;63(6):269-79.

Anexo

Ficha de seguimiento clínico. Modificada de la referencia⁵⁹

Ficha de seguimiento clínico

Controles	0	1	2	3	4	5	6	9	12	18	24	> 24
Meses												
Peso, talla, PC, vel. de crec.	X	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	c/6
Recordatorio alimentario laboratorio: clínico-nutricional CPK, GOT, GPT, GGT, tetrasacáridos, anticuerpos	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	meses
Observación de la ingesta	que coincide con la consulta											
Videodeglución	según la evaluación clínica											
Seriada gastroduodenal	si se sospecha reflujo gastroesofágico											
Ecocardiograma	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	C/ 6
Electrocardiograma	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	Meses
Holter	x						x		x	x	x	
FR	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	
Radiografía de tórax (por atelectasias u otra intercurencia) según la clínica	x											
Oximetría de pulso en decúbito y sedestación + capnografía	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	
Gases en sangre	x			x			x	x	x	x	x	
CV durante el llanto	x			x			x	x	x	x	x	x
Polisomnografía	x			x					x		x	
Examen de esputo (según necesidad)												
Examen neurológico/ muscular	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Neurodesarrollo	x			x			x					x
Evaluación auditiva	x								x			x
Evaluación oftalmológica	x								x			x

PC: perímetro cefálico; CPK: creatina-fosfocinasa; GOT: glutamato-oxalacetato transaminasa; GPT: glutamato-piruvato transaminasa; GGT: gamma-glutamyl transferasa; FR: frecuencia respiratoria; CV: capacidad vital.

Infantile-onset Pompe disease: Diagnosis and management

Luisa B. Bay, M.D.^a, Inés Denzler, M.D.^b, Consuelo Durand, M.D.^c, Hernán Eiroa, M.D.^d, Joaquín Frabasil, Biochemist and MSc, Alejandro Fainboim, M.D.^e, Clarisa Maxit, M.D.^b, Andrea Schenone, Pharmacist^c and Norma Spécola, M.D.^f

ABSTRACT

Pompe disease, also known as acid maltase deficiency or glycogenosis type II, is a rare severe, autosomal, recessive, and progressive genetic disorder caused by deficiency in alpha-glucosidase.

The classic infantile-onset is the most broadly known form of Pompe disease, which presents with severe heart involvement and clear hypotonia, while the non-classic presentation occurs with early motor involvement. Late-onset Pompe disease develops in adults, but it may also occur during childhood or adolescence.

Here we update the available clinical and diagnostic findings because an early management with enzyme replacement therapy may improve patients' survival and quality of life. We also review the benefits and adverse effects of available treatments and new lines of therapeutic research.

Key words: Pompe disease, glycogenosis type II, cardiomyopathies, muscular hypotonia, motor disorders.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2019.eng.271>

- a. Advisor for Hospital Garrahan.
- b. Division of Pediatric Neurology, Hospital Italiano de Buenos Aires.
- c. Laboratorio Chamoles.
- d. Division of Inborn Errors of Metabolism, Hospital Garrahan.
- e. Multipurpose Day Hospital, Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez.
- f. Unit of Metabolism, Hospital Sor María Ludovica, La Plata. Buenos Aires.

E-mail address:
Luisa B. Bay, M.D.:
bay.luisa@gmail.com

Funding:
None.

Conflict of interest:
Luisa B. Bay, M.D., and Alejandro Fainboim, M.D., have received fees for teaching activities from the pharmaceutical company that markets the drug for the disease subject of this update.

Received: 7-10-2018
Accepted: 12-27-2018

The gene related to this enzyme (*GAA*) was identified in the long arm of chromosome 17, and more than 450 mutations have been described.⁴

PD encompasses a broad spectrum of phenotypes, symptoms, age at onset, course, and different organ involvement. There are different presentations: infantile-onset PD (IOPD), late-onset PD (LOPD), and intermediate forms.

The combined incidence of all clinical forms of PD has been estimated to range between 1:40 000 and 1:300 000, depending on studied ethnic origins and geographic areas.⁵

CLINICAL DESCRIPTION AND NATURAL COURSE

The adopted denomination was that proposed by the American College of Medical Genetics (ACMG),⁶ including the most commonly described form: classic infantile-onset PD (CIOPD), which occurs with severe cardiomegaly, hepatomegaly, hypotonia since birth, and early death; the non-classic infantile-onset form (NCIOPD), which occurs as of one year old but with a slower progression and less severe cardiomyopathy;^{7,8} and late-onset PD (LOPD), which occurs during childhood or adolescence and in adults, between the second and sixth decade of life with slowly progressive myopathy, in general, without cardiomyopathy.

CIOPD occurs at a median of 2 months old (0-12) with feeding difficulties and failure to thrive in 44-97 % of cases, cardiomyopathy in 50-92 %, hypotonia in 20-63 %, and respiratory distress in 27-78 %.

The mean age at the time of death was reported to be 8.7 months (0.3-73); survival at 12 months of age was

INTRODUCTION

Pompe disease (PD), known as acid maltase deficiency or glycogenosis type II, is a rare severe, autosomal, recessive, and progressive genetic disorder caused by deficiency in acid alpha-glucosidase (*AAG*).¹

This condition is recognized as the first lysosomal storage disease that was described for the first time by Dutch pathologist Johannes Pompe in 1932, in a female child who died after presenting severe muscle weakness and hypertrophic cardiomyopathy, glycogen storage in the heart, liver, kidneys, and skeletal muscle.² In 1979, Hers³ demonstrated that glycogen accumulation was caused by lysosomal acid maltase deficiency.

To cite: Bay LB, Denzler I, Durand C, Eiroa H, et al. Infantile-onset Pompe disease: Diagnosis and management. *Arch Argent Pediatr* 2019;117(4):271-278.

25.7 % and, in the group that survived without assisted ventilation, it was 16.9 %. At 18 months of age, survival was 12.3 % and 6.7 %, respectively.^{7,9}

The early symptoms of NCIOPD include delay in motor maturation and muscle weakness, with a median age of 2.6 years (0.5-13) at onset and of 4 years (0-16) at diagnosis.¹⁰

Neuromuscular manifestations

These occur in CIOPD between 0 and 4 months old and include hypotonia since birth, hyporeflexia or areflexia, and muscle weakness in the face (distinctive facies), trunk, and limbs. The proximal muscles of the lower limbs are the most affected ones. Compensatory movement patterns appear due to the extensive weakness and little mobility, thus causing joint deformities and retractions. Orolingual and diaphragmatic muscle weakness has an early effect on swallowing and respiratory function, producing delays in expressive language.⁹⁻¹¹

In NCIOPD, the neck flexor muscles are the most affected ones, thus hindering the possibility of lifting the head while lying down. Proximal muscle weakness in the limbs leads to frequent falls and difficulty climbing stairs, running, and doing sports. Myopathic facies, scoliosis, and areflexia are described in 50 % of children. Neither dysphagia nor language disorders were observed, except in one case.¹²

In LOPD (children, adolescents, adults), patients have progressive muscle dysfunction in the proximal muscles of the lower limbs and paratruncal muscles, followed by the diaphragm and accessory respiratory muscles.¹³

Respiratory manifestations

In CIOPD, respiratory insufficiency results in early morbidity and mortality. Respiratory muscle weakness and the alteration in cough and swallowing mechanism cause upper respiratory tract infection and repeated pneumonia.¹⁴

In NCIOPD, 48 % of children have a reduced forced vital capacity and, at a median age of 9 years (range: 5-16 years), they require assisted ventilation or die.⁶

Sleep-disordered breathing presents with lethargy, irritability, nocturnal snoring or sleep apnea.¹⁵

Heart manifestations

In CIOPD, ventricular hypertrophy, which is predominant on the posterior wall of the left ventricle and the interventricular septum,

may appear even while in the uterus. Left ventricular outflow tract obstruction may occur. A rapid and progressive course results in dilated cardiomyopathy with end-stage heart failure. The ejection fraction decreases as of 5 months old. Glycogen storage may lead to conduction disorders, severe ventricular arrhythmias, inadequate coronary perfusion, subendocardial ischemia, and risk for sudden death.¹⁶

Heart involvement was observed in only 10 % of NCIOPD cases.¹¹

Gastrointestinal and nutritional manifestations

In infants, facial hypotonia, macroglossia, and oral motor weakness cause difficulty sucking, thus affecting growth and weight gain. Muscle weakness may lead to dysphagia, gastroesophageal reflux, gastroparesis, and constipation. Hepatomegaly and/or splenomegaly may also occur.¹⁴

Ancillary tests and diagnostic methods (Table 1)

Muscle damage causes an increase in creatine phosphokinase (CPK) (1500 IU or 2000 IU) and liver transaminases.¹⁷

- **Electrocardiogram:** It helps to show cardiomyopathy with ventricular hypertrophy and heart rhythm disorders; short P-R interval, and very wide QRS complex.^{6,18}
- **Electromyography:** In IOPD, an electromyography shows membrane irritability and denervation activity, with high-frequency repetitive discharges. Myotonic discharges may occur in the absence of clinical myotonia. Voluntary contraction shows short, low amplitude polyphasic motor unit action potentials.¹⁹ In LOPD, findings are compatible with proximal muscle myopathy and/or denervation activity in paravertebral muscles.²⁰
- **Imaging tests:** A chest X-ray in CIOPD shows cardiomegaly, lung volume reduction and/or areas of atelectasis. In LOPD, it is usually normal.⁷

A magnetic resonance imaging (MRI) is very useful in LOPD; it helps to establish the pattern and extent of muscle involvement.²¹

- **Enzyme activity:** It is critical for diagnosis; it is measured using a fluorometric assay, a colorimetric assay or a tandem mass spectrometry. Given its accessibility and timeliness, the first diagnostic test is that done on blood spots dried on filter paper. A positive result must be confirmed in lymphocytes, leukocytes, muscle or fibroblasts; the latter

is the *gold standard* diagnostic test, but it is an invasive procedure and results may take up to 6 weeks.²²

According to the mass spectrometry, blood and fibroblast measurements are comparable.²³⁻²⁵

Biochemical tests in addition to enzyme activity

Glucose tetrasaccharide (Glc4) level is an ancillary urinary biomarker of enzyme activity used to assess treatment response. Clearly high Glc4 levels have been reported in IOPD, unlike in LOPD.²⁶

Muscle biopsy

A specimen from the most clinically affected area will help to determine the diagnostic hypothesis of PD or guide towards an alternative diagnosis.^{27,28}

CIOPD presents with severe vacuolar myopathy and glycogen storage, positive periodic acid Schiff (PAS) staining, and positive acid phosphatase (lysosomal and autophagy marker). Myofibrils are reduced, which may be observed by myosin ATPase. At an ultrastructural level, it is common to see intra- and extra-lysosomal glycogen, structure distortion with a marked reduction in myofibrils and autophagic vacuoles.

In LOPD, biopsies may be normal or show severe characteristics similar to those of IOPD.

A biopsy suggestive of PD must be confirmed with a deoxyribonucleic acid (DNA) or enzymatic diagnostic test.²⁹ A normal or non-specific biopsy does not exclude PD diagnosis.

Molecular tests (DNA)

The *GAA* gene in chromosome 17q25 has 20 exons. It produces a 952-amino acid protein. Among the more than 500 sequence feature variants, more than 350 display a certain level of pathogenicity, approximately 90 were classified as non-pathogenic mutations and more than 90 had an uncertain significance.³⁰ Alterations include nonsense, missense, *splicing*, deletion, insertion, and other types of mutations.⁴

Almost 50 % of Caucasian patients with LOPD have the intronic mutation c.-32-13T>G, which affects *splicing* and has never been observed in IOPD, so its presence in one of the alleles would exclude it.

There is no strict genotype-phenotype correlation, but the presence of nonsense mutations in both gene alleles –which result in a truncated protein– is associated with CIOPD.

Other factors (genetic and environmental) may affect the phenotype, so patients with the same mutations may have clinically different phenotypes. Genetic analysis, if the index case is known, helps to establish an antenatal diagnosis and identify carriers.³¹

There is pseudo AAG deficiency, with a reduced *in vitro* enzyme activity; however, *in vivo* activity is enough to prevent PD development. Diagnosis is based on the presence of c.1726G>A (p.G576S) and c.2065G>A (p.E689K) mutations in the same allele (in *cis*) and in homozygosity.

It is advisable to study the family members of patients with a confirmed diagnosis who are at

TABLE 1. Ancillary tests and diagnostic methods

Ancillary tests	Findings
CPK	Increase to not more than 1500-2000 IU/L. ^{25,5}
GOT, GPT, LDH	Increase. ²⁶
Chest X-ray	Cardiomegaly. ⁷
Electrocardiogram	Short P-R interval, wide QRS complex.
Echocardiogram	Hypertrophic cardiomyopathy with or without outflow tract obstruction. In late stages, dilated cardiomyopathy. ^{5,8}
Electromyography	Infantile-onset form, high-frequency repetitive discharges, myotonic discharges, short, low amplitude polyphasic MUAPs with voluntary contraction. Late-onset form, proximal muscle myopathy without denervation activity or restricted to specific groups, such as paravertebral muscles. ²⁷⁻²⁹
MRI (not routinely indicated)	Greater involvement of axial muscles; universal involvement of lumbar paravertebral muscles and psoas. T1 images are enough for an adequate assessment. ³⁰
Peripheral blood smear (to be assessed)	Vacuolated PAS-positive lymphocytes.

CPK: creatine phosphokinase; PAS: periodic acid Schiff staining; MUAP: motor unit action potential; MRI: magnetic resonance imaging; GOT: glutamic oxalacetic transaminase; GPT: glutamic pyruvic transaminase; LDH: lactate dehydrogenase.

risk, especially their siblings due to the recessive nature and the possibility of PD remaining silent for a long time.³²

Differential diagnoses (Tables 2 and 3)

In CIOPD, the main signs are cardiomegaly and hypotonia. It is necessary to distinguish between cardiomegaly and viral myocarditis, hypertrophic cardiomyopathy, mitochondrial diseases, carnitine transport defects, and fatty acid oxidation.

Severe hypotonia in an infant must be distinguished from infantile-onset spinal muscular atrophy, muscular dystrophies, and congenital myopathies. LOPD must be distinguished from other neuromuscular disorders. Supplementary tests will help with diagnosis.

MANAGEMENT

General measures

Although a specific treatment has been established since 2006, general and palliative measures are still critical:

- Complete immunization schedule, including pneumococcal and influenza vaccines and respiratory syncytial virus prophylaxis. Intensive and early management of respiratory conditions. Suction and phonation should be encouraged. Oral or nasogastric or gastrostomy tube feeding should be maintained, as per the patient's needs.³³
- Hearing equipment should be used in the presence of sensorineural hearing loss, which may occur in IOPD.³⁴ Follow-up with an experienced cardiologist is necessary because commonly used drugs may be contraindicated in certain stages of PD.⁶

TABLE 2. Differential diagnoses in the "classic infantile-onset" form

Common signs and symptoms	Relevant conditions
Hypotonia, progressive proximal muscle weakness, areflexia, respiratory insufficiency	Infantile-onset spinal muscular atrophy type 1 Congenital neuropathy Congenital myopathy (+/- MR)
Hypotonia, macroglossia	Hypothyroidism, trisomy 21
Hypotonia, hepatomegaly	Peroxisomal disorders
Hypotonia, muscle weakness, and high CPK	Muscular dystrophies Beta-oxidation disorders Mitochondrial diseases
Biventricular hypertrophy	Idiopathic hypertrophic cardiomyopathy
Hepatomegaly, cardiomegaly, cardiomyopathy, respiratory involvement, muscle weakness, hearing impairment	Mitochondrial disease, respiratory chain
Cardiomegaly, dyspnea, respiratory insufficiency, feeding difficulties	Congenital heart anomalies Myocarditis
Cardiomyopathy, myopathy, high CPK, hypotonia	Glycogen storage disease type III.a and IV
Cardiomegaly, hypertrophic cardiomyopathy, myopathy, hypotonia	
Vacuolar glycogen storage	Danon disease

MR: myotatic reflexes; CPK: creatine phosphokinase.

TABLE 3. Differential diagnoses in the "non-classical infantile-onset" form as of one year old

Common signs and symptoms	Relevant conditions
High CPK, proximal weakness	Limb-girdle muscular dystrophy
Muscle weakness, respiratory distress	Duchenne and Becker muscular dystrophy
High CPK, exercise intolerance	Glycogen storage disease type V (McArdle disease)
Hypotonia, muscle weakness, high CPK	Glycogen storage disease type VI
Proximal and neck muscle weakness, high CPK	Inflammatory myopathies (polymyositis, dermatomyositis)
Muscle weakness, respiratory involvement, arrhythmias	Mitochondrial disease, respiratory chain
Progressive proximal weakness, respiratory involvement, scoliosis	Motor neuron disease, infantile-onset spinal muscular atrophy type 2-3

CPK: creatine phosphokinase.

- Bending postures should be avoided, vertebral alignment should be maintained, and physical exercise, orthoses or supportive products should be used if necessary.^{35,36}

Specific treatment

The specific treatment available for PD at all ages is enzyme replacement therapy (ERT) with recombinant human acid alpha-glucosidase (rhAAG), alglucosidasealfa (Myozyme®, Genzyme Corporation), approved for the United States by the Food and Drug Administration (FDA) in 2006,^{37,38} based on a study that included a control group with 8 patients for 52 weeks, which has been complemented with the multiple treated cases published in the past 12 years.^{10,16,31,39,40-43}

Comped to the natural course, CIOPD patients receiving early ERT have an improved life expectancy and heart function and a reduction of cardiomegaly.⁴⁴ Improvements in muscle tone and strength depend on treatment timeliness and mutation severity. Patients do not always achieve significant motor independence. Respiratory and swallowing functions and growth stabilize. The quality of life improves but remains affected.⁴⁵

TREATMENT EFFECTIVENESS

Cross-reactive immunologic material status

Before starting ERT, it is necessary to establish whether the patient produces or not cross-reactive immunologic material (CRIM) because this determines treatment effectiveness.

Patients with null mutations, which occur in 25-30 % of CIOPD cases, do not produce AAG at all, so they lack such material (CRIM negative). In these cases, the infused enzyme will be recognized as a foreign protein and produce high neutralizing antibody titers, which will override its effect. In these cases treated with ERT, the initial improvement may be followed by a significant clinical deterioration.^{46,47}

Patients with a certain level of their own AAG protein, although inactive, are CRIM positive; in them, infused rhAAG will not be recognized as a foreign protein and antibody titers will remain low and treatment will be more effective.

CRIM status is established before starting ERT in blood samples kept at -80 °C or in fibroblast cell culture. If determination becomes difficult, it is necessary to study mutations to infer CRIM status.⁴⁸

Immune tolerance induction

In CRIM-negative patients, immune tolerance to ERT may be induced, ideally before starting

treatment at an experienced facility, with drugs such as rituximab and methotrexate and a monthly gamma globulin support. This will suppress immune response.⁴⁹

Enzyme replacement therapy indication

ERT is indicated to every patient with symptomatic IOPD, clinical and enzymatic diagnosis, CRIM test or genetic test.³⁸ ERT dose is 20 mg/kg every two weeks as per preparation and infusion indications of the manufacturing company.²⁹

There is no wide consensus about the fact that a higher or more frequent dosage improves survival or quality of life, but it could lead to greater adverse events.⁵⁰

ERT is not indicated in the presence of other life-threatening diseases or in very severe cases with invasive ventilation due to non-acute respiratory failure.³⁸

It is an expensive treatment and, until national health authorities decide on its use, it is suggested that it should only be indicated in patients with confirmed diagnosis upon consultation with a group of health care providers with experience in PD and its management.

Adverse events of enzyme replacement therapy

As any protein infusion, it may cause allergic reactions due to immunoglobulin G (IgG) antibodies.⁵¹

In general, these are mild or moderate reactions and are controlled by slowing the infusion rate or temporarily interrupting it until manifestations are resolved; also, antihistamines and corticosteroids may be used as premedication. As an isolated event, a severe anaphylactic reaction may occur due to immunoglobulin E (IgE) antibodies, which reinforces the need for infusion in a hospital setting.

The patient's family should be aware of the expected actual benefit and the risk for complications.

New treatments

Other specific treatments^{52,53} are being developed, including gene therapy,⁵⁴ autologous hematopoietic cell transplantation in association with lentivirus,⁵⁵ chaperone use,⁵⁶ second-generation recombinant ERT, and substrate reduction therapy, but their clinical benefits have not been demonstrated yet.^{52,54}

New phenotype in patients with classical infantile-onset Pompe disease receiving enzyme replacement therapy

ERT with AAG resulted in a new phenotype.³⁵ It is not a shift from the classical phenotype to the late-onset phenotype but one with specific clinical characteristics.

The largest study done in this regard⁵⁷ described 11 patients aged 5.4-12 years who were CRIM positive, had symptoms before 6 months old, had enzyme activity < 1 %, did not require ventilatory support and started ERT before 6 months old and survived for more than 5 years. At 5 months of ERT initiation, their cardiomyopathy was resolved. Five of the 11 patients had some type of manageable arrhythmia. No patient required ventilatory support; two of them had obstructive sleep apnea syndrome. Seven of the 11 patients achieved independent gait, while the rest required some sort of support. Most patients showed generalized, residual weakness associated with hypotonia, predominant in the neck muscles, the proximal muscles of the lower limbs (hip extensors, adductors and abductors), the tibialis anterior with foot dorsiflexion difficulty, and the muscles of the face with facial hypomimia, while five of the 11 patients had ptosis. Ten had nasal speech; 5, dysphagia; 7 were exclusively fed by mouth; 9, had conductive or sensorineural hearing loss. Growth was normal, except in one patient, and six had osteopenia, which was severe in two cases. CPK levels did not return to normal until 24 months after starting the ERT.

The cognitive level at school age was normal or mildly reduced in 10 patients with CLOPD who survived with ERT. This had been underestimated before 5 years old in relation to motor involvement.⁵⁸

An eye examination allowed to detect myopia, astigmatism, and ptosis in an early manner so as to prevent amblyopia.⁴⁴

It has also been pointed out that, at the level of the central nervous system (CNS), an initial ventricular dilation improves with ERT; however, in some patients, changes may occur in the periventricular white matter, together with abnormal signals at the basal nuclei and brain aneurysms.⁴⁰

Although ERT has improved the survival (grade 3 evidence) and quality of life of most children, the course of PD is variable due to factors such as age at ERT initiation, level of disease involvement, genotype, CRIM status, a

muscle biopsy with predominance of fibrils and autophagy, and a high level of autoantibodies during treatment.^{41,42}

FOLLOW-UP

Treatment effectiveness should be assessed through a careful, regulated follow-up by a multidisciplinary team coordinated by a health care provider with experience in PD (*Annex: Clinical follow-up record*). Patient improvement or stabilization give the indication to continue with ERT.⁵⁹ ■

Acknowledgments

We would like to thank Hernán Amartino, M.D., Francisco Astorino, M.D., and Soledad Monges, M.D., for their collaboration and suggestions.

REFERENCES

- Hirschhorn R, Reuser AJJ. Glycogen storage disease type II: acid alpha-glucosidase (acid maltase) deficiency. In: Beaudet A, Scriver C, Sly W, Valle D (eds.). *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*. 8thed. New York; McGraw Hill, 2001.p.3389-420.
- Pompe JC. Over idiopatisch ehyertrophie van het hart. *Ned Tijdschr Geneesk.* 1932; 76:304-11.
- Hers HG. Alpha-Glucosidase deficiency in generalized glycogen-storage disease (Pompe's disease). *Biochem J.* 1963; 86(1):11-6.
- Honig J, Martiniuk F, D'Eustachio P, Zamfirescu C, et al. Confirmation of the regional localization of the genes for human acid alpha-glucosidase (GAA) and adenosine deaminase (ADA) by somatic cell hybridization. *Ann Hum Genet.* 1984; 48(1):49-56.
- Martiniuk F, Chen A, Mack A, Arvanitopoulos E, et al. Carrier frequency for glycogen storage disease type II in New York and estimates of affected individuals born with the disease. *Am J Med Genet.* 1998; 79(1):69-72.
- Kishnani P, Steiner R, Bali D, Berger K, et al. Pompe disease diagnosis and management guideline. *Genet Med.* 2006; 8(5):267-88.
- Van den Hout HM, Hop W, Van Diggelen OP, Smeitink JA, et al. The natural course of infantile Pompe's disease: 20 original cases compared with 133 cases from the literature. *Pediatrics.* 2003; 112(2):332-40.
- Van Capelle CI, Van der Meijden JC, Van der Hout JM, Jaeken J, et al. Childhood Pompe disease: clinical spectrum and genotype in 31 patients. *Orphanet J Rare Dis.* 2016; 11(1):65.
- Kishnani PS, Hwu WL, Mandel H, Nicolino M, et al. A retrospective, multinational, multicenter study on the natural history of infantile-onset Pompe disease. *J Pediatr.* 2006; 148(5):671-6.
- Kishnani PS, Beckemeyer AA, Mendelsohn NJ. The new era of Pompe disease: advances in the detection, understanding of the phenotypic spectrum, pathophysiology, and management. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2012; 160C(1):1-7.
- Byrne BJ, Kishnani PS, Case LE, Merlini L, et al. Pompe disease: design, methodology, and early findings from the Pompe Registry. *Mol Genet Metab.* 2011; 103(1):1-11.

12. Laforêt P, Nicoino M, Eymard PB, Puech JP, et al. Juvenile and adult onset acid maltase deficiency in France, genotype phenotype correlation. *Neurology*. 2000; 55(8):1122-8.
13. Engel AG, Gomez MR, Seybold ME, Lambert EH. The spectrum and diagnosis of acid maltase deficiency. *Neurology*. 1973; 23(1):95-106.
14. Jones HN, Muller CW, Lin M, Banugaria SG, et al. Oropharyngeal dysphagia in infants and children with infantile Pompe disease. *Dysphagia*. 2010; 25(4):277-83.
15. Bembi B, Cerini E, Danesino C, Donati MA, et al. Management and treatment of Glycogenosis type II. *Neurology*. 2008; 71(23 Suppl 2):S12-36.
16. Chen LR, Chen CA, Chiu SN, Chien YH, et al. Reversal of cardiac dysfunction after enzyme replacement in patients with infantile-onset Pompe disease. *J Pediatr*. 2009; 155(2):271-5.e2.
17. Hoeksma M, Boon M, Niezen-Koning KE, Van Overbeek-van Gils L, et al. Isolated elevated serum transaminases leading to the diagnosis of asymptomatic Pompe disease. *Eur J Pediatr*. 2007; 166(8):871-4.
18. Gillette PC, Nihill M, Singer DB. Electrophysiological mechanism of the short PR interval in Pompe disease. *Am J Dis Child*. 1974; 128(5):622-6.
19. Barohn RJ, McVey AL, DiMauro S. Adult acid maltase deficiency. *Muscle Nerve*. 1993; 16(6):672-6.
20. Alejaldre A, Díaz-Manera J, Ravaglia S, Tibaldi EC, et al. Trunk muscle involvement in late-onset Pompe disease: study of thirty patients. *Neuromuscul Disord*. 2012; 2(Suppl 2):S148-54.
21. Carlier RY, Laforet P, Wary C, Mompoin D, et al. Whole-body muscle MRI in 20 patients suffering from late onset Pompe disease: Involvement patterns. *Neuromuscul Disord*. 2011; 21(11):791-9.
22. Chamoles N, Niizawa G, Blanco M, Gaggiolo D, et al. Glycogen storage disease type II: enzymatic screening in dried blood spots on filter paper. *Clin Chim Acta*. 2004; 347(1-2):97-102.
23. Lin N, Huang J, Violante S, Orsini JJ, et al. Liquid Chromatography-tandem mass spectrometry assay of leukocyte acid alpha-glucosidase for post newborn screening evaluation of Pompe disease. *Clin Chem*. 2017; 63(4):842-51.
24. Gelb MH, Turecek F, Scott CR, Chamoles NA. Direct multiplex assay of enzymes in dried blood spots by tandem mass spectrometry for the newborn screening of lysosomal storage disorders. *J Inherit Metab Dis*. 2008; 29(2-3):397-404.
25. Winchester B, Bali D, Bodamer O, Caillaud C, et al. Methods for a prompt and reliable laboratory diagnosis of Pompe disease: Report from an international consensus meeting. *Mol Genet Metab*. 2008; 93(3):275-81.
26. Young SP, Corzo D, Kishnani P. Diagnostic value of urinary and plasma tetrasaccharides in infantile and late onset glycogen storage disease type II. *Mol Genet Metab*. 2005; 84(3):241-2.
27. Taratuto AL, Dubrovsky A, Corderi J. G.P. 8.03 Misleading muscle biopsies in late onset Pompe's disease. *Neuromuscul Disord*. 2009; 19(8-9):591-2.
28. Taratuto AL, Dubrovsky, Corderi J. 131. Non-Diagnostic Muscle Biopsies in Late Onset Pompe's Disease. *J Neuropathol Exp Neurol*. 2011; 70(6):533.
29. Tarnopolsky M, Katzberg H, Petrof BJ, Sirrs S, et al. Pompe Disease: Diagnosis and Management. Evidence-Based Guidelines from a Canadian Expert Panel. *Can J Neurol Sci*. 2016; 43(4):472-85.
30. Erasmus MC. Pompe Center. Clinical genetics. Molecular aspects. DNA. Protein. Mutations. [Accessed on: January 7th, 2018]. Available at: https://www.erasmusmc.nl/klinische_genetica/research/lijnen/pompe_center/?lang=en.
31. Kroos M, Hoogveen-Westerveld M, Van der Ploeg A, Reuser AJ. The genotype-phenotype correlation in Pompe disease. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2012; 160C(1):59-68.
32. McIntosh P, Austin S, Sullivan J, Bailey L, et al. Three cases of multi-generational Pompe disease: Are current practices missing diagnostic and treatment opportunities? *Am J Med Genet A*. 2017; 173(10):2628-34.
33. Jones HN, Crisp KD, Moss T, Strollo K, et al. Effects of respiratory muscle training in children with infantile onset Pompe disease an respiratory muscle weakness. *J Pediatr Rehabil Med*. 2014; 7(3):255-65.
34. Van Capelle CI, Goedegebure A, Homans NC, Hoeve HL, et al. Hearing loss in Pompe disease revisited: results from a study of 24 children. *J Inherit Metab Dis*. 2010; 33(5):597-602.
35. Case LE, Beckemeyer AA, Kishnani PS. Infantile Pompe disease on ERT: update on clinical presentation, musculoskeletal management, and exercise consideration. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2012; 160C:69-79.
36. Roberts M, Kishnani PS, Van deer Ploeg AT, Müller-Felber W, et al. The prevalence and impact of scoliosis in Pompe disease: lessons learned from Pompe Registry. *Mol Genet Metab*. 2011; 104(4):574-82.
37. Kishnani PS, Nicolino M, Voit T, Rogers R, et al. Chinese hamster ovary cell-derived recombinant human acid alpha-glucosidase in infantile-onset Pompe disease. *J Pediatr*. 2006; 149(1):8997.
38. Kishnani PS, Corzo D, Nicolino M, Byrne B, et al. Recombinant human acid [alpha]-glucosidase: major clinical benefits in infantile-onset Pompe disease. *Neurology*. 2007; 68(2):99-109.
39. Amartino H, Cavagnani B. Terapia de remplazo enzimático en la forma infantil de la enfermedad de Pompe; experiencia de un caso con 7 años de seguimiento en Argentina. *Arch Argent Pediatr*. 2012; 110(4):323-7.
40. McIntosh PT, Hobson-Webb LD, Kazi ZB, Prater SN, et al. Neuroimaging findings in infantile Pompe patients treated with enzyme replacement therapy. *Mol Genet Metab*. 2018; 123(2):85-91.
41. Nicolino M, Byrne B, Wraith JE, Leslie N, et al. Clinical outcome after long-term treatment with alglucosidase alpha in infants and children with advanced Pompe disease. *Genet Med*. 2009; 11(3):210-9.
42. Hahn A, Praetorius S, Karabul N, Dießel J, et al. Outcome of patients with classical infantile Pompe disease receiving enzyme replacement therapy in Germany. *JIMD Rep*. 2015; 20:65-75.
43. Ansong AK, Li JS, Nozik-Grayck E, Ing R, et al. Electrocardiographic response to enzyme replacement therapy for Pompe disease. *Genet Med*. 2006; 8(5):297-301.
44. Yang CF, Yang CC, Liao HC, Huang LY, et al. Very Early Treatment for Infantile-Onset Pompe Disease Contributes to Better Outcomes. *J Pediatr*. 2016; 169:174-80.e1.
45. Prakalapakorn SG, Proia AD, Yanovitch TL, DeArme S, et al. Ocular And Histologic Findings In: A Series Of Children With Infantile Pompe Disease Treated With Enzyme Replacement Therapy. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus*. 2014; 51(6):355-62.
46. Kishnani PS, Goldenberg PC, DeArme SL, Heller J, et al. Cross-reactive immunologic material status affects treatment outcomes in Pompe disease infants. *Mol Genet Metab*. 2010; 99(1):26-33.
47. Berrier KL, Kazi ZB, Prater SN, Bali DS, et al. CRIM-negative infantile Pompe disease: characterization of immune responses in patients treated with ERT monotherapy. *Genet Med*. 2015; 17(11):9128.
48. Bali DS, Goldstein JL, Banugaria S, Dai J, et al. Predicting cross-reactive immunological material (CRIM) status in Pompe disease using GAA mutations: lessons learned

- from 10 years of clinical laboratory testing experience. *Am J Med Genet C Semin Genet.* 2012; 160C(1):40-9.
49. Mendelsohn NJ, Messinger YH, Rosenberg AS, Kishnani PS. Elimination of antibodies to recombinant enzyme in Pompe's disease. *N Engl J Med.* 2009; 360(2):194-5.
 50. Van Gelder CM, Poelman E, Plug I, Hoogeveen-Westerveld M, et al. Effects of a higher dose of alglucosidasealfa on ventilator-free survival and motor outcome in classic infantile Pompe disease: an open-label single-center study. *J Inherit Metab Dis.* 2016; 39(3):383-90.
 51. ElGharbawy AH, Mackey J, DeArmev S, Westby G, et al. An individually, modified approach to desensitize infants and young children with Pompe disease, and significant reactions to alglucosidasealfa infusions. *Mol Genet Metab.* 2011; 104(1-2):11822.
 52. Richard E, Douillard-Guilloux G, Caillaud C. New insights into therapeutic options for Pompe disease. *IUBMB Life.* 2011; 63(11):979-86.
 53. Lukas J, Pockrandt AM, Seemann S, Sharif M, et al. Enzyme enhancers for the treatment of Fabry and Pompe disease. *Mol Ther.* 2015; 23(3):456-64.
 54. Liang Q, Stok M, Van Helsdingen Y, Van der Velden G, et al. Lentiviral Stem Cell Gene Therapy for Pompe Disease. *J Neuromuscul Dis.* 2015; 2(s1)S64.
 55. Wagemaker G. Lentiviral Hematopoietic Stem Cell Gene Therapy in Inherited Metabolic Disorders. *Hum Gene Ther.* 2014; 25(10):862-5.
 56. Porto C, Ferrara MC, Meli M, Acampora E, et al. Pharmacological enhancement of α -glucosidase by the allosteric chaperone N-acetylcysteine. *Mol Ther.* 2012; 20(12):2201-11.
 57. Prater S, Banugaria S, DeArmev S, Botha EG, et al. The emerging phenotype of long-term survivors with infantile Pompe disease. *Genet Med.* 2012; 14(9):800-10.
 58. Ebbink BJ, Aarsen FK, Van Gelder CM, Van den Hout JM, et al. Cognitive outcome of patients with classic infantile Pompe disease receiving enzyme therapy. *Neurology.* 2012; 78(19):1512-8.
 59. Pascual-Pascual SI, Nascimento A, Fernández-Llamazares C, Medrono-López C, et al. Guía Clínica de la enfermedad de Pompe Infantil. *Rev Neurol.* 2016; 63(6):269-79.

ANNEX.

Clinical follow-up record. Modified from reference⁵⁹

Clinical follow-up record

Control

Months old	0	1	2	3	4	5	6	9	12	18	24	> 24
Weight, height, HC, growth rate	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	e/6
Feeding reminder	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	months
Laboratory: clinical-nutritional, CPK, GOT, GPT, GGT, tetrasaccharides, antibodies	x			x				x	x	x	x	
Intake observation	consistent with visit											
Video fluoroscopic swallowing exam	as per clinical assessment											
Gastrointestinal series	if gastroesophageal reflux is suspected											
Echocardiogram	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	e/6
Electrocardiogram	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	months
Holter ECG	x							x		x	x	
RR	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	
Chest X-ray (due to atelectasis or other concurrent condition) as per clinical assessment	x											
Pulse oximetry in recumbent position and sitting down + capnography	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	
Blood gases	x			x			x	x	x	x	x	
Crying VC	x			x			x	x	x	x	x	x
Polysomnography	x			x					x		x	
Sputum test (as needed)												
Neurological/musculoskeletal exam	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Neurodevelopment	x			x			x					x
Hearing assessment	x								x			x
Eye examination	x								x			x

HC: head circumference; CPK: creatine phosphokinase; GOT: glutamic oxalacetic transaminase; GPT: glutamic pyruvic transaminase; GGT: gamma-glutamyltransferase; RR: respiratory rate; VC: vital capacity.

Glomerulonefritis rápidamente progresiva de etiología posinfecciosa. Caso pediátrico

Postinfectious rapidly progressive glomerulonephritis in a pediatric patient

Dra. Itziar Serrano Viñuales^a, Dr. Ignacio Ruiz del Olmo Izuzquiza^b, Dra. Yolanda Romero Salas^b, Dra. Alicia Montaner Ramón^a y Dra. M. Luisa Justa Roldán^b

RESUMEN

La glomerulonefritis rápidamente progresiva de etiología posinfecciosa es rara en la infancia, con una prevalencia estimada del 1-3 %. La mayoría debuta como insuficiencia renal aguda y su tratamiento se basa en el uso de corticoides y ciclofosfamida. Si se realiza diagnóstico precoz, el 70% presenta una recuperación temprana de la función renal. En los últimos años, se han descrito "glomerulopatías por C3", que presentan características que se superponen. Son útiles, en el diagnóstico diferencial, la inmunofluorescencia y la determinación del factor nefrítico. Se presenta un varón de 4 años que acude por fiebre y cuadro respiratorio. Se observa microhematuria, proteinuria, descenso de filtrado glomerular y descenso de C3, y se sospecha glomerulonefritis aguda. Se realiza una biopsia, cuya microscopía óptica muestra la presencia de semilunas epiteliales, y la electrónica, depósitos subepiteliales en forma de joroba, por lo que se diagnostica glomerulonefritis rápidamente progresiva de etiología posinfecciosa.

Palabras clave: glomerulonefritis rápidamente progresiva, posinfecciosa, corticoides, inmunosupresores, pediatría.

ABSTRACT

Postinfectious glomerulonephritis is rarely presented as rapidly progressive glomerulonephritis in children; the prevalence is approximately 1-3 %. Most children have acute onset of renal failure; initial treatment involves corticosteroids and immunosuppressive therapy. Early diagnosis improves prognosis. In recent years, an entity known as "C3 glomerulopathies" has been described, presenting characteristics that overlap. In the differential diagnosis, the immunofluorescence and the determination of the nephritic factor are useful. We report a 4-year-old boy with fever, respiratory symptoms and hyporexia. Microhematuria, proteinuria, decline in glomerular filtration and depressed C3 were found. Acute glomerulonephritis was suspected.

Renal biopsy showed crescent formation, immunofluorescence staining for C3 and subepithelial humps. Therefore, postinfectious glomerulonephritis with crescent formations was diagnosed.

Key words: rapidly progressive glomerulonephritis, postinfectious, corticoids, immunosuppressive agents, pediatrics.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2019.e363>

Cómo citar: Serrano Viñuales I, Ruiz del Olmo Izuzquiza I, Romero Salas Y, Montaner Ramón A, Justa Roldán ML. Glomerulonefritis rápidamente progresiva de etiología posinfecciosa. Caso pediátrico. Arch Argent Pediatr 2019;117(4):e363-e367.

INTRODUCCIÓN

La glomerulonefritis rápidamente progresiva (GNRP) es un síndrome clínico secundario a una grave agresión glomerular, caracterizado por un deterioro agudo del filtrado glomerular (FG) con la presencia de nefritis aguda y, con frecuencia, proteinuria. Constituye la forma más grave de evolución de cualquier glomerulopatía. Es infrecuente en la edad pediátrica, y varía su prevalencia en función de las series (el 1-3 %).¹ Su diagnóstico se realiza por biopsia; es patognomónico el hallazgo histopatológico de semilunas (proliferación extracapilar secundaria a la ruptura de la membrana basal glomerular –MBG– con paso de fibrina y monocitos al espacio de Bowman). Se clasifica en tres tipos, en función de la inmunofluorescencia:²

- *Tipo I:* Depósitos lineales de anticuerpos anti-MBG.
- *Tipo II:* Depósitos de inmunocomplejos. Presentan varias etiologías: infecciones, enfermedades sistémicas, asociada a glomerulonefritis primarias e idiopática.
- *Tipo III o pauciinmune:* No existe depósito. Se presenta en casos con anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos (*antineutrophil cytoplasmic antibodies; ANCA*, por sus siglas en inglés) o idiopática (infrecuente, < 5 %).

La tipo II es la más habitual. La etiología posinfecciosa es la causa más frecuente de GNRP en la edad pediátrica; constituye el 1-3 % de las

a. Servicio de Pediatría, Hospital Universitario Miguel Servet (Zaragoza). España.

b. Unidad de Nefrología Pediátrica, Servicio de Pediatría, Hospital Universitario Miguel Servet (Zaragoza). España.

Correspondencia:

Dra. Itziar Serrano Viñuales: iserranov@salud.aragon.es

Financiamiento: Ninguno.

Conflicto de intereses: Ninguno que declarar.

Recibido: 23-1-2018

Aceptado: 14-1-2019

GNRP. En cuanto a las pruebas complementarias, se realizará el estudio inmunológico (C3, C4, inmunoglobulinas totales, ANA, ANCA, anti-MBG), el estudio de inmunocomplejos circulantes (C3NeF) y estudios microbiológicos (hemocultivo, antiestreptolisina O –ASLO–, cultivo faríngeo para *S. pyogenes*).

El tratamiento se basa en el soporte de la insuficiencia renal aguda y en el tratamiento con corticoides e inmunosupresores. Se divide en dos fases:^{3,4}

- Fase de inducción: corticoides + ciclofosfamida.
- Fase de mantenimiento: indicada en GNRP asociadas a ANCA y tipo II.

Duración: Al menos, 18 meses. Fármacos más usados: azatioprina, micofenolato, ciclosporina y metotrexato.

Su pronóstico se basa en el número y el tamaño de las semilunas observadas y la gravedad de la insuficiencia renal al momento del diagnóstico.

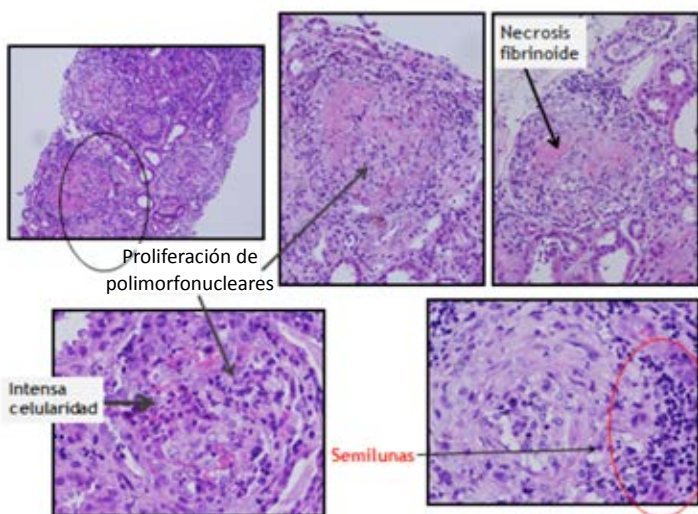
El retraso en el diagnóstico y en el inicio del tratamiento implica una mala evolución con falla renal avanzada y mala respuesta al tratamiento.⁴

CASO CLÍNICO

Varón de 4 años sin antecedentes de interés que había presentado fiebre en la última semana, en el contexto de un cuadro respiratorio y decaimiento. Al momento de la exploración física, se destacaba la presencia de mucosas secas y subcrepitanes en la base derecha del pulmón ante la auscultación con radiografía de tórax sugestiva de neumonía basal derecha,

presión arterial normal, sin edemas ni otras alteraciones. Ante la sospecha de neumonía y deshidratación, se decidió la hospitalización para fluidoterapia y antibioterapia intravenosa. Al ingresar, se destacaba la elevación de creatinina de 1,56 mg/dl (0,3-0,7 mg/dl) y urea de 128 mg/dl (5-18 mg/dl). En el sedimento de orina, presentaba microhematuria y proteinuria (cociente albúmina/creatinina: 5; normalidad: < 0,2); en el conteo de Addis, se observaban cilindros (granulosos, eritrocitarios y algunos céreos), así como unos hematíes totales (2560/mm³), de los que un 40 % eran anormales. A las 24 horas, mantenía el filtrado glomerular estimado (FGE) de 28,9 ml/min/1,73 m² (media ± desvío estándar –DE–: 114,1 ± 18,6 ml/min/1,73 m²). Se constató el descenso de C3 (16 mg/dl; 79-152 mg/dl) con C4 normal (19 mg/dl; 16-38 mg/dl). Con estos datos, se sospechó glomerulonefritis aguda y se realizó el manejo conservador con restricción hidrosalina. Posteriormente, presentó empeoramiento clínico con elevación de tensión arterial (TA > p90), oliguria y edemas, a la vez que, en la analítica, se destacaron creatinina de 3,22 mg/dl, fósforo de 9,2 mg/dl y potasio de 6 mEq/l, por lo que, a la espera del estudio de autoinmunidad y C3 nefrítico (C3Nef), se decidió iniciar el tratamiento con pulsos endovenosos de metilprednisolona y se realizó una biopsia renal. Se plantearon los siguientes diagnósticos diferenciales: glomerulonefritis pauciinmune, glomerulopatía C3, nefropatía lúpica y glomerulonefritis posinfecciosa.

FIGURA 1. Imagen de microscopía óptica que muestra semilunas con presencia de intensa celularidad y necrosis fibrinoide



La microscopía óptica mostró gran afectación glomerular con proliferación endocapilar con neutrófilos y necrosis fibrinoide, y proliferación extracapilar con semilunas epiteliales, compatible con GNRP (*Figura 1*). La inmunofluorescencia se informó, inicialmente, como negativa, lo cual haría pensar en GNRP tipo III. Ante la afectación clínica y la escasa respuesta a los pulsos, se inició ciclofosfamida intravenosa. Dada la no correlación clínico-analítica con la anatomía patológica, se decidió revisar de nuevo la inmunofluorescencia que, en esta ocasión, mostró positividad a C3 y fibrina, dudoso C1q e inmunoglobulina A (IgA). La autoinmunidad y C3Nef fueron negativos. En este momento, se recibió el resultado de la microscopía electrónica y se observaron depósitos electrón-densos subepiteliales en forma de joroba (*Figura 2*), lo que apoyó el diagnóstico de glomerulonefritis aguda posinfecciosa. Tras el inicio del tratamiento, el paciente presentó una mejoría clínico-analítica progresiva, y se dio de alta 36 días después con prednisona oral, ciclos de ciclofosfamida endovenosa y enalapril. A los dos meses, presentó TA normal, filtrado estimado de 80 ml/min/1,73 m², creatinina de 0,53 mg/dl y un cociente albúmina/creatinina en orina de 3,5. El C3 se normalizó a las dos semanas y la microhematuria desapareció a los 24 meses del inicio del cuadro. Tras finalizar la ciclofosfamida, recibió un tratamiento de mantenimiento con micofenolato, concluido a los 24 meses del inicio del cuadro. En la actualidad, permanece estable

clínicamente; en la analítica, mantiene cifras normales de complemento y persiste mínima proteinuria (cociente proteínas/creatinina en orina de 0,1) y microalbuminuria (cociente microalbúmina/creatinina de 76,47 mg/g de Cr), y continúa recibiendo el tratamiento con enalapril (véase la *Tabla 1* con evolución analítica).

DISCUSIÓN

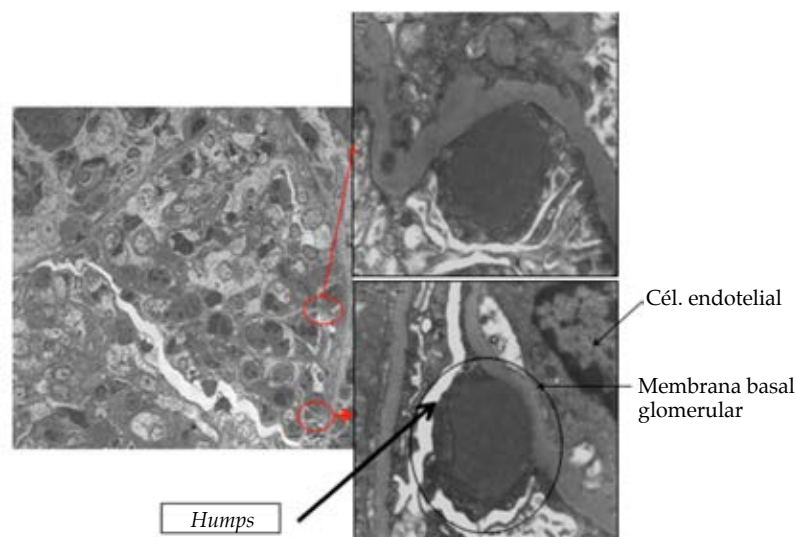
La GNRP se presenta con una desestructuración glomerular. En nuestro paciente, se observó la formación de semilunas.

Suele debutar como un síndrome nefrítico agudo con deterioro del FG. Nuestro caso presentaba una insuficiencia renal aguda con repercusión metabólica, tal como describió Vijayakumar.²

Las pruebas complementarias deben orientarse en función de la clínica. En nuestro caso, se observó un descenso aislado de C3. Esto implicaba una activación de la vía alterna del complemento. El descenso acompañante de C4 obligaba a descartar otras patologías, como nefropatía lúpica o glomerulonefritis membranoproliferativa. Nangaku reflejó la vía de activación.¹⁰

En nuestro caso, tras el primer resultado de la inmunofluorescencia, se orientó hacia una GNRP tipo III. La no correlación clínico-analítica con el resultado hizo replantearse el diagnóstico entre las glomerulopatías con descenso de C3 y revisar de nuevo la inmunofluorescencia.

FIGURA 2. Imagen de microscopía electrónica que muestra la presencia de depósitos subepiteliales en forma de joroba ("humps") característicos de las glomerulonefritis posinfecciosas



La revisión de la inmunofluorescencia muestra depósitos de C3. Coincidiendo con este resultado, se informó de los hallazgos obtenidos en la microscopía electrónica, en la que se observaron depósitos subepiteliales en forma de joroba, dato a favor del diagnóstico de glomerulonefritis posinfecciosa. Este diagnóstico final coincidió con el planteamiento diagnóstico inicial, pues, en primer lugar, era la etiología más frecuente en la edad pediátrica y nuestro paciente, tanto clínica como analíticamente, presentaba hallazgos compatibles.

Es importante diferenciarla de la recién revisada entidad "glomerulopatías por C3",⁷ ya que ciertas características se superponen, se produce una activación de la vía alterna del complemento y, anatomopatológicamente, se define por una inmunofluorescencia con depósito exclusivo de C3. En el tratamiento, se beneficiarían del uso de plasmátesis o eculizumab. Nuestro caso no cumplió las características exclusivas de la inmunofluorescencia ni las alteraciones analíticas ni la evolución características, que incluían la negatividad del C3NeF. Al-Ghaithi reflejó las principales diferencias en las glomerulopatías posinfecciosas; su diferenciación, en ocasiones, es dificultosa.⁸

En cuanto a la glomerulonefritis aguda posinfecciosa, suele darse en pacientes de 4-14 años con una proporción varón-mujer de 2:1. Existen formas estreptocócicas y no estreptocócicas. En las primeras, suele haber un período de latencia, mientras que, en las segundas, la nefropatía es simultánea a la infección. En nuestro caso, no hubo período de latencia, pues los síntomas respiratorios coincidieron con la alteración renal.

En cuanto a la patogenia, se produce una respuesta inmunológica con activación de la inmunidad humoral y celular con formación de inmunocomplejos *in situ* y activación posterior del complemento, que genera inflamación y daño glomerular.⁹

Aunque el debut más frecuente es el síndrome nefrítico agudo, en ocasiones, aparece como una forma rápidamente progresiva (el 0,5 %).

En cuanto al tratamiento, el uso de corticoides e inmunosupresores quedará restringido a las formas rápidamente progresivas, el síndrome nefrítico, la hipocomplementemia e insuficiencia renal persistente.⁶ Antes, se realizará la biopsia renal. Nuestro paciente presentaba rápido deterioro de la función renal, por lo que se realizó la biopsia y se inició la pauta corticoidea, y recibió el diagnóstico de GNRP en los siguientes días.

Es rara su recurrencia y su pronóstico es excelente, a excepción de los casos con proteinuria que persiste tras la fase aguda y las formas rápidamente progresivas. Jellouli³ ha realizado una revisión en la que muestra que, si el diagnóstico es precoz, el 70 % presenta recuperación temprana de la función renal. Nuestro paciente presentaba gran desestructuración glomerular; sin embargo, tras el tratamiento, tuvo una mejoría clínico-analítica con una evolución favorable. Al momento del alta, estaba clínicamente asintomático, había mejorado su función renal, con normalización de C3, y persistía la microhematuria y proteinuria con disminución progresiva.

Para concluir, cabe destacar que las glomerulonefritis agudas posinfecciosas, rara vez, debutan como formas rápidamente progresivas, por lo que es vital su diagnóstico precoz. Dada la gravedad del cuadro, es preciso diagnosticarlas lo

TABLA 1. Evolución analítica del paciente

	Ingreso	6 días de ingreso	12 días de ingreso	22 días de ingreso	Alta 36 días después	Actualidad 30 meses después
Creatinina (mg/dl)	1,56	3,22	5,03	1,66	0,79	0,39
Fósforo (mg/dl)	6,9	9,2	6,5	5,7	5	4,7
Potasio (mEq/l)	6	5,8	5,6	5	4,5	4,3
FGE (ml/min/1,73 m ²)	28,9	13,2	8,5	28,11	53,84	120
Hemoglobina (g/dl)	11,1	7,6 no cél. atípica	6,8	8,3	9,4	12,2
C3/C4 (mg/dl)	16/19		22/19	41,6/19	100/21,7	12,1/20
Hematuria	microhematuria	microhematuria	microhematuria	microhematuria	microhematuria	no
Proteínas en orina/ creatinina en orina	5	4,5	8	10	3,5	0,1

FGE: Filtrado glomerular estimado.

C3/C4: Complemento 3/ Complemento 4.

antes posible. Se debe realizar la biopsia renal en casos de evolución tórpida. Asimismo, hay que destacar que es importante considerar la clínica en la interpretación anatomopatológica. ■

Agradecimientos

Colaboración del Servicio de Anatomía Patológica del Hospital Miguel Servet, Dr. Jorge Alfaro Torres, en el estudio de la biopsia renal.

REFERENCIAS

1. Yin XL, Zou MS, Zhang Y, Wang J, et al. Twenty-three-year review of disease patterns from renal biopsies: an experience from a pediatric renal center. *J Nephrol*. 2013; 26(4):699-707.
2. Vijayakumar M. Acute and crescentic glomerulonephritis. *Indian J Pediatr*. 2002; 69(12):1071-5.
3. Jellouli M, Maghraoui S, Abidi K, Hammi Y, et al. Profil évolutif de la glomérulonéphrite rapidement progressive post-infectieuse de l'infant. *Nephrol Ther*. 2015; 11(6):487-91.
4. Kanai H, Sawanobori E, Koizumi K, Ohashi R, et al. Pediatric case of crescentic post-streptococcal glomerulonephritis with myeloperoxidase anti-neutrophil cytoplasmic antibody. *Clin Nephrol*. 2015; 83(4):243-8.
5. Uchida T, Oda T, Watanabe A, Izumi T, et al. Clinical and histologic resolution of poststreptococcal glomerulonephritis with large subendothelial deposits and kidney failure. *Am J Kidney Dis*. 2011; 58(1):113-7.
6. Stratta P, Musetti C, Barreca A, Mazzucco G. New trends of an old disease: the acute post infectious glomerulonephritis at the beginning of the new millennium. *J Nephrol*. 2014; 27(3):229-39.
7. Riedl M, Thorner P, Licht C. C3 Glomerulopathy. *Pediatr Nephrol*. 2017; 32(1):43-57.
8. Al-Ghaithi B, Chanchlani R, Riedl M, Thorner P, et al. C3 Glomerulopathy and post-infectious glomerulonephritis define a disease spectrum. *Pediatr Nephrol*. 2016; 31(11):2079-86.
9. Eison TM, Ault BH, Jones DP, Chesney RW, et al. Post-streptococcal acute glomerulonephritis in children: clinical features and pathogenesis. *Pediatr Nephrol*. 2011; 26(2):165-80.
10. Nangaku M. Complement regulatory proteins in glomerular diseases. *Kidney Int*. 1998; 54(5):1419-28.

Escorpionismo en pacientes pediátricos internados en terapia intensiva. Serie de casos

Escorpionism in pediatric intensive care patients. Case series

Dr. Gonzalo Rostagno^a, Dr. Germán Bonetto^a y Dra. Silvia Saenz^a

RESUMEN

El escorpionismo constituye un problema de salud pública con una incidencia en aumento en Argentina. El veneno contiene varias neurotoxinas capaces de generar una "tormenta autonómica" responsable de las manifestaciones clínicas. Los sistemas cardiovascular y respiratorio son los más afectados y su grado de compromiso determinará la morbimortalidad. Un 10 % de los casos en niños evolucionan a su forma grave. En esta serie retrospectiva, se describe la epidemiología y evolución de 17 pacientes ingresados a la Unidad de Terapia Intensiva Pediátrica entre enero de 2010 y enero de 2014. Si bien no hubo mortalidad, sí una alta morbilidad: 12 pacientes presentaron edema agudo de pulmón que requirió ventilación mecánica; 11 pacientes desarrollaron shock cardiogénico hipotensivo; 7, bajo gasto cardíaco grave y, en 6, se utilizó levosimendán por el carácter refractario de su bajo gasto.

Palabras clave: picaduras de escorpión, shock, cuidados críticos, pediatría.

ABSTRACT

Scorpionism is a public health problem with an increasing incidence in Argentina. The poison contains several neurotoxins capable of generating an "autonomic storm" responsible for the clinical manifestations. The cardiovascular and respiratory systems are the most affected ones and their degree of commitment will determine morbidity and mortality. A 10 % of cases in children evolve to their severe form. In this retrospective series, we describe the epidemiology and evolution of 17 patients admitted to the Pediatric Intensive Care Unit from January 2010 to January 2014. Although there was no mortality, there was a high morbidity: 12 patients had acute lung edema requiring mechanical ventilation, 11 patients developed hypotensive cardiogenic shock, 7 were under severe low cardiac output and in 6 levosimendan was used due to the low refractory output.

Key words: scorpion stings, shock, critical care, pediatrics.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2019.e368>

Cómo citar: Rostagno G, Bonetto G, Saenz S. Escorpionismo en pacientes pediátricos internados en terapia intensiva. Serie de casos. *Arch Argent Pediatr* 2019;117(4):e368-e372.

a. Servicio de Terapia Intensiva del Hospital de Niños de la Santísima Trinidad de Córdoba.

Correspondencia:

Dr. Gonzalo Rostagno: g_rostagno@hotmail.com

Financiamiento: Ninguno.

Conflicto de intereses: Ninguno que declarar.

Recibido: 6-3-2018

Aceptado: 21-2-2019

INTRODUCCIÓN

El escorpionismo es el cuadro clínico generado por la inoculación del veneno de escorpión. Anualmente, más de un millón de casos son reportados en el mundo.^{1,2} Aunque su mortalidad es baja, existe una alta morbilidad y riesgo de muerte entre los niños.² En Argentina, constituye un problema de salud pública,²⁻⁴ con una incidencia en aumento que coincide con una ampliación de su hábitat, probablemente, motivada por el cambio climático.⁴

En Argentina, se han encontrado dos familias: *Bothriurida*, no peligrosa, y *Buthidae*, que puede ser peligrosa.^{5,6} La familia *Buthidae* es la más importante, y se destaca, en nuestro país, el género *Tityus* con la especie *trivittatus*.⁴ Se han adaptado perfectamente al entorno urbano, donde encuentran insectos para su alimentación, además de sitios húmedos y oscuros que conforman sus refugios, y atacan al sentirse amenazados.^{4,6} En Argentina, se encuentran en la región centro y norte con una extensión hacia la zona sur del país.^{4,5} Es una enfermedad frecuente con un aumento progresivo. Córdoba y Santiago del Estero constituyen las áreas hiperendémicas al acumular el 85,6 %, según la última serie nacional.⁷

En el veneno, se han identificado varias neurotoxinas, que, uniéndose a canales de sodio de las terminales nerviosas periféricas del sistema nervioso autónomo, generan una liberación masiva de acetilcolina y catecolaminas (adrenalina y noradrenalina). Consecuencia de esta "tormenta autonómica" y, en algunos casos, de la acción directa del veneno, se genera el compromiso orgánico.^{2,4,6,8}

La mayoría de las picaduras producen solo síntomas locales; un 10 % progresa a un cuadro sistémico.² Los sistemas cardiovascular y respiratorio son los más afectados y su grado de compromiso determinará la morbimortalidad. El edema agudo de pulmón (EAP) (cardiogénico y no cardiogénico por efecto de la toxina), junto con el bajo gasto cardíaco (por excitotoxicidad catecolaminérgica), son las complicaciones más frecuentes.^{2,7-10}

La bibliografía es escasa en lo referente a estos pacientes que requieren cuidados intensivos.

OBJETIVO

Describir características epidemiológicas, clínicas, tratamiento, complicaciones y evolución de 17 pacientes ingresados a la Unidad de Terapia Intensiva Pediátrica (UTIP) del Hospital de Niños de la Santísima Trinidad de Córdoba con diagnóstico de escorpionismo.

MATERIAL Y MÉTODO

Estudio retrospectivo, descriptivo, que analizó las historias clínicas de pacientes ingresados a la UTIP del Hospital de Niños de la Santísima Trinidad de Córdoba con diagnóstico de escorpionismo desde el 1° de enero de 2010 al 1° de enero de 2014.

En nuestro Hospital, se utiliza la guía del Ministerio de Salud de la Nación para la clasificación y el tratamiento con antiveneno.⁵ Los cuadros leves (síntomas locales) son observados en el Departamento de Emergencias; los moderados (síntomas sistémicos leves) son tratados con 2-4 ampollas e internados en la Unidad de Cuidados Intermedios (UCI), y los graves (síntomas sistémicos con falla de órganos), con 4-6 ampollas e internados en la UTIP. El suero antiveneno aplicado fue el producido por el Instituto Nacional de Producción de Biológicos (I. N. P. B.)-Administración Nacional de Laboratorios e Institutos de Salud (A.N.L.I.S.) "Dr. Carlos G. Malbrán", ampollas que contenían fracción F(ab')₂ de inmunoglobulinas equinas anti-toxina *T. trivittatus*, con 66 DL50. En la UTIP, los pacientes son estabilizados mediante el sostén de sus funciones vitales alteradas. Se utiliza la asistencia ventilatoria mecánica (AVM) no invasiva o invasiva dependiendo del sensorio y del grado de dificultad respiratoria. El soporte hemodinámico juega un rol central; se inicia, precozmente, milrinona y, ante la hipotensión, dopamina. Al progresar el bajo gasto, se utiliza adrenalina, y ante el carácter refractario, levosimendán. Tanto el inicio como la escalada de inotrópicos es rápida y agresiva, ya que el daño miocárdico progresa velozmente. Las arritmias son muy riesgosas; se utiliza amiodarona ante el primer registro, en infusión continua sin dosis de carga. Como guía al tratamiento, se adiciona al examen físico y a los biomarcadores habituales el ecocardiograma. Para disminuir el tono adrenérgico y como sedoanalgesia, se utiliza dexmedetomidina en altas dosis más fentanilo.

El manejo del medio interno, el balance hídrico negativo y el soporte del resto de los sistemas no difieren de otros pacientes críticos.

Se registraron:

- Datos epidemiológicos, índice pediátrico de mortalidad II (*Pediatric Index of Mortality II*, PIM II), demora y motivo de la consulta, identificación del escorpión, circunstancia y zona de la picadura, momento y motivo de ingreso a la UTIP, número de ampollas de antiveneno utilizadas y tiempo hasta la aplicación desde la picadura.
- Evolución en la UTIP: requerimiento, tipo y días de AVM, presencia de EAP y de síndrome de dificultad respiratoria aguda pediátrico (*pediatric acute respiratory distress syndrome*; PARDS, por sus siglas en inglés) según los criterios de la Conferencia en Consenso sobre Lesión Pulmonar Pediátrica,¹¹ presencia de *shock* cardiogénico según la definición de la Conferencia en Consenso de Sepsis Pediátrica,¹² hipotensión arterial (tensión arterial sistólica menor del percentil 3 para la edad), bajo gasto cardíaco grave (adrenalina mayor de 0,2 mcg/kg/min), utilización de levosimendán (inodilatador: sensibilizador de la troponina C al calcio, vasodilatador coronario y sistémico, no aumenta el consumo miocárdico de oxígeno, no cronotrópico), electrocardiograma al ingresar, desarrollo de arritmias, ecocardiogramas al ingresar, a las 24 h, previos al alta y posteriores a la infusión de levosimendán, presencia de lesión renal según criterios de *pediatric risk, injury, failure, loss, end stage renal disease* (P-RIFLE),¹³ disfunción hepática¹² y máximo valor del puntaje de la escala pediátrica logística de disfunción orgánica (*pediatric logistic organ dysfunction*, PELOD) durante la internación.
- Laboratorio: leucocitosis, hipokalemia, hiponatremia, hiperglucemia > 180 mg/dl, creatina-fosfoquinasa miocárdica (CPK-mb) al ingresar y a las 24 h, mayor valor de amilasa, valor de ácido láctico al ingresar, a las 24 y 48 h.
- Días de estadía en la UTIP y mortalidad.

Este trabajo fue revisado y avalado por el Comité de Ética Institucional. La identidad de los pacientes y sus datos fueron confidenciales.

CASOS CLÍNICOS

Ingresaron 17 pacientes; todas las historias fueron incluidas y se concentró el 70 % entre noviembre y marzo. Edad, peso y PIM II se

resumen en la *Tabla 1*. 16 ingresaron en las primeras 24 horas desde la admisión. Las características clínicas generales y el motivo de ingreso se muestran en la *Tabla 2*. El EAP se presentó en 12 pacientes (el 71 %); todos requirieron AVM, no invasiva en el 50 % inicialmente, que fracasó en 5 de los 6 pacientes y solo en 3 como destete. La AVM invasiva se utilizó en 11 de los 12 pacientes ventilados. Ninguno desarrolló dificultad respiratoria. El promedio de días de ventilación fue de 3. Desarrollaron shock cardiogénico 11 de 17 pacientes, todos hipotensivos. 7 pacientes desarrollaron bajo gasto cardíaco grave, y se utilizó levosimendán en 6. Al ingresar, 12 pacientes tuvieron electrocardiograma alterado con desarrollo de arritmias graves. El ecocardiograma fue patológico en 5 niños (deterioro global de la función contráctil en 4 y uno con patrón hiperdinámico), que disminuyó a 4 pacientes a las 24 h y ninguno estaba afectado al momento del alta. Solo 2 pacientes desarrollaron lesión renal y ninguno requirió diálisis. El puntaje de la PELOD máximo tuvo un promedio de 4,85 (desvío estándar -DE- 5,71; min.: 0; máx.: 18; mediana: 2; Q1 1,00; Q3 11,00). En la *Tabla 3*, se muestran las alteraciones bioquímicas. No hubo casos fatales. La estadía en la UTIP tuvo una media de 5 días (min.: 1; máx.: 11; mediana: 4; Q1 2,00; Q3 8,00).

TABLA 1. Variables al momento del ingreso de pacientes con escorpionismo grave a Terapia Intensiva Pediátrica

Variable	Media	DE	Rango	
Edad (meses)	39,24	30,59	3,00	108,00
Peso (kg)	14,35	5,66	4,00	25,00
PIM II	23,99	14,38	9,70	52,00

DE: desvío estándar; PIM II: índice pediátrico de mortalidad II.

TABLA 2. Características generales y clínicas de los pacientes en Terapia Intensiva Pediátrica con diagnóstico de escorpionismo grave. Total de casos: 17

Variable	Número de pacientes
Sexo	
Femenino	9
Masculino	8
Procedencia	
Capital	8
Urbanizada	9
Rural	0
Demora en la consulta	
Mayor de 6 horas	1
Menor de 3 horas	16
Identificación del escorpión	
Sí	14
Motivo de consulta	
Picadura	14
Dificultad respiratoria	0
Otra	3
Circunstancia	
Al aire libre	7
Al calzarse	2
Durmiendo	2
Zona afectada	
Miembro superior	8
Miembro inferior	6
Tronco	3
Motivo de ingreso a Terapia	
Falla hemodinámica	7
Compromiso del SNC	5
Falla respiratoria	3
Otras causas	2
Número de ampollas de antiveneno utilizadas por paciente	
2 ampollas	2
4 ampollas	9
6 ampollas	6
Tiempo hasta la colocación de antiveneno desde la picadura	
Antes de las 3 h	13
Entre 3 y 6 h	3
Después de las 6 h	1

SNC: sistema nervioso central.

TABLA 3. Alteraciones bioquímicas en escorpionismo grave. Total de casos: 17

Variable	Media	Rango		Valor de referencia	Pacientes con resultado patológico
Leucocitosis al ingresar	22 350/mm ³	18 600/mm ³	29 500/mm ³	> 15 000/mm ³	17
Hiper glucemia al ingresar	280 mg/dl	210 mg/dl	380 mg/dl	> 180 mg/dl	17
Hipokalemia al ingresar	3 mEq/l	2,5 mEq/l	3,9 mEq/l	< 3,5 meq/l	16
Hiponatremia al ingresar	132 mEq/l	129 mEq/l	140 mEq/l	< 135 meq/l	10
Amilasemia (mayor valor durante la internación)	313 U/l	34 U/l	1600 U/l	< 120 U/l	12
CPK-mb al ingresar	86,2 UI/l	18 UI/l	388 UI/l	< 25 UI/l	15
CPK-mb a las 24 h	57,3 UI/l	12 UI/l	143 UI/l	< 25UI/l	15
Ácido láctico al ingresar	20,27 mg/dl	4,7 mg/dl	50 mg/dl	< 20 mg/dl	5
Ácido láctico a las 24 h	14,38 mg/dl	9 mg/dl	21 mg/dl	< 20mg/dl	2
Ácido láctico a las 48 h	9,00 mg/dl	5 mg/dl	11 md/dl	< 20 mg/dl	0

GB: glóbulos blancos; CPK-mb: creatina-fosfoquinasa miocárdica.

DISCUSIÓN

En esta serie, la primera realizada en nuestro país sobre una población de Terapia Intensiva, se observó que requirieron cuidados intensivos pacientes en edad preescolar, lo que reafirmó que los niños pequeños eran más susceptibles a las formas graves.^{2,8} El PIM II promedio elevado reflejó la gravedad inicial.

El EAP fue la complicación más frecuente (el 71 %), superior a la cifra publicada en las dos series pediátricas más grandes, el 46,6 % para Bosnak et al.,¹⁰ y el 62 % para Mohamad et al.,⁹ todos requirieron ventilación mecánica. El porcentaje de ventilados fue muy superior al publicado;^{9,10} la sectorización de los cuidados en nuestro Hospital podría explicarlo, con una proporción de pacientes que eran ingresados a Cuidados Intermedios.

El *shock* cardiogénico e hipotensión arterial fue la segunda complicación en frecuencia, un tanto menor que la publicada.⁸⁻¹⁰ Como la causa principal de este es la llamada "tormenta autonómica", se prefiere, inicialmente, no utilizar adrenalina como inotrópico, salvo que la gravedad así lo requiera. En esta serie, se utilizó en altas dosis en casi la mitad y levosimendán en un poco más del tercio de los pacientes. Tanto milrinona como levosimendán carecen de evidencia, aunque con ventajas teóricas únicas en estos pacientes. Las arritmias son muy frecuentes, a diferencia de lo encontrado por otros autores,⁸⁻¹⁰ pero en concordancia con diversas revisiones^{2,4,7} y el estudio de Gordillo y col., realizado en nuestro Hospital.⁶ El tratamiento se basa en estabilizar el medio interno, disminuir los adrenérgicos y amiodarona. Esta droga tiene ventajas para modular la respuesta adrenérgica, y existen protocolos que la postulan al inicio para disminuir la excitotoxicidad adrenérgica miocárdica.¹⁴ El ecocardiograma mostró un patrón de deterioro global de la función contráctil en concordancia con lo publicado.¹⁵ En varias series y revisiones, se menciona el aumento de la CPK-mb,^{3,4,6,8,9} pero, en ninguna, se establece relación con las complicaciones o evolución.

La mortalidad relatada es bastante dispar, debido a las diferentes especies de escorpión y a la rapidez en el inicio del tratamiento, con tasas globales menores del 1 %; en los niños, es de entre el 3 % y el 22 %.^{1,8,9,10} En nuestro país, la última serie publicada por De Roodt y col., en 2003, en un período de 6 años, reportó 3 muertes sobre 511 casos. En nuestra serie, fue nula, probablemente, debido al pequeño tamaño muestral.

La principal limitación de este estudio fue su carácter retrospectivo, ya que fue dificultosa la recogida de datos, principalmente, en valores precisos de mediciones ecocardiográficas y la no uniformidad en el seguimiento con biomarcadores (troponina, péptido natriurético de tipo B –*pro b-type natriuretic peptide*; ProBNP, por sus siglas en inglés–, saturación venosa central, etc.). El número de casos pudo significar un problema para detectar la mortalidad, y la falta de criterios estrictos de ingreso a la UTIP, subestimar, en cierto modo, la gravedad de estos pacientes.

CONCLUSIONES

En nuestra serie, el escorpionismo grave fue una patología que afectó, principalmente, a los niños en edad preescolar, que ingresaron a la UTIP en las primeras 24 h, debido al deterioro hemodinámico y a alteraciones del sistema nervioso central. El EAP fue la principal complicación; fueron muy frecuentes el *shock* cardiogénico, la hipotensión arterial y las arritmias. Presentaron una alta tasa de ventilación mecánica invasiva y requerimiento de soporte hemodinámico. ■

Agradecimientos

A la Dra. Belén Guzmán por su ayuda en la recolección de datos y a la Dra. Alejandra Saravia en la confección de este manuscrito.

REFERENCIAS

1. Chippaux JP, Goyffon M. Epidemiology of scorpionism: a global appraisal. *Acta Trop*. 2008; 107(2):71-9.
2. Ibister GK, Bawaskar HS. Scorpion Envenomation. *N Engl J Med*. 2014; 371(5):457-63.
3. Salomón O, De Roodt A. Escorpiones: denuncia espontánea en dos centros de referencia en la ciudad de Buenos Aires, 1997-2000. *Medicina (B Aires)*. 2001; 61(4):391-6.
4. Parma JA, Palladino CM. Envenenamiento por escorpión en Argentina. *Arch Argent Pediatr*. 2010; 108(2):161-70.
5. Haas A, García S, Costa de Oliveira V, De Roodt A, et al. Guía de prevención, diagnóstico, tratamiento y vigilancia epidemiológica del envenenamiento por escorpiones. Buenos Aires: Ministerio de Salud de la Nación, Programa Nacional de Prevención y Control de las Intoxicaciones; 2011.
6. Gordillo ME, Bugliolo AG, Delloni A. Escorpionismo en Pediatría. *Arch Argent Pediatr*. 2000; 98(5):296-303.
7. De Roodt A, García S, Salomón O, Segre L, et al. Epidemiological and clinical aspects of scorpionism by *Tityus trivittatus* in Argentina. *Toxicon*. 2003; 41(8):971-7.
8. Otero R, Navío E, Céspedes FA, Núñez Mj, et al. Scorpion envenoming in two regions of Colombia: clinical, epidemiological and therapeutic aspects. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 2004; 98(12):742-50.
9. Mohamad I, Elsayh K, Mohamad H, Saad K, et al. Clinical characteristics and outcome of children stung by scorpion. *Eur J Pediatr*. 2014; 173(6):815-8.
10. Bosnak M, Levent Yilmaz H, Ece A, Yildizdas D, et al. Severe scorpion envenomation in children: Management

- in pediatric intensive care unit. *Hum Exp Toxicol.* 2009; 28(11):721-8.
11. Pediatric Acute Lung Injury Consensus Conference Group. Pediatric Acute Respiratory Distress Syndrome: Consensus Recommendations from the Pediatric Acute Lung Injury Consensus Conference. *Pediatr Crit Care Med.* 2015; 16(5):428-39.
 12. 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.
 13. Akcan-Arikan A, Zappitelli M, Loftis LL, Washburn K, et al. Modified RIFLE criteria in critically ill children with acute kidney injury. *Kidney Int.* 2007; 71(10):1028-35.
 14. Santiago JJ, Dávila CA, Davila DF, Donis JH, et al. Antiadrenergic rescue therapy with amiodarone in children with severe left ventricular dysfunction secondary to scorpion envenomation. *Arq Bras Cardiol.* 2010; 94(1):18-24.
 15. Abroug F, Ayari M, Novira S, Gamra H, et al. Assessment of left ventricular function in severe scorpion envenomation: Combined hemodynamic and Echo-Doppler study. *Intensive Care Med.* 1995; 21(8):629-35.

Meningitis recurrente por *Streptococcus pneumoniae* en una niña con un implante coclear y traumatismo craneoencefálico a pesar de haber recibido la vacuna neumocócica conjugada de 13 serotipos

Recurrent meningitis by Streptococcus pneumoniae in a girl with cochlear implant and head trauma despite 13-valent conjugated pneumococcal vaccine

Dra. Melike Emiroglu^a, Dra. Gulsum Alkan^a, Dr. Bahadır Feyzioğlu^b, Biol. Ahmet E. Aycan^c y Dr. Mehmet Ceyhan^c

RESUMEN

La meningitis bacteriana recurrente es un fenómeno muy poco frecuente en los niños. Las fracturas de la base del cráneo y los implantes cocleares son factores predisponentes importantes, y el agente aislado con mayor frecuencia es el *Streptococcus pneumoniae*. La implementación de la vacuna neumocócica conjugada de 13 serotipos (VNC13) redujo la incidencia de enfermedades neumocócicas invasivas. La incidencia de enfermedades neumocócicas intercurrentes en pacientes vacunados suele estar relacionada con afecciones predisponentes preexistentes. En este artículo, presentamos un caso de meningitis neumocócica recurrente en una paciente con un implante coclear que sufrió un traumatismo craneoencefálico luego de haber recibido la vacunación completa con la VNC13. La paciente tuvo tres episodios de meningitis en el transcurso de un año. Se detectó la presencia de *S. pneumoniae* en el cultivo de líquido cefalorraquídeo (LCR) en el primer y tercer episodios, y mediante la prueba de reacción en cadena de la polimerasa (PCR, por su sigla en inglés) en el segundo episodio. Se realizó una intervención neuroquirúrgica luego del tercer episodio de meningitis, y la paciente no tuvo problemas de recurrencias durante los siguientes dos años. Hasta donde sabemos, en la bibliografía no se han descrito casos de meningitis de serotipo 1 por *S. pneumoniae* luego de la inmunización completa con PCV13. **Palabras clave:** *Streptococcus pneumoniae*, meningitis recurrente, traumatismo craneoencefálico, vacunación, niño, niña.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2019.e373>

Texto completo en inglés:

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2019.eng.e373>

- Facultad de Medicina de Selçuk Üniversitesi, Departamento de Infectología Pediátrica, Konya, Turquía.
- Facultad de Medicina de Necmettin Erbakan Üniversitesi, Departamento de Microbiología Médica, Konya, Turquía.
- Departamento de Infectología Pediátrica de Hacettepe Üniversitesi, Ankara, Turquía.

Correspondencia:

Dra. Gulsum Alkan: galkan-85@hotmail.com

Financiamiento: Ninguno

Conflicto de intereses: Ninguno que declarar.

Recibido: 9-3-2018

Aceptado: 21-1-2019

Cómo citar: Emiroğlu M, Alkan G, Feyzioğlu B, Aycan AE, Ceyhan M. Meningitis recurrente por *Streptococcus pneumoniae* en una niña con un implante coclear y traumatismo craneoencefálico a pesar de haber recibido la vacuna neumocócica conjugada de 13 serotipos. *Arch Argent Pediatr* 2019;117(4):e373-e376.

INTRODUCCIÓN

En el neumococo *Streptococcus pneumoniae* (*S. pneumoniae*) se han descrito más de 91 serotipos basados en la estructura de las cápsulas polisacáridas. Aproximadamente 13 serotipos son responsables de más del 75 % de las enfermedades neumocócicas invasivas (ENI), tales como la meningitis, la sepsis, la neumonía y la bacteriemia en niños.¹ Los distintos serotipos muestran diferencias en la expresión clínica de la enfermedad. Se desconoce si la gravedad de la enfermedad es el resultado del tipo de cápsula o de otros factores de virulencia.² *S. pneumoniae* es el agente de meningitis bacteriana más frecuente en pacientes con pérdida de líquido cefalorraquídeo (LCR) e implantes cocleares.³ Las vacunas neumocócicas conjugadas son muy eficaces para prevenir enfermedades graves, incluida la meningitis, las hospitalizaciones e incluso la muerte. La vacuna neumocócica conjugada de 7 serotipos (VNC7), que incluye los serotipos 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F y 23F, se introdujo en el calendario nacional de vacunación de Turquía en 2009. En 2011, se la reemplazó por la VNC13, que incluye también los serotipos 1, 3, 5, 6A, 7F y 19A. En un estudio multicéntrico realizado en Turquía (2010), las tasas de cobertura de la VNC7, VNC10 y VNC13 para la meningitis bacteriana fueron del 48,1 %, 85,2 % y 92,3 %, respectivamente, en todos los grupos etarios.⁴ A pesar de la eficacia de la vacuna, se observó fallo vacunal (FV) en niños con enfermedades predisponentes preexistentes. Aquí se presenta un caso de meningitis neumocócica recurrente causada por

el serotipo 1 en una niña con implantes cocleares y traumatismo craneoencefálico, quien había recibido la vacunación completa.

A propósito de un caso

Una niña de 4,5 años tuvo fiebre, cefalea y somnolencia. Cuando tenía 18 meses, a la niña se le colocó un implante coclear con posicionador, ya que tenía malformaciones en el oído interno derecho. Sufrió un traumatismo craneoencefálico sin otorrea ni rinorrea. En la imagen de la tomografía cerebral, se observó una fractura lineal en el hueso occipital derecho. Seis meses después del traumatismo, la paciente tuvo el primer episodio de meningitis (a los 4 años de edad) debido a *S. pneumoniae* sensible a la penicilina, el cual fue detectado en un cultivo de LCR. Si bien ya se le había administrado la vacuna VNC13 a los 2, 4, 6 y 12 meses de edad, recibió una dosis de PPV23 tras el primer episodio de meningitis neumocócica.

Durante el examen físico de ingreso, los signos de irritación meníngea y el papiledema eran positivos, en tanto que los demás signos eran normales. En el segundo día de hospitalización, se realizó una punción lumbar. En los análisis de líquido cefalorraquídeo (LCR), se observó un valor de 100 células/mm³ con neutrofilia; las concentraciones de proteínas y glucosa eran de 21 mg/dl y 53 mg/dl, respectivamente. Los datos

primarios de laboratorio fueron los siguientes: recuento de leucocitos 32 600/mm³, neutrófilos 93 %; hemoglobina 11 g/dl; plaquetas 411 000/mm³; velocidad de sedimentación globular (VSG) 36 mm/h y proteína C-reactiva (PCR) 95 mg/l. Si bien el cultivo de LCR dio negativo, la PCR de LCR fue positiva para *S. pneumoniae*. La paciente recibió ceftriaxona y vancomicina durante 14 días. La cisternografía por tomografía computada luego del tratamiento fue normal.

Seis meses después (a los 5 años de edad), la paciente volvió a ser hospitalizada con fiebre, cefalea y vómitos. El examen físico era normal, pero presentaba rigidez en el cuello e irritabilidad. El recuento del LCR era de 1000 neutrófilos/mm³, y las concentraciones de proteínas y glucosa eran de 219 mg/dl y 12 mg/dl, respectivamente. Los resultados del hemograma fueron los siguientes: leucocitos 32 000/mm³ con 85 % de neutrófilos, VSG 36 mm/h y PCR 94 mg/l. Inicialmente, la paciente recibió vancomicina y ceftriaxona. En el cultivo de LCR, se observó una proliferación de *S. pneumoniae* sensible a la penicilina. Se administró ceftriaxona durante 14 días.

El tratamiento de los 3 episodios de meningitis fue satisfactorio, sin complicaciones. Los estudios de LCR de control fueron normales tras dos semanas de tratamiento. Las cepas aisladas del primer y tercer episodios de meningitis de la paciente se identificaron como serotipo 1 mediante la reacción de Quellung con antisueros específicos para el serotipo (Statens Serum Institut, Copenhague, Dinamarca).

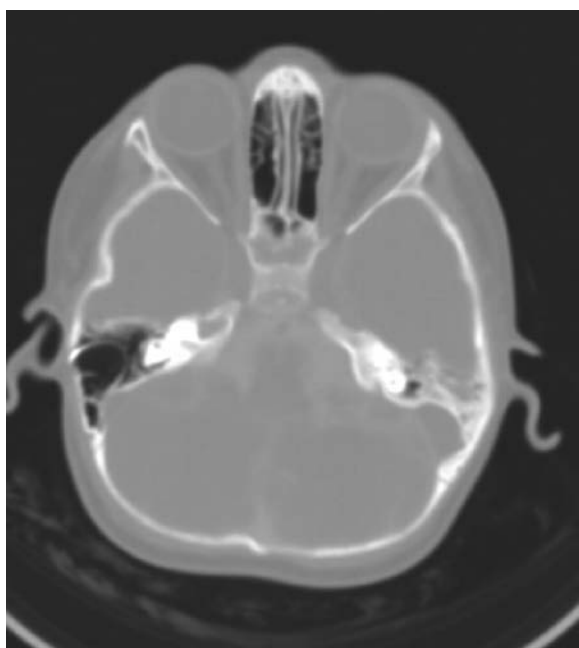
Las pruebas de detección inmunológica (recuento de glóbulos, recuento de linfocitos en sangre periférica, concentración de inmunoglobulina total en suero, análisis de dihidrorodamina, sistema del complemento) fueron normales; el análisis ELISA para la detección del virus de inmunodeficiencia humana fue negativo. El valor de IgG antineumocócica total fue de 2,8 mcg/ml.

En la ecografía abdominal, se confirmó la presencia del bazo. Se volvió a realizar una cisternografía por RM, y se confirmó la pérdida de LCR que se originaba en la región petro-occipital y se dirigía hacia el oído medio (Figura 1). Una vez que se completó la antibioticoterapia, se llevó a cabo la reparación quirúrgica. Durante los dos años siguientes, la paciente no tuvo recurrencias.

DISCUSIÓN

La meningitis bacteriana recurrente (MBR) se define como la presencia de dos o más

FIGURA 1. Pérdida de LCR que se origina en la región petro-occipital hacia el oído medio



episodios de meningitis piógena separados por un período de convalecencia y la resolución completa de todos los signos. Si bien la presencia de una conexión fistulosa entre la flora nasofaríngea y el espacio del LCR tras un traumatismo craneoencefálico representa un riesgo significativo para la meningitis recurrente, las anomalías anatómicas, en especial en el oído interno, los implantes cocleares y los trastornos de inmunodeficiencia son otros factores predisponentes importantes.⁵ *S. pneumoniae* es el agente causante más frecuente en la meningitis bacteriana recurrente luego de un traumatismo craneoencefálico, seguido de *H. influenzae* y *N. meningitidis*.⁶

Los distintos serotipos de *S. pneumoniae* muestran diferencias en la expresión clínica de la enfermedad. En concreto, se considera que el serotipo 1 es altamente invasivo y provoca más casos de neumonía bacteriémica que de meningitis.⁷ Existen conexiones claras entre algunos serotipos de neumococos y compromisos orgánicos, tales como la relación entre los serotipos 1, 3, 14, 15, 19A, 33 y la neumonía necrosante y el empiema. No obstante, en ningún estudio se encontró una relación entre un serotipo en particular y la meningitis por pérdida de LCR o una anomalía en el oído interno.⁸

Las VNC son sumamente eficaces para la prevención de ENI causadas por los serotipos incluidos en las vacunas. El FV es infrecuente, independientemente de la vacuna o del calendario de vacunación. Von Mollendorf y cols., informaron que la enfermedad causada por el serotipo 1 prácticamente desapareció en la población pediátrica luego del lanzamiento de la VNC13.⁷

Enfermedad intercurrente tras la vacunación se define como la presencia de meningitis neumocócica con serotipos de la VNC en un niño que haya recibido una o más dosis de VNC, y la FV se define como un subgrupo de casos con enfermedad recurrente que se presenta en niños que hayan terminado la serie de VNC.⁹ De 2003 a 2013, Godot y cols., realizaron un estudio sobre la meningitis neumocócica recurrente tras el lanzamiento de las VNC en Francia. Los casos de meningitis intercurrente tras la vacunación fueron del 3,2 % (era de la VNC7: 24 de 943; era de la VNC13: 15 de 290) y la FV fue del 0,6 % (era de la VNC7: 6 de 943; era de la VNC13: 2 de 290).⁹ Los casos de enfermedad intercurrente tras la vacunación pueden ser el resultado de la patogenia de la infección o la capacidad de

respuesta del sistema inmunitario a la vacuna. Las vacunas conjugadas son muy eficaces para las enfermedades graves, como la bacteriemia y las infecciones locales. No fue posible lograr la protección total de las ratas con la vacunación contra la meningitis al inocular las bacterias directamente en el oído interno.¹⁰⁻¹¹

Hay una variación significativa en la respuesta inmunitaria serotipo específica a la VNC. En el estudio de Barrow y colaboradores, se midieron los anticuerpos serotipo específicos en 107 niños que habían recibido la VNC7. Ocho niños no pudieron producir una respuesta contra el serotipo infectante (4, 6B [n = 4], 14, 18C [n = 2]) a pesar de haber recibido al menos 3 dosis de la vacuna.¹² Es posible que este fenómeno sea el resultado de grandes cargas de polisacáridos neumocócicos que reducen la población de células B de memoria y provocan una parálisis inmunológica, o una base genética posible que genera una falta de respuesta a serotipos neumocócicos individuales.¹³

Además, en los pacientes con MBR se considera que la comorbilidad es elevada en los casos de FV, pero los datos son limitados. Godot y colaboradores informaron que solo 10 de 47 pacientes con MBR y enfermedad intercurrente tras la vacunación tenían fisuras de las meninges (2 congénita y 2 tras un traumatismo), implante coclear (n = 1), inmunodeficiencias (n = 5). De estos 10 pacientes, la causa más frecuente fue el serotipo 19F (n = 6), incluso luego del lanzamiento de VNC13. En el estudio también se identificaron los siguientes serotipos: 6B (n = 2), 4 (n = 1), 23F (n = 1).⁹ Li y colaboradores informaron un caso de meningitis neumocócica recurrente de serotipo 23F en un niño con pérdida de LCR luego de haber recibido la vacunación completa de VNC13.¹⁴

Se pueden utilizar diferentes técnicas para detectar o localizar fístulas de LCR. La cisternografía tiene una sensibilidad del 92 % y una especificidad del 100 %. Las principales desventajas de la tomografía computada son su resolución espacial deficiente si se la compara con las tomografías computadas de alta resolución y la ausencia de detalles óseos.

La RM detecta de manera precisa las pérdidas de LCR y las complicaciones asociadas, tales como el encelofacele y el meningocele. Puede que esta sea la causa de demora en el diagnóstico en nuestra paciente.¹⁵

Asumimos que nuestra paciente tuvo un FV, ya que sufrió meningitis recurrente por serotipo 1

a pesar de haber recibido la vacunación completa de VNC13 y VPN que cubre el serotipo 1. La infección se diseminó desde el oído medio hacia el área subaracnoidea. Lamentablemente, no se pudo determinar la concentración de anticuerpos serotipo específicos ni obtener un cultivo del oído medio.

Al momento de evaluar a un niño con meningitis recurrente, se deben examinar los factores predisponentes para detectar pérdidas de LCR, inmunodeficiencia o dispositivos internos, independientemente del estado de inmunización del paciente. ■

REFERENCIAS

1. Cohen R, Biscardi S, Levy C. The multifaceted impact of pneumococcal conjugate vaccine implementation in children in France between 2001 to 2014. *Hum Vaccin Immunother.* 2016; 12(2):277-84.
2. Lynch JP 3rd, Zhanell GG. Streptococcus pneumoniae: Epidemiology, Risk Factors, and Strategies for Prevention. *Semin Respir Crit Care Med.* 2009; 30(2):189-209.
3. Santos SF, Rodrigues F, Dias A, Costa JA, et al. Meningite bacteriana pós-traumática em idade pediátrica: análise de onze anos. *Acta Med Port.* 2011; 24(3):391-8.
4. Ceyhan M, Yildirim I, Sheppard CL, George RC. Pneumococcal serotypes causing pediatric meningitis in Turkey: application of a new technology in the investigation of cases negative by conventional culture. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2010; 29(3):289-93.
5. Ghosh A, Sharma S, Halder PP, Bhattacharya A, Mukherjee S. Diagnostic Dilemma in a 15-Year-Old Boy with Recurrent Pneumococcal Meningitis. *J Clin Diagn Res.* 2017; 11(5):SD03-4.
6. Tebruegge M, Curtis N. Epidemiology, etiology, pathogenesis, and diagnosis of recurrent bacterial meningitis. *Clin Microbiol Rev.* 2008; 21(3):519-37.
7. von Mollendorf C, Cohen C, Tempia S, Meiring S, et al. Epidemiology of serotype 1 invasive pneumococcal disease, South Africa, 2003–2013. *Emerg Infect Dis.* 2016; 22(2):261-70.
8. Bender JM, Ampofo K, Korgenski K, Daly J, et al. Pneumococcal necrotizing pneumonia in Utah: does serotype matter? *Clin Infect Dis.* 2008; 46(9):1346-52.
9. Godot C, Levy C, Varon E, Picard C, et al. Pneumococcal meningitis vaccine breakthroughs and failures after routine 7-valent and 13-valent pneumococcal conjugate vaccination in children in France. *Pediatr Infect Dis J.* 2015; 34(10):e260-3.
10. O'Mahony LN, Klein EJ, Walker W. A fully immunized child with a cochlear implant and streptococcus pneumoniae meningitis 3 years after implantation. *Pediatr Emerg Care.* 2011; 27(3):200-2.
11. Sjöström K, Spindler C, Ortqvist A, Kalin M, et al. Clonal and capsular types decide whether pneumococci will act as a primary or opportunistic pathogen. *Clin Infect Dis.* 2006; 42(4):451-9.
12. Borrow R, Stanford E, Waight P, Helbert M, et al. Serotype-specific immune unresponsiveness to pneumococcal conjugate vaccine following invasive pneumococcal disease. *Infect Immun.* 2008; 76(11):5305-9.
13. Stanford E, Ladhani S, Slack M, Scott D, et al. Pneumococcal serotype-specific unresponsiveness in vaccinated child with cochlear implant. *Emerg Infect Dis.* 2012; 18(6):1024-6.
14. Li YC, Chen CY, Wu KH, Kuo HT, Wu HP. Recurrent Streptococcus Pneumoniae 23 F meningitis due to cerebrospinal fluid leakage from the ear canal: a case report. *BMC Pediatr.* 2015; 15:195.
15. Vemuri NV, Karanam LSP, Manchikanti V, Dandamudi S, et al. Imaging review of cerebrospinal fluid leaks. *Indian J Radiol Imaging.* 2017; 27(4):441-6.

Recurrent meningitis by *Streptococcus pneumoniae* in a girl with cochlear implant and head trauma despite 13-valent conjugated pneumococcal vaccine

Melike Emiroglu M. D.^a, Gulsum Alkan M.D.^a, Bahadır Feyzioglu M.D.^b, Ahmet E. Aycan Biol.^c and Mehmet Ceyhan M.D.^c

ABSTRACT

Recurrent bacterial meningitis is a very rare phenomenon in children. Skull base fractures and cochlear implant are the important predisposing factors and, *Streptococcus pneumoniae* is the most frequently isolated agent. Implementation of 13-valent conjugated pneumococcal vaccine (PCV13) has reduced the occurrence of invasive pneumococcal diseases. Vaccination breakthrough is typically related to underlying predisposing conditions. Herein, we reported recurrent pneumococcal meningitis in a patient with a cochlear implant who experienced a head trauma after being fully vaccinated with PCV13. The patient experienced three meningitis episodes within one year. *S.pneumoniae* was determined on CSF culture in the first and third episodes and detected by PCR at the second episode. Neurosurgical intervention was performed after the third meningitis episode, and the patient had no recurrence problems for the following two years. To our knowledge, breakthrough *S.pneumoniae* serotype 1 meningitis after full PCV13 immunization has not been reported elsewhere in the literature.

Key words: *Streptococcus pneumoniae*, recurrent meningitis, craniocerebral trauma, vaccination, child.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2019.eng.e373>

To cite: Emiroglu M, Alkan G, Feyzioglu B, Aycan AE, Ceyhan M. Recurrent meningitis by *Streptococcus pneumoniae* in a girl with cochlear implant and head trauma despite 13-valent conjugated pneumococcal vaccine. *Arch Argent Pediatr* 2019;117(4):e373-e376.

INTRODUCTION

Streptococcus pneumoniae (*S. pneumoniae*) is characterized over 91 serotypes according to its polysaccharide capsules. Approximately 13 serotypes are responsible for more than 75 % of invasive pneumococcal diseases (IPD), such as meningitis, sepsis, pneumonia, and bacteremia in children.¹ Different serotypes exhibit different clinical expression of the disease. It is unknown whether disease severity is the result of capsule type or other virulence factors.² *S. pneumoniae* is the most common bacterial meningitis agent in cases with cerebrospinal fluid (CSF) leakage and cochlear implants.³ Conjugated pneumococcal vaccines are very effective at preventing severe diseases, including meningitis, hospitalization and even death. PCV7, which includes the 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F and 23F serotypes, was introduced into the Turkish national immunization program in 2009. In 2011 was replaced with PCV13, which also includes the 1, 3, 5, 6A, 7F and 19A serotypes. In a multicenter study from Turkey (2010), the PCV7, PCV10, and PCV13 coverage rates for bacterial meningitis were 48.1 %, 85.2 %, and 92.3 %, respectively, in all age groups.⁴ Despite the effectiveness of vaccine, vaccination failure (VF) has been observed in children with underlying predisposing conditions. We reported recurrent pneumococcal meningitis caused by serotype 1 in a fully vaccinated child with cochlear implants after a head trauma.

CASE REPORT

A 4,5 year-old girl presented with fever, headache and somnolence. When she was 18 months of age, she underwent right cochlear implantation with positioner for inner ear malformations. She suffered skull trauma without any otorrhea or rhinorrhoea. Image of brain tomography showed a linear fracture in right occipital bone. Sixth months after the trauma, she experienced her first meningitis episode (age of 4 years) due to *S. pneumoniae* penicillin-susceptible, which was detected by CSF culture.

- a Selcuk University Faculty of Medicine, Department of Pediatric Infectious Diseases, Konya, Turkey.
- b Necmettin Erbakan University Faculty of Medicine, Department of Medical Microbiology, Konya, Turkey.
- c Hacettepe University Pediatric Infectious Diseases Department, Ankara, Turkey.

E-mail address:

Gulsum Alkan, M.D.: galkan-85@hotmail.com

Funding: None.

Conflict of interest: None.

Received: 3-9-2018

Accepted: 1-21-2019

Although she had been vaccinated with PCV13 at 2, 4, 6, and 12 months of age and, she received one dose of PPV23 after first pneumococcal meningitis episode.

At admission physical examination, meningeal irritation signs and papilledema were positive, while otherwise normal. Lumbar puncture was performed on day two. Cerebrospinal fluid (CSF) analysis revealed 100 cells/mm³ with neutrophilia; protein and glucose contents were 21 mg/dL and 53 mg/dL, respectively. Her primary laboratory data were: white blood cell counts 32,600/mm³, neutrophils 93 %; hemoglobin 11 g/dL; platelets 411,000/mm³; erythrocyte sedimentation rate (ESR), 36 mm/h and C-reactive protein (CRP) 95 mg/L. While CSF culture was negative, CSF PCR was positive for *S. pneumoniae*. The patient was treated with ceftriaxon and vancomycin for 14 days. Her posttreatment magnetic resonance cisternography was normal.

Six months later (age of 5 years), the patient was admitted again with fever, headache, and vomiting. Her physical examination was normal, except neck stiffness and irritability. The CSF cell count was 1000 neutrophils/mm³, and the protein and glucose contents were 219 mg/dL and 12 mg/dL, respectively. Blood examination showed: WBC 32,000/mm³ with 85 % neutrophils,

ESR 36 mm/hr and CRP 94 mg/L. Initially vancomycin and ceftriaxon were given. Her CSF culture showed growth of penicillin-susceptible *S. pneumoniae*. Ceftriaxone treatment was administered for 14 days.

The 3 episodes of meningitis were treated successfully without complications. Control CSF examinations were normal after two weeks of treatment. Isolates from the patient's first and third meningitis episodes were identified as serotype 1 based on the Quellung reaction using serotype-specific antisera (Statens Serum Institute, Copenhagen, Denmark).

Immunologic screening tests (blood cell counts, peripheral blood lymphocyte subsets, serum total immunoglobulin levels, dihydrorhodamine test, complement system) were all in normal limits; ELISA for human immunodeficiency virus was negative. Total anti-pneumococcal IgG was detected as 2.8 microg/mL.

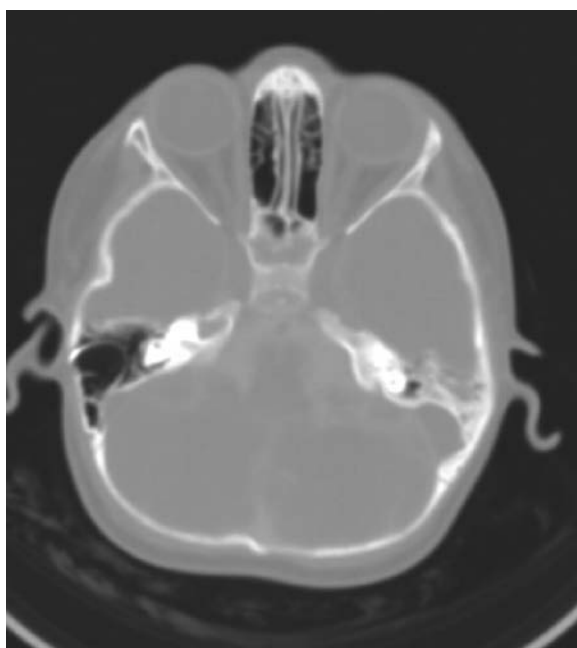
Abdomen ultrasound confirmed the presence of a spleen. Computed tomography (CT) cisternography was performed again, and CSF leakage originating from the right petro-occipital region into the middle ear was confirmed (Figure 1). After antibiotic treatment was completed, surgical repairment was done. The patient had no recurrences for the following two years.

DISCUSSION

Recurrent bacterial meningitis (RBM) is defined as two or more episodes of pyogenic meningitis separated by a period of convalescence and the complete resolution of all signs. Although the fistulous connection between nasopharyngeal flora and the CSF space after head trauma poses a significant risk for recurrent meningitis, anatomical defects, especially in the inner ear, cochlear implant and immunodeficiency disorders are other prominent predisposing factors.⁵ *S. pneumoniae* is the most common causative agent in recurrent bacterial meningitis after head trauma, followed by *H. influenzae* and *N. meningitidis*.⁶

Different serotypes of *S. pneumoniae* exhibit different clinical expression of the disease. Specifically, serotype 1 is considered highly invasive and causes more bacteremic pneumonia than meningitis.⁷ Clear relationships between some pneumococcus serotypes and organ involvements exist, such as the relationship between serotype 1, 3, 14, 15, 19A, 33 and necrotizing pneumonia and empyema. However, no study has found a relationship between a

FIGURE 1. Cerebrospinal fluid leakage from the right petro-occipital region into the middle ear



special serotype and meningitis due to CSF leakage or an inner ear anomaly.⁸

PCV are highly effective in preventing IPD due to serotypes included in the vaccines. VF is rare, irrespective of vaccine or schedule. Von Mollendorf et al. reported that the serotype 1 disease nearly disappeared among children after PCV13 introduction.⁷

Vaccination breakthrough (VBT) is defined as a pneumococcal meningitis with PCV serotype in a child who had received one or more than PCV doses, and VF is defined as a subset of VBT that occurs in a child who completed the PCV series.⁹ Godot et al. conducted a study from 2003 to 2013 about recurrent pneumococcal meningitis after the implementation of PCVs, in France. VBT accounted for 3.2 % of the cases (PCV7 era: 24 of 943, PCV13 era: 15 of 290) and VF 0.6 % (PCV7 era: 6 of 943, PCV13 era: 2 of 290).⁹ VBT may be the result of the infection pathogenesis or the immune system's responsiveness to the vaccine. Conjugated vaccines are very effective for serious diseases, such as bacteraemia and local infection. Rats could not be fully protected with vaccination from meningitis when the bacteria were inoculated directly into the inner ear.^{10,11}

Significant variation occurs in the serotype-specific immune response to PCV. In Barrow et al. study, in 107 children who had received PCV7, serotype-specific antibodies were measured. Eight children failed to develop a response to their infecting serotype [4, 6B (n = 4), 14, 18C (n = 2)] despite receiving at least 3 doses vaccine.¹² This phenomenon may be the result of large pneumococcal polysaccharide loads that deplete the memory B-cell pool and cause immune paralysis, or potential genetic basis for non-response to individual pneumococcal serotypes.¹³

Additionally, in patients with RBM, comorbidity is considered to be high among VF cases, but there is limited data. Godot et al. reported that only 10 of 47 patients with RBM and VBT had meningeal breach (2 congenital and 2 posttraumatic), cochlear implant (n=1), immunodeficiencies (n=5). In these 10 patients, serotype 19F (n=6) was the most frequent cause, even after the introduction of PCV13. Other serotypes identified in the study were 6B (n = 2), 4 (n = 1), 23F (n = 1).⁹ Li et al., reported recurrent pneumococcal meningitis serotype 23F in a child with CSF leakage who was fully vaccinated with PCV13.¹⁴

Different techniques can use for detect of locating CSF fistulas. MR cisternography showed

sensitivity of 92 % and specificity of 100 %. The primary disadvantages of MRI are its poor spatial resolution compared with CT and the absence of bony details.

MRI accurately detects CSF leaks and associated complications such as encephaloceles and meningoceles. This may be the cause of diagnosis delay in our patient.¹⁵

We assumed our patient as VF, because she experienced recurrent meningitis due to serotype 1 despite being fully vaccinated with PCV13 and PPV which covered serotype 1. The infection depend on spreading from middle ear to her subarachnoid area. Unfortunately, we could not determine the serotype-specific antibody levels or obtain a culture from the middle ear.

When evaluating a child with recurrent meningitis, predisposing factors must be tested for CSF leakage, immune deficiency or indwelling devices, regardless of the child's immunization status.

REFERENCES

1. Cohen R, Biscardi S, Levy C. The multifaceted impact of pneumococcal conjugate vaccine implementation in children in France between 2001 to 2014. *Hum Vaccin Immunother.* 2016; 12(2):277-84.
2. Lynch JP 3rd, Zhanell GG. Streptococcus pneumoniae: Epidemiology, Risk Factors, and Strategies for Prevention. *Semin Respir Crit Care Med.* 2009; 30(2):189-209.
3. Santos SF, Rodrigues F, Dias A, Costa JA, et al. Meningite bacteriana pós-traumática em idade pediátrica: análise de onze anos. *Acta Med Port.* 2011; 24(3):391-8.
4. Ceyhan M, Yildirim I, Sheppard CL, George RC. Pneumococcal serotypes causing pediatric meningitis in Turkey: application of a new technology in the investigation of cases negative by conventional culture. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2010; 29(3):289-93.
5. Ghosh A, Sharma S, Halder PP, Bhattacharya A, Mukherjee S. Diagnostic Dilemma in a 15-Year-Old Boy with Recurrent Pneumococcal Meningitis. *J Clin Diagn Res.* 2017; 11(5):SD03-4.
6. Tebruegge M, Curtis N. Epidemiology, etiology, pathogenesis, and diagnosis of recurrent bacterial meningitis. *Clin Microbiol Rev.* 2008; 21(3):519-37.
7. von Mollendorf C, Cohen C, Tempia S, Meiring S, et al. Epidemiology of serotype 1 invasive pneumococcal disease, South Africa, 2003–2013. *Emerg Infect Dis.* 2016; 22(2):261-70.
8. Bender JM, Ampofo K, Korgenski K, Daly J, et al. Pneumococcal necrotizing pneumonia in Utah: does serotype matter? *Clin Infect Dis.* 2008; 46(9):1346-52.
9. Godot C, Levy C, Varon E, Picard C, et al. Pneumococcal meningitis vaccine breakthroughs and failures after routine 7-valent and 13-valent pneumococcal conjugate vaccination in children in France. *Pediatr Infect Dis J.* 2015; 34(10):e260-3.
10. O'Mahony LN, Klein EJ, Walker W. A fully immunized child with a cochlear implant and streptococcus pneumoniae meningitis 3 years after implantation. *Pediatr Emerg Care.* 2011; 27(3):200-2.

11. Sjöström K, Spindler C, Ortvist A, Kalin M, et al. Clonal and capsular types decide whether pneumococci will act as a primary or opportunistic pathogen. *Clin Infect Dis*. 2006; 42(4):451-9.
12. Borrow R, Stanford E, Waight P, Helbert M, et al. Serotype-specific immune unresponsiveness to pneumococcal conjugate vaccine following invasive pneumococcal disease. *Infect Immun*. 2008; 76(11):5305-9.
13. Stanford E, Ladhani S, Slack M, Scott D, et al. Pneumococcal serotype-specific unresponsiveness in vaccinated child with cochlear implant. *Emerg Infect Dis*. 2012; 18(6):1024-6.
14. Li YC, Chen CY, Wu KH, Kuo HT, Wu HP. Recurrent Streptococcus Pneumoniae 23 F meningitis due to cerebrospinal fluid leakage from the ear canal: a case report. *BMC Pediatr*. 2015; 15:195.
15. Vemuri NV, Karanam LSP, Manchikanti V, Dandamudi S, et al. Imaging review of cerebrospinal fluid leaks. *Indian J Radiol Imaging*. 2017; 27(4):441-6.

Síndrome lumbocostovertebral: primer reporte de caso en Argentina

Lumbocostovertebral syndrome: first case report in Argentina

Dra. María de los Á. Albarracín^a, Dr. Boris Groisman^b, Dra. Rosa Liascovich^b, Dr. Pablo Barbero^b y Dra. María P. Bidondo^b

RESUMEN

El síndrome lumbocostovertebral se define por la presencia de hernia lumbar, hemivértebras y anomalías costales. El objetivo de este trabajo es describir el primer caso reportado en Argentina. El paciente fue comunicado a la Red Nacional de Anomalías Congénitas de Argentina. Se describe el cuadro clínico, los diagnósticos diferenciales y los posibles mecanismos patogénicos involucrados. Se sugiere que esta entidad sea considerada como una asociación. La hernia lumbar en un recién nacido es un hallazgo infrecuente y debe pesquisarse la presencia de otras anomalías asociadas.

Palabras clave: síndrome lumbocostovertebral, hernia lumbar congénita, recién nacido.

ABSTRACT

Lumbocostovertebral syndrome is defined by the presence of lumbar hernia, hemivertebrae and costal anomalies. Our aim was to describe the first case reported in Argentina. The patient was reported to the National Registry of Congenital Anomalies of Argentina. The clinical picture, differential diagnoses and possible pathogenic mechanisms involved are described. We suggest considering this as a lumbocostovertebral association. Lumbar hernia in a newborn is an infrequent finding and other associated anomalies should be evaluated.

Key words: lumbocostovertebral syndrome, congenital lumbar hernia, newborn, infant.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2019.e377>

Cómo citar: Albarracín MÁ, Groisman B, Liascovich R, Barbero P, Bidondo MP. Síndrome lumbocostovertebral: primer reporte de caso en Argentina. *Arch Argent Pediatr* 2019;117(4):e377-e381.

- Red Nacional de Anomalías Congénitas de Argentina (RENAC), Servicio de Neonatología, Hospital Público Materno Infantil, Salta Capital, Salta.
- Red Nacional de Anomalías Congénitas de Argentina (RENAC), Centro Nacional de Genética Médica "E. Castilla", Administración Nacional de Laboratorios e Institutos de Salud (ANLIS), Ministerio de Salud y Desarrollo Social, Buenos Aires.

Correspondencia:

Dr. Pablo Barbero: pablobarbero63@hotmail.com

Financiamiento: Ninguno.

Conflicto de intereses: Ninguno que declarar.

Recibido: 23-3-2018

Aceptado: 24-1-2019

INTRODUCCIÓN

La presencia de hernia lumbar, hemivértebras y anomalías costales ha sido definida como el síndrome lumbocostovertebral,¹ aunque se trata de una entidad que aún no tiene una etiología definida. La hernia lumbar, uno de los componentes de este síndrome, es muy poco frecuente, ya que representa el 1,5 % de los defectos de la pared abdominal y, frecuentemente, no se manifiesta en el período neonatal.² A diferencia de otras hernias abdominales, las lumbares, por lo general, están asociadas a otros defectos congénitos.

Los objetivos de este trabajo fueron describir el primer caso de síndrome lumbocostovertebral reportado en Argentina, detallar los diagnósticos diferenciales y los posibles mecanismos patogénicos involucrados.

CASO CLÍNICO

El recién nacido fue notificado a la Red Nacional de Anomalías Congénitas de Argentina (RENAC).³ Era de sexo masculino, producto del primer embarazo de una pareja sana, no consanguínea. La madre tenía 32 años y había presentado, durante la gestación, hipertensión inducida por el embarazo. No se identificaron otros antecedentes del embarazo o familiares de relevancia. El nacimiento ocurrió a las 38 semanas de gestación; el peso fue de 2860 gramos; la talla, de 47 cm; el perímetro cefálico, de 34,5 cm (valores antropométricos entre los percentilos 3-50), y el Apgar, vigoroso. Al nacer, se detectó el ano imperforado y una tumoración lateral derecha redondeada de 5 x 5 cm de diámetro, por encima de la cresta iliaca (*Figuras 1 y 2*). Además, se observó una asimetría del tronco, con el tórax en quilla y el cuello corto. No presentaba dismorfias faciales. En la evaluación radiológica, se observaron hemivértebras en la columna dorsal y lumbar, que provocaban una escoliosis de convexidad izquierda, y la ausencia de una costilla del lado derecho (*Figura 3*). En la evaluación ecográfica del abdomen, se identificó un solo riñón. Se realizó también un

ecocardiograma, una ecografía cerebral y un fondo de ojo, estudios que fueron normales. Cariotipo: 46,XY (400 bandas, 20 metafases). Al año de vida, el paciente presentó pautas madurativas acordes a su edad. El niño continúa en controles de Ortopedia y Cirugía Infantil.

DISCUSIÓN

El síndrome lumbocostovertebral se define por la presencia de tres componentes: anomalías costales, hernia lumbar y anomalías vertebrales;

FIGURA 1. Masa por debajo del reborde costal derecho que corresponde a una hernia de 5 cm de diámetro



sin embargo, frecuentemente, se asocia a otros defectos congénitos, como agenesia renal, hernia diafragmática, extrofia de cloaca, hidrocefalia y atresia de ano, entre otras anomalías.^{4,5}

La prevalencia de hemivértebras aisladas o asociadas a otras anomalías, detectada en la RENAC, en el período de 2010 a 2016, fue de 11,84 (intervalo de confianza –IC– del 95 %: 10,25-13,62) por cada 100 000 nacimientos. Esta cifra fue menor que la observada en un estudio realizado en una región de Israel (prevalencia de hemivértebras de 33 cada 100 000 recién nacidos).⁶ Dado que la RENAC se limita a las anomalías detectadas al nacer, podría haber un subregistro, en especial, en los casos en los que la hemivértebra se presente en forma aislada y no genere síntomas al nacer. Las anomalías vertebrales reportadas en el síndrome lumbocostovertebral consisten, habitualmente, en hemivértebras o vértebras en ala de mariposa. Los cuerpos vertebrales más afectados son las últimas vértebras dorsales y las primeras lumbares.^{1,7} Las anomalías costales consisten en ausencia, hipoplasia o fusión costal. Las últimas costillas son las que se han visto afectadas, preferentemente, en los casos reportados con síndrome lumbocostovertebral.

La hernia lumbar ocurre en dos áreas de la pared abdominal de mayor debilidad, los triángulos de Grynfelt (superior) y de Petit (inferior). El superior es el sitio más común de localización de las hernias lumbares; es un triángulo invertido cuya base superior la constituyen la 12^{va} costilla y el músculo serrato posteroinferior. El lado posterior es el borde anterior del músculo cuadrado lumbar, mientras que el lado anteroinferior es el borde posterior del músculo oblicuo interno. El triángulo inferior se

FIGURA 2. Tumorción lateral correspondiente a una hernia lumbar



ubica en el espacio comprendido entre el oblicuo mayor por delante, la cresta iliaca abajo y el dorsal ancho por atrás. La forma de presentación clínica de las hernias lumbares puede ser una masa de la pared abdominal, dolor en la espalda que se irradia a la región, o bien por provocar obstrucción intestinal.

El término *síndrome*, en el área de los defectos congénitos, corresponde a un conjunto de anomalías que, repetidamente, se presentan en forma conjunta y que tienen una etiología definida. Por el contrario, una asociación es un grupo de anomalías que se presentan en forma conjunta, en una frecuencia estadísticamente no aleatoria y sin una etiología definida.⁷ Por este motivo, se propone que sería más adecuado denominar a este cuadro *asociación lumbocostovertebral*, dado que es una entidad que se define por la presencia de, al menos, tres

anomalías congénitas que se presentan en forma asociada y no por una etiología específica. En la gran mayoría de los casos, no se ha podido definir la causa y, solo en algunos pacientes, se lo ha asociado a diabetes materna pregestacional.^{8,9} Algunos autores han sugerido que las asociaciones de anomalías congénitas resultan de la alteración en un campo del desarrollo embrionario, el cual funciona como una unidad que responde de manera similar a diferentes insultos (por ejemplo: anomalías cromosómicas, mutaciones en un gen, disrupción vascular o un agente teratogénico).¹⁰ Cada campo del desarrollo correspondería a estructuras embrionarias que responderían como una unidad.

La presencia de anomalías costales, vertebrales y de la pared abdominal podría explicarse desde el punto de vista embriológico como un defecto del campo del desarrollo, en el que la unidad

FIGURA 3. Anomalías múltiples de la segmentación vertebral en la columna dorsal y lumbar, ausencia de una costilla del lado derecho



afectada correspondería a algunos somitas.¹ Cabe recordar que estos son bloques independientes resultantes de la segmentación del mesodermo paraxial. Están ubicados a ambos lados del tubo neural y de la notocorda, que se van formando entre los días 20 y 30 del desarrollo. Los derivados de los somitas son los esclerotomas (derivados ventromediales), que van a dar origen a las vértebras, a los discos intervertebrales y a las costillas; los miotomas, que provienen de la parte media de los somitas y son los precursores de los músculos estriados del tronco, y los dermatomas (porción más lateral de los somitas), que dan origen a la dermis en la región que corresponde (Figura 4). La exposición de este campo del desarrollo a ciertos factores, como la diabetes materna^{8,9} y, quizá, la hipoxia,¹ o a alteraciones en el material genético podrían explicar la patogénesis de este cuadro.

El diagnóstico del síndrome lumbocostovertebral se define por la presencia de anomalías costales, vertebrales y de hernia lumbar. Este último es el signo más conspicuo.

Los diagnósticos diferenciales de esta entidad son, entre otros:

- Síndrome de regresión caudal, caracterizado, frecuentemente, por la agenesia sacra. Esta entidad puede tener un fenotipo variable, desde la agenesia del coxis a cuadros con agenesia de múltiples cuerpos vertebrales,

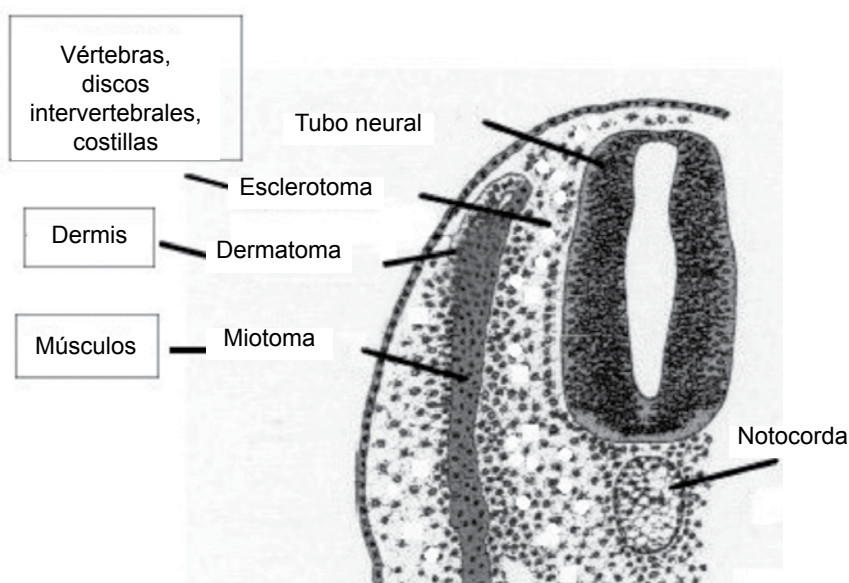
atresia de ano y afectación de los miembros inferiores.¹¹

- Síndrome de Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser (MRKH) tipo 2 o también conocido como *asociación MURCS* (aplasia del conducto mülleriano, displasia renal, anomalías de los somitas cervicotorácicos). Esta entidad se caracteriza por aplasia uterina y de la porción superior de la vagina, asociada con, al menos, otra malformación, ya sea renal, vertebral, u, ocasionalmente, defectos auditivos y cardíacos.¹²
- Asociación VACTERL/VATER, caracterizada por la presencia de, al menos, tres de las siguientes anomalías: defectos vertebrales, atresia anal, cardiopatía congénita, fístula traqueoesofágica, anomalías renales y anomalías en las extremidades.¹³
- Disostosis espondilocostal, entidad monogénica que se caracteriza por defectos de segmentación vertebral múltiple con anomalías costales con un tronco acortado.¹⁴

La presencia de hernia lumbar congénita es un signo que no se ha descrito en las entidades antes referidas.

El tratamiento del síndrome lumbocostovertebral requiere el abordaje quirúrgico y ortopédico de los defectos. Hasta la fecha, no se ha reportado la recurrencia en familiares; en los casos de diabetes materna

FIGURA 4. Somita y sus derivados, embrión de 4.^{ta} semana



pregestacional, debería indicarse un adecuado control metabólico a fin de disminuir los riesgos.

Dada la falta de disponibilidad, no se pudieron realizar estudios genómicos a fin de evaluar la presencia de posibles desbalances de material genético que pudieran estar asociados al cuadro clínico del paciente.

Este es el primer reporte de un paciente con síndrome lumbocostovertebral en Argentina. La presencia de hernia lumbar en un recién nacido es un hallazgo infrecuente y, en todos los casos, deben pesquisarse la presencia de otras anomalías asociadas, así como el antecedente de diabetes materna pregestacional. Finalmente, se sugiere que este cuadro sea considerado como una asociación. ■

REFERENCIAS

1. Touloukian RJ. The lumbocostovertebral syndrome: a single somatic defect. *Surgery*. 1972; 71(2):174-81.
2. Wakhlu A, Wakhlu AK. Congenital lumbar hernia. *Pediatr Surg Int*. 2000; 16(1-2):146-8.
3. Groisman B, Bidondo MP, Barbero P, Gili J, et al. RENAC: Registro Nacional de Anomalías Congénitas de Argentina. *Arch Argent Pediatr*. 2013; 111(6):484-94.
4. Kumar GS, Kulkarni V, Haran RP. Lumbo-costo-vertebral syndrome with posterior spinal dysraphism. *Neurol India*. 2005; 53(3):351-3.
5. Rattan KN, Agarwal A, Dhiman A, Rattan A. Congenital Lumbar Hernia: A 15-Year Experience at a Single Tertiary Centre. *Int J Pediatr*. 2016; 2016:7162475.
6. Goldstein J, Makhoul IR, Weissman A, Drugan A. Hemivertebra: prenatal diagnosis, incidence and characteristics. *Fetal Diagn Ther*. 2005; 20(2):121-6.
7. Hennekam RC, Biesecker LG, Allanson JE, Hall JG, et al. Elements of morphology: General terms for congenital anomalies. *Am J Med Genet A*. 2013; 161A(11):2726-33.
8. Okumus N, Bas AY, Demirel N, Zenciroglu A, et al. Lumbocostovertebral syndrome in an infant of a diabetic mother. *Am J Med Genet A*. 2010; 152A(6):1374-7.
9. Bhat RY, Greenough A, Rafferty GF, Patel S, et al. Assessment of diaphragm function in lumbocostovertebral syndrome. *Eur J Pediatr*. 2004; 163(11):694-5.
10. Opitz JM. Annals of morphology fields and prepatterns. Editorial Festschrift for John C. Carey, MD, MPH. *Am J Med Genet A*. 2016; 170(10):2503-22.
11. Boulas MM. Recognition of caudal regression syndrome. *Adv Neonatal Care*. 2009; 9(2):61-9.
12. Fontana L, Gentilin B, Fedele L, Gervasini C, et al. Genetics of Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser (MRKH) syndrome. *Clin Genet*. 2017; 91(2):233-46.
13. Solomon BD. VACTERL/VATER Association. *Orphanet J Rare Dis*. 2011; 6:56.
14. Turnpenny PD, Sloman M, Dunwoodie S; ICVS (International Consortium for Vertebral Anomalies and Scoliosis). Spondylocostal Dysostosis, Autosomal Recessive. 2009 Aug 25 [Updated 2017 Dec 21]. In Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al. (eds.). GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2018. [Consulta: 8 de febrero de 2018]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK8828/>.

Miopatía nemalínica tratada con L-tirosina para aliviar los síntomas en un recién nacido

Nemaline rod myopathy treated with L-tyrosine to relieve symptoms in a neonate

Dra. Suzan Sahin^a, Dr. Mehmet Y. Oncel^a, Dra. Duygu Bidev^a, Dra. Nilufer Okur^a, Dra. Beril Talim^b y Dra. Serife S. Oguz^a

RESUMEN

La miopatía nemalínica es un trastorno heterogéneo definido por la presencia de estructuras con forma de bastones, conocidas como cuerpos nemalínicos (o bastones de nemalina). El diagnóstico se funda en la debilidad muscular, además de la visualización de cuerpos nemalínicos en la biopsia muscular. La miopatía nemalínica no tiene cura. Las estrategias terapéuticas para este trastorno son sintomáticas y empíricas. En este artículo, presentamos el caso de una recién nacida con insuficiencia respiratoria grave y debilidad muscular generalizada, a la que se le diagnosticó miopatía nemalínica a través de la biopsia muscular. La paciente tuvo una notable disminución de la sialorrea y una mejora de los movimientos espontáneos después del tratamiento con L-tirosina.

Este caso se presenta para destacar la importancia de la biopsia muscular en el diagnóstico diferencial de la hipotonía grave durante el período neonatal y el posible beneficio del aporte suplementario de L-tirosina para disminuir la sialorrea y restaurar la fuerza muscular.

Palabras clave: miopatía nemalínica, hipotonía muscular, recién nacido, L-tirosina.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2019.e382>

Texto completo en inglés:

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2019.eng.e382>

Cómo citar: Sahin S, Oncel MY, Bidev D, Okur N, et al. Miopatía nemalínica tratada con L-tirosina para aliviar los síntomas en un recién nacido. *Arch Argent Pediatr* 2019;117(4):e382-e386.

INTRODUCCIÓN

La miopatía nemalínica es un trastorno heterogéneo desde el punto de vista clínico y genético, definido por la presencia de estructuras con forma de bastones, que se conocen como cuerpos nemalínicos (o bastones de nemalina), en la biopsia muscular. El diagnóstico se funda en la debilidad muscular, además de la visualización de cuerpos nemalínicos en la biopsia muscular. Además de la debilidad generalizada, la disfunción bulbar causa dificultades para tragar y babeo, y puede ser un factor que predisponga a la aspiración de las secreciones bucofaríngeas.¹

Todos los patrones de la miopatía nemalínica caracterizados molecularmente son autosómicos, pero la herencia puede ser recesiva o dominante. Es difícil determinar la prevalencia de cada patrón, dado que muchos casos no se resuelven molecularmente.^{2,3}

Lo más frecuente es que la miopatía nemalínica sea congénita, pero varía clínicamente de una secuencia de acinesia fetal a patrones de inicio leve en la niñez e, incluso, a casos de inicio en la edad adulta, la mayoría de los cuales, como se indicó, pueden no tener un origen genético. La electromiografía (EMG) no es específica. Los estudios de diagnóstico por imágenes musculares (ecografía muscular y RM) pueden ayudar a diferenciar las formas de miopatía congénita. El compromiso muscular selectivo en la RM puede ser indicativo de un gen de la enfermedad en particular; sin embargo, la especificidad es variable, y las imágenes suelen interpretarse en conjunto con el fenotipo clínico y los resultados de la biopsia muscular para priorizar los análisis genéticos.⁴ La biopsia muscular es el pilar del diagnóstico de una forma específica de miopatía congénita.⁵ En la miopatía nemalínica, las muestras de biopsia muscular presentan diversas inclusiones similares a hebras en la tinción tricrómica de Gomori modificada.⁶

La atención del paciente se funda en el tratamiento de los síntomas clínicos.² La L-tirosina puede prevenir la aspiración al reducir las

a. Departamento de Neonatología, Hospital Universitario Maternal Zekai Tahir Burak, Ankara, Turquía.

b. Departamento de Pediatría, Unidad de Anatomía Patológica, Facultad de Medicina de la Hacettepe Üniversitesi, Ankara, Turquía.

Correspondencia: Dra. Suzan Sahin: suzan_balkan@yahoo.com

Financiamiento: Ninguno.

Conflicto de intereses: Ninguno que declarar.

Recibido: 24-4-2018

Aceptado: 16-1-2019

secreciones faríngeas y el babeo. En diversos casos, también se ha notificado la mejora de la fuerza muscular.^{7,8}

Aquí presentamos el caso de una recién nacida con insuficiencia respiratoria grave y debilidad muscular generalizada, a la que se le diagnosticó miopatía nemalínica a través de la biopsia muscular. La paciente tuvo una notable disminución del babeo y una mejora de los movimientos espontáneos después del tratamiento con L-tirosina.

CASO

La paciente era una bebé con un peso de 2000 gramos, nacida por cesárea a las 33 semanas de gestación, primer hijo de la pareja, a la

que se internó debido a hipotonía neonatal e insuficiencia respiratoria graves. Los puntajes de Apgar fueron de 3 y 6 en el minuto 1 y 5, respectivamente. En los antecedentes de la madre, de 17 años, se observó únicamente la disminución de la percepción de los movimientos fetales durante el último trimestre de embarazo. Había consanguinidad de segundo grado entre los padres, y no se registraron antecedentes familiares de ningún bebé con un trastorno semejante o una enfermedad neuromuscular.

El examen físico reveló hipotonía grave, que predominaba en los músculos faciales, con debilidad principalmente distal y postura en ancas de rana; manos características de la enfermedad, sin capacidad de agarre en el

FIGURA 1. Aspecto general de la bebé



FIGURA 2. Falta de capacidad de agarre en el dedo índice



dedo índice de ambas manos; hiporreflexia y disminución del esfuerzo respiratorio (Figuras 1 y 2). No se observaron características dismórficas. La evaluación sensorial fue normal. En la ecocardiografía, se observó insuficiencia tricuspídea mínima y un leve gradiente obstructivo dinámico en la salida del ventrículo izquierdo, que se resolvieron durante el seguimiento. En la ecografía de cráneo, se observó hemorragia periventricular de grado 1. En cuanto al diagnóstico diferencial, no se observaron resultados positivos para las concentraciones de IgM en la serología de TORCH. Con respecto a las distrofias musculares congénitas, las enzimas musculares estuvieron dentro de los límites normales. Los posibles trastornos metabólicos, que pueden acompañar a la hipotonía infantil, se excluyeron mediante análisis de detección metabólica detallados, que descartaron la presencia de acidosis y de acidemia hiperláctica. La cariotipificación mostró un cariotipo 46 XX.

La resonancia magnética de cráneo fue compatible con la edad de la bebé y no mostró ninguna anomalía estructural ni hallazgo que indicara encefalopatía isquémica hipóxica.

En las pruebas de diagnóstico diferencial, se incluyeron los trastornos de denervación y síndromes miasténicos congénitos. Debido a razones técnicas, no pudieron realizarse estudios de conducción nerviosa ni investigaciones específicas de estos trastornos. Sin embargo, como no se observaron fasciculaciones linguales, y el grado de debilidad de la bebé no aumentaba

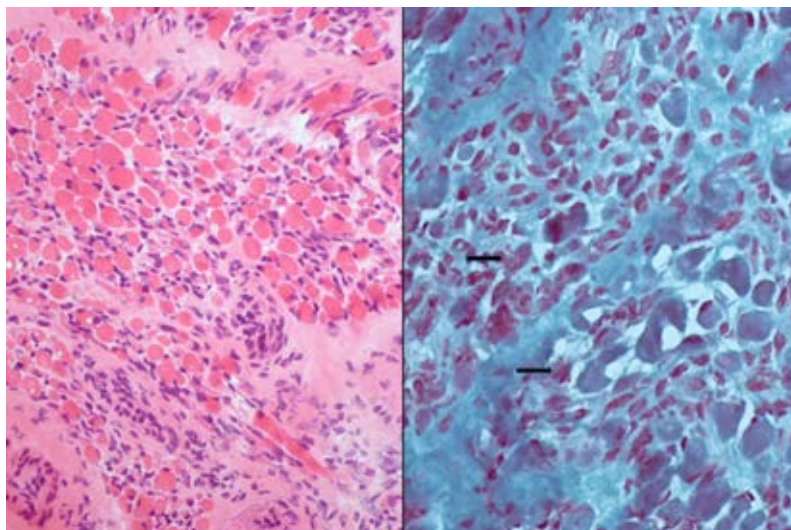
de forma correlativa a los movimientos de los músculos activos, estos grupos de trastornos se excluyeron clínicamente. El análisis genético de atrofia muscular espinal tuvo resultados negativos. En el día 65 de vida, se realizó una biopsia muscular en el músculo cuádriceps. Se observó una considerable variación en el tamaño de las fibras, y se detectaron bastones de nemalina principalmente en las fibras atroficas mediante la tinción tricrómica de Gomori modificada (Figura 3). Debido a que el gen *nebulina* contribuye a la debilidad distal y tiene un patrón de herencia autosómica recesiva, la mutación del gen *NEB* era la etiología más plausible; sin embargo, debido a razones económicas, los padres no aceptaron el diagnóstico genético.

Después del diagnóstico definitivo de miopatía nemalínica a través de la biopsia muscular, se inició el tratamiento con L-tirosina, que causó la disminución parcial del babeo y el aumento de los movimientos espontáneos observados en las extremidades. Los padres recibieron asesoramiento genético. La bebé falleció a los 173 días de vida a causa de septicemia.

DISCUSIÓN

La miopatía nemalínica es una forma heterogénea de miopatía congénita que se identifica con un espectro variable de características clínicas. En los casos graves, predominan la debilidad y la hipotonía muscular profunda, además de la insuficiencia respiratoria.⁹ La disfunción bulbar que conlleva

FIGURA 3. Biopsia muscular que muestra una considerable variación en el tamaño de las fibras (hematoxilina-eosina, izquierda) y bastones de nemalina en algunas fibras atroficas (tinción tricrómica de Gomori modificada, derecha) (magnificación original x40).



esta enfermedad causa dificultades para tragar y babeo, y puede ser un factor predisponente para la aspiración de las secreciones bucales. Hasta el momento, no existe un tratamiento para la cura de la miopatía nemalínica. Las estrategias terapéuticas para este trastorno son sintomáticas y empíricas.⁷

La hipotonía es uno de los síntomas de la mayoría de los trastornos que afectan el sistema nervioso u óseo, independientemente de la ubicación de la anomalía principal. Además, la hipotonía también puede ser un síntoma de la mayoría de los trastornos multiorgánicos de un recién nacido. El diagnóstico diferencial entre un trastorno principal en el sistema nervioso central y un trastorno muscular neonatal exige un enfoque metodológico que incluya una descripción detallada de los antecedentes familiares, obstétricos y del parto, y un examen minucioso.⁸ Habitualmente, la biopsia muscular se deja como el último paso de las pruebas de diagnóstico diferencial de la hipotonía infantil. En el caso presentado, se pudo confirmar el diagnóstico a través de una biopsia muscular final, después de la investigación exhaustiva, con un enfoque gradual, de todos los trastornos posibles. En la muestra de la biopsia de nuestra paciente, se observaron los cuerpos nemalínicos (bastones) como estructuras de color azul oscuro/púrpura, distribuidas por todas las miofibras, principalmente, por las atróficas.

El diagnóstico con la microscopía óptica puede dificultarse en presencia de fibras poco frecuentes, que muestren muy pocos bastones, especialmente en las biopsias neonatales, o en presencia de fibras muy atróficas, como en nuestro caso. Los bastones de nemalina deben diferenciarse de las mitocondrias y de los cuerpos citoplasmáticos. La microscopía electrónica también ayuda con el diagnóstico, pero no estaba disponible para nuestro caso. Los bastones de nemalina no son específicos de la miopatía nemalínica y pueden verse en las uniones miotendinosas normales, en la musculatura extraocular y en los músculos de las personas de edad avanzada, además de aparecer de forma secundaria en otras diversas miopatías.¹⁰ Se excluyó la miopatía de inicio en la niñez, dado que nuestra paciente no tenía miocardiopatía dilatada ni artrogriposis. La miopatía de inicio en la edad adulta se excluyó en función del grupo etario. Con respecto a la miopatía nemalínica asociada con el VIH, la madre tuvo serología negativa para el VIH.

Aunque se hayan hallado 10 genes causantes de miopatía nemalínica, se identificó que las mutaciones del gen *NEB* ocasionan aproximadamente el 50 % de los casos de miopatía nemalínica. Las mutaciones de este gen pueden causar cualquier forma del trastorno, pero la mayoría de las personas con una mutación del gen *NEB* presentan la forma congénita típica. Se intentó respaldar el diagnóstico clínico y anatomopatológico con el diagnóstico genético, pero, como se mencionó anteriormente, no fue posible en nuestro caso.¹¹

Por lo general, los agentes anticolinérgicos y las inyecciones con toxina botulínica en las glándulas salivales no son eficaces para disminuir las secreciones bucofaríngeas.¹² Además, aunque no estén realmente contraindicadas, hay informes de casos de disfagia grave y prolongada debido a la aplicación local de inyecciones con toxina botulínica en pacientes con debilidad general. Asimismo, la causa principal del babeo en estos pacientes no es la hipersalivación, sino el control deficiente de las secreciones bucales y la falta de fuerza muscular. La poca cantidad de saliva también tiene posibles consecuencias negativas en estos pacientes.¹³ Por otro lado, existen pocos informes acerca de los posibles efectos positivos de la L-tirosina en cuanto a la disminución de las secreciones y el aumento de la fuerza muscular.^{7,8,14}

La tirosina es un aminoácido aromático que, en los mamíferos, proviene de la hidrólisis de las proteínas alimentarias o de los tejidos, o de la hidroxilación de la fenilalanina alimentaria o de los tejidos.¹⁵ La tirosina también es el punto de partida de las vías de síntesis que producen catecolaminas, la hormona tiroidea y los pigmentos de melanina.¹⁴ Sin embargo, aún no queda claro cuál es el mecanismo de acción para lograr la mejora.

Después del inicio de la L-tirosina, se observó una disminución parcial de las secreciones bucofaríngeas y un aumento de los movimientos espontáneos en las extremidades. Nuestra experiencia respalda la evidencia anterior de que la L-tirosina puede mejorar la función bulbar y muscular, y aumentar la actividad del sistema simpático mediada por la catecolamina en las glándulas salivales, en pacientes con miopatía nemalínica. Por otro lado, en todos los casos, debe aclararse que las miopatías estructurales graves con compromiso respiratorio después de una etapa crítica también pueden mejorar de forma espontánea. Debido a nuestro diagnóstico

clínico, junto con los resultados del examen anatomopatológico, el cambio en el grado de hipotonía y la cantidad de babeo se atribuyó al efecto potencial de la L-tirosina y no a la mejora espontánea de estos signos clínicos con el transcurso del tiempo, lo que es raro que se produzca en los casos de miopatía nemalínica congénita grave.¹¹

La L-tirosina fue un tratamiento seguro y potencialmente eficaz en este caso, pero es necesario continuar investigando su uso en casos similares. ■

REFERENCIAS

1. Ryan MM, Schnell C, Strickland CD, Shield LK, et al. Nemaline myopathy: a clinical study of 143 cases. *Ann Neurol.* 2001; 50(3):312-20.
2. Wallgren-Pettersson C, Sewry CA, Nowak KJ, Laing NG. Nemaline myopathies. *Semin Pediatr Neurol.* 2011; 18(4):230-8.
3. Jungbluth H, Sewry CA, Muntoni F. What's new in neuromuscular disorders? The congenital myopathies. *Eur J Paediatr Neurol.* 2003; 7(1):23-30.
4. North KN, Wang CH, Clarke N, Jungbluth H, et al. Approach to the diagnosis of congenital myopathies. *Neuromuscul Disord.* 2014; 24(2):97-116.
5. Dubowitz V, Sewry CA. Congenital myopathies. In: Dubowitz V, Sewry CA. *Muscle biopsy: a practical approach.* 3rd ed. London: Saunders-Elsevier; 2007.
6. Sharma MC, Jain D, Sarkar C, Goebel H. Congenital myopathies—a comprehensive update of recent advancements. *Acta Neurol Scand.* 2009; 119(5):281-92.
7. Ryan MM, Sy C, Rudge S, Ellaway C, et al. Dietary L-tyrosine supplementation in nemaline myopathy. *J Child Neurol.* 2008; 23(6):609-13.
8. Olukman O, Calkavur S, Diniz G, Unalp A, Atlihan F. Nemaline myopathy in a newborn infant: a rare muscle disorder. *Neurol Neurochir Pol.* 2013; 47(5):493-8.
9. Bojdo A, Obersztyn E, Wallgren-Pettersson C, Lehtokari V, et al. Nemaline myopathy as a cause of neonatal hypotonia - with emphasis on personal experiences. Report of a family with two brothers affected. *Med Wieku Rozwoj.* 2009; 13(1):5-10.
10. Sewry CA, Wallgren-Pettersson C. Myopathology in congenital myopathies. *Neuropathol Appl Neurobiol.* 2017; 43(1):5-23.
11. Sanoudou D, Beggs AH. Clinical and genetic heterogeneity in nemaline myopathy—a disease of skeletal muscle thin filaments. *Trends Mol Med.* 2001; 7(8):362-8.
12. Brei TJ. Management of drooling. *Semin Pediatr Neurol.* 2003; 10(4):265-70.
13. Morgan AT, Dodrill P, Ward EC. Interventions for oropharyngeal dysphagia in children with neurological impairment. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;10:CD009456.
14. Kalita D. A new treatment for congenital nonprogressive nemaline myopathy. *J Orthomol Med.* 1989; 4(2):70-4.
15. Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, et al. *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease.* 8th ed. New York: McGraw-Hill; 2001.

Nemaline rod myopathy treated with L-tyrosine to relieve symptoms in a neonate

Suzan Sahin M.D.^a, Mehmet Y. Oncel M.D.^a, Duygu Bidev M.D.^a, Nilufer Okur M.D.^a, Beril Talim M.D.^b and Serife S. Oguz M.D.^a

ABSTRACT

Nemaline myopathy (NM) is a heterogeneous disorder defined by the presence of rod-shaped structures known as nemaline bodies or rods. The diagnosis is based on muscle weakness, combined with visualization of nemaline bodies on muscle biopsy. There is no curative treatment for nemaline myopathy. Therapeutic strategies for this condition are symptomatic and empirical. Herein, we present a newborn with severe respiratory failure and generalized muscle weakness, who was diagnosed as NM by muscle biopsy. The patient experienced remarkable decrease in sialorrhea and improvement of spontaneous movements after L-tyrosine treatment.

This case is presented to emphasize the importance of muscle biopsy in the differential diagnosis of severe hypotonia during neonatal period and a possible benefit of L-tyrosine supplementation for decreasing sialorrhea and restoring muscle strength.

Key words: Nemaline myopathy; muscle hypotonic; infant, newborn; L-tyrosine.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2019.eng.e382>

To cite: Sahin S, Oncel MY, Bidev D, Okur N, et al. Nemaline rod myopathy treated with L-tyrosine to relieve symptoms in a neonate. *Arch Argent Pediatr* 2019;117(4):e382-e386.

INTRODUCTION

Nemaline myopathy (NM) is a clinically and genetically heterogeneous disorder defined by the presence of rod-shaped structures known as nemaline bodies or rods, on muscle biopsy. The diagnosis is based on muscle weakness, combined with visualization of nemaline bodies on muscle biopsy. In addition to generalized weakness,

bulbar dysfunction causes swallowing difficulties and drooling, and may predispose to aspiration of oral and pharyngeal secretions.¹

All molecularly characterized forms of nemaline myopathy are autosomal, but inheritance can be recessive or dominant. The prevalence of each form is difficult to determine, as many cases are not molecularly resolved.^{2,3}

Nemaline myopathy most commonly has a congenital onset, but varies clinically from fetal akinesia sequence to mild childhood-onset forms, and even to adult-onset cases, most of which, as stated, may not be genetic in origin. Electromyography (EMG) is nonspecific. Muscle imaging (muscle ultrasound and MRI) can help to differentiate between different forms of congenital myopathy. Selective muscle involvement on MRI can be suggestive of a specific disease gene—however the specificity is variable and imaging is usually interpreted in conjunction with clinical phenotype and results of muscle biopsy to prioritize gene testing.⁴ Muscle biopsy is the mainstay of reaching the diagnosis of a specific form of congenital myopathy.⁵ In nemaline myopathy, muscle biopsy specimens show numerous thread like inclusions on modified Gomori trichrome staining.⁶

Patient care is based on managing the clinical symptoms.² L-tyrosine may prevent aspiration by reducing pharyngeal secretions and drooling. Improvement in muscle strength is also reported in several cases.^{7,8}

We present a newborn with severe respiratory failure and generalized muscle weakness, who was diagnosed as NM by muscle biopsy. The patient experienced remarkable decrease in drooling and improvement of spontaneous movements after L-tyrosine treatment.

CASE

A baby girl, weighted 2000 grams, born at the 33rd gestational week by cesarean section as the first child of the family, was hospitalized due to severe neonatal hypotonia and respiratory failure. Apgar scores were 3 and 6 at minute 1 and 5, respectively. The history of the mother,

a. Department of Neonatology, Zekai Tahir Burak Maternity Teaching Hospital, Ankara; Turkey.

b. Department of Pediatrics, Pathology Unit, Hacettepe University Faculty of Medicine, Ankara; Turkey.

E-mail address:

Suzan Sahin, M.D.: suzan_balkan@yahoo.com

Funding: None.

Conflict of interest: None.

Received: 4-24-2018

Accepted: 1-16-2019

who was 17 years old, revealed only decreased sensation of fetal movements during the last trimester of the pregnancy. There was second-degree consanguinity between the parents and there was no family history of a similarly affected baby or neuromuscular disease.

Physical examination revealed severe hypotonia, which was prominent in facial muscles with prominently distal weakness and a frog-leg posture, peculiar hands with lack of clenching of the index finger on both sides, hyporeflexia and decrease respiratory effort (*Figure 1 and 2*). No dysmorphic features was observed. Sensory evaluation was normal. Echocardiography showed minimal tricuspid insufficiency and mild dynamic obstructive gradient in the left

ventricular outlet, which resolved during the follow-up. On cranial ultrasonography, a grade 1 periventricular hemorrhage was observed. As for differential diagnosis, no positivity in IgM levels was observed with the TORCH serology. Regarding congenital muscular dystrophies, muscle enzymes were within the normal limits. Possible metabolic disorders, which may present with infantile hypotonia, were excluded by detailed metabolic screening tests and neither acidosis nor hyperlactic acidemia was detected. The karyotype analysis was 46, XX.

Cranial magnetic resonance imaging was consistent with the age of the baby and did not show any structural abnormality or finding suggestive for hypoxic ischemic encephalopathy.

FIGURE 1. *General appearance of the baby*



FIGURE 2. *Lack of clenching of the index finger*



Denervation disorders and congenital myasthenic syndromes were included in the differential diagnostic work-up. Nerve conduction studies and specific investigations for these disorders could not be performed due to technical reasons. However, as we did not observe any tongue fasciculations and the degree of weakness of the baby was not increasing in correlation with active muscle movements, these group of disorders were excluded clinically. Genetic analysis for spinal muscular atrophy was negative. On the 65th day of life, muscle biopsy was performed from the quadriceps muscle. There was prominent variation in fiber size and nemaline rods were detected mainly in atrophic fibers by modified Gomori trichrome staining (Figure 3). As the nebulin gene gives frames with distal weakness and it is of autosomal recessive (AR) inheritance, *NEB*-gene mutation was the most possible etiology but due to economic reasons, the parents did not accept genetic diagnosis.

Following the definitive diagnosis of nemaline myopathy by muscle biopsy, we started L-tyrosine treatment, which caused partial decrease in drooling and increase in the observed spontaneous extremity movements. Genetic counselling was given to the parents. The baby died on the 173rd day of life due to sepsis.

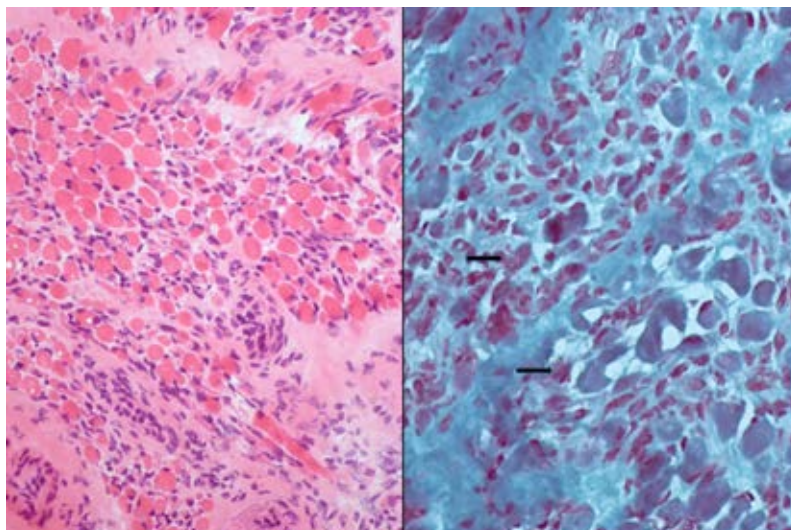
DISCUSSION

Nemaline myopathy is a heterogeneous form of congenital myopathy characterized

by a variable spectrum of clinical features, predominated in the severe form by profound muscle hypotonia and weakness accompanied by respiratory insufficiency.⁹ Bulbar dysfunction in NM causes swallowing difficulties and drooling, and may predispose to aspiration of oral secretions. To date, there are no curative treatments for NM. Therapeutic strategies for this condition are symptomatic and empirical.⁷

Most of the disorders which affect nervous or skeletal system, present with hypotonia, regardless of the location of primary abnormality. Besides, hypotonia may also be the symptom of most of the multisystem disorders of a newborn baby. The differential diagnosis between a primary central nervous system disorder and a neonatal muscle disorder requires a methodological approach including a detailed family, obstetric and delivery history and a careful examination.⁸ Muscle biopsy is usually left as the last step of diagnostic tests, in the differential diagnosis of infantile hypotonicity. In the presented case, we could confirm the diagnosis by an eventual muscle biopsy after a thorough investigation of all the possible disorders with a stepwise approach. The biopsy specimen of our patient showed the nemaline bodies (rods) as dark blue/purple structures scattered throughout the muscle fibers, mostly atrophic ones. Diagnosis may be difficult by light microscopy in the presence of rare fibers showing very few rods, especially in neonatal biopsies or in the presence of very atrophic fibers, as in our case. Nemaline rods must be

FIGURE 3. Muscle biopsy showing prominent variation in fiber size (H&E, left) and nemaline rods in some atrophic fibers (modified Gomori trichrome, right) (original magnification x40).



differentiated from mitochondria and cytoplasmic bodies. Electron microscopy also helps diagnosis but it was not available in our case. Nemaline rods are not specific to nemaline myopathy, can be seen in normal myotendinous junction, extraocular muscles and aging muscle and as a minor occurrence in several other myopathies.¹⁰ Infantile onset myopathy was excluded as our patient did not have dilated cardiomyopathy or arthrogryposis, adult onset myopathy was excluded according to the age group. For, HIV rod myopathy, the mother was negative for HIV serology.

Even if 10 genes have been found to cause nemaline myopathy, mutations in the *NEB* gene have been identified as a cause of about 50 % of nemaline myopathy. Mutations in this gene can cause any form of the disorder, but most individuals with a *NEB* mutation have the typical congenital form. We aimed to support our clinical and pathological diagnosis by genetic diagnosis but as discussed earlier, it could not be possible in our case.¹¹

Anticholinergic agents and salivary gland botulinum toxin injections are usually ineffective to decrease oral and pharyngeal secretions.¹² But even if not certainly contraindicated, there are papers reporting severe and prolonged dysphagia due to local botulinum toxin injection to the cases with general weakness. Besides, the main cause of drooling in these patients is, not really hypersalivation, but poor control of oral secretions and insufficiency of muscle strength. Low amount of saliva has also its possible bad consequences in these patients.¹³ On the other hand, there are few reports regarding the possible positive effect of L-tyrosine on decreasing secretions and increasing muscle strength.^{7,8,14}

Tyrosine is an aromatic amino acid derived in mammals from hydrolysis of dietary or tissue proteins or from hydroxylation of dietary or tissue phenylalanine.¹⁵ But tyrosine is also the starting point of the synthetic pathways producing catecholamines, thyroid hormone, and the melanin pigments.¹⁴ But it is not yet clear what the mechanism of action to achieve improvement is.

We observed partial decrease in the oral and pharyngeal secretions and increase in the observed spontaneous extremity movements after the initiation of L-tyrosine. Our experience provides support to previous evidence that L-tyrosine can improve bulbar and muscular function and increase catecholamine-mediated sympathetic activity in the salivary glands, in

patients with NM. On the other hand, in any case it should be clear that severe structural myopathies with respiratory compromise after a critical stage could also improve spontaneously. Due to our clinical diagnosis together with the results of the pathological examination, the change in the degree of hypotonia and the amount of drooling was attributed to the potential effect of L-tyrosine rather than to the spontaneous improvement of these clinical signs over time, which is rare to occur in severe congenital nemaline myopathy.¹¹

L-tyrosine was safe and potentially effective treatment in this case but its use in similar cases needs further investigation. ■

REFERENCES

1. Ryan MM, Schnell C, Strickland CD, Shield LK, et al. Nemaline myopathy: a clinical study of 143 cases. *Ann Neurol.* 2001; 50(3):312-20.
2. Wallgren-Pettersson C, Sewry CA, Nowak KJ, Laing NG. Nemaline myopathies. *Semin Pediatr Neurol.* 2011; 18(4):230-8.
3. Jungbluth H, Sewry CA, Muntoni F. What's new in neuromuscular disorders? The congenital myopathies. *Eur J Paediatr Neurol.* 2003; 7(1):23-30.
4. North KN, Wang CH, Clarke N, Jungbluth H, et al. Approach to the diagnosis of congenital myopathies. *Neuromuscul Disord.* 2014; 24(2):97-116.
5. Dubowitz V, Sewry CA. Congenital myopathies. In Dubowitz V, Sewry CA. *Muscle biopsy: a practical approach.* 3rd ed. London: Saunders-Elsevier; 2007.
6. Sharma MC, Jain D, Sarkar C, Goebel H. Congenital myopathies—a comprehensive update of recent advancements. *Acta Neurol Scand.* 2009; 119(5):281-92.
7. Ryan MM, Sy C, Rudge S, Ellaway C, et al. Dietary L-tyrosine supplementation in nemaline myopathy. *J Child Neurol.* 2008; 23(6):609-13.
8. Olukman O, Calkavur S, Diniz G, Unalp A, Atihan F. Nemaline myopathy in a newborn infant: a rare muscle disorder. *Neurol Neurochir Pol.* 2013; 47(5):493-8.
9. Bojdo A, Obersztyń E, Wallgren-Pettersson C, Lehtokari V, et al. Nemaline myopathy as a cause of neonatal hypotonia - with emphasis on personal experiences. Report of a family with two brothers affected. *Med Wieku Rozwoj.* 2009; 13(1):5-10.
10. Sewry CA, Wallgren-Pettersson C. Myopathology in congenital myopathies. *Neuropathol Appl Neurobiol.* 2017; 43(1):5-23.
11. Sanoudou D, Beggs AH. Clinical and genetic heterogeneity in nemaline myopathy—a disease of skeletal muscle thin filaments. *Trends Mol Med.* 2001; 7(8):362-8.
12. Brei TJ. Management of drooling. *Semin Pediatr Neurol.* 2003; 10(4):265-70.
13. Morgan AT, Dodrill P, Ward EC. Interventions for oropharyngeal dysphagia in children with neurological impairment. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012; 10:CD009456.
14. Kalita D. A new treatment for congenital nonprogressive nemaline myopathy. *J Orthomol Med.* 1989; 4(2):70-4.
15. Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, et al. *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease.* 8th ed. New York: McGraw-Hill; 2001.

Infarto esplénico masivo en un paciente pediátrico sin factores predisponentes

Massive splenic infarct in a pediatric patient without predisposing factors

Dra. Bárbara Rivera Fernández Galán^a, Dr. Oscar González Llano^b, Dr. César A. Martínez Longoria^c y Dra. María M. Rangel Fuentes^d

RESUMEN

El infarto esplénico es una entidad rara en la edad pediátrica que, cuando se encuentra, se asocia a otros factores predisponentes, como enfermedades oncológicas, hematológicas o infecciosas. Su presentación es asintomática o sintomática con dolor abdominal, fiebre y esplenomegalia. No existe consenso sobre cuál es la mejor opción de tratamiento, y se decide, en la mayoría de los casos, un manejo conservador o quirúrgico de acuerdo con las características individuales del paciente. Se presenta el caso de un paciente escolar que acude por un cuadro de dolor abdominal agudo y fiebre con diagnóstico de infarto esplénico masivo sin etiología aparente que fue manejado de manera conservadora, con evolución favorable. Es importante considerar este padecimiento como causa de dolor abdominal asociado a esplenomegalia y destacar la relevancia de esta presentación de caso, ya que se presenta sin relación con enfermedades subyacentes.

Palabras clave: infarto esplénico, esplenomegalia, idiopática, pediátrica.

ABSTRACT

Splenic infarction is a rare entity in the paediatric age that, when found, is associated with other predisposing factors such as oncological, haematological or infectious diseases. It is whether asymptomatic or symptomatic with abdominal pain, fever and splenomegaly. There is no consensus on which is the best treatment option, in most cases deciding conservative or surgical management according to individual patient characteristics. We present the case of a patient with acute abdominal pain and fever with a diagnosis of massive splenic infarction without apparent aetiology that was managed conservatively with favourable evolution. It is important to consider this condition as a cause of abdominal pain associated with splenomegaly.

Key words: splenic infarct, splenomegaly, idiopathic, pediatrics.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2019.e387>

Cómo citar: Rivera Fernández Galán B, González Llano O, Martínez Longoria CA, Rangel Fuentes MM. Infarto esplénico masivo en un paciente pediátrico sin factores predisponentes. *Arch Argent Pediatr* 2019;117(4):e387-e392.

INTRODUCCIÓN

El infarto esplénico masivo es una entidad poco frecuente. Se realiza el diagnóstico en más del 90 % de los casos en estudios *post mortem*.¹ Sin embargo, encontrar a un paciente con dolor abdominal y fiebre es una situación común con una amplia gama de diagnósticos diferenciales, entre los que se incluye la esplenomegalia, que podría considerarse un signo aislado y común en muchos padecimientos que se presentan con dolor y/o distensión abdominal y que puede explicarse por procesos infiltrativos, hemólisis crónica² y, de manera inusual, por los infartos esplénicos masivos.

La esplenomegalia explicada por un infarto esplénico masivo es muy poco común. Ocurre, por lo general, cuando se tiene alguna enfermedad de base, principalmente, hematológica, oncológica o infecciosa, por lo que no se considera una opción diagnóstica de primera instancia en pacientes sanos y pasa inadvertida hasta en un 25 % de los casos.³ Dentro de la literatura, se encuentra muy poca evidencia respecto a este padecimiento, por lo que se dificulta aún más su diagnóstico.⁴ Tiene una evolución aguda y se llega a confundir con un abdomen agudo quirúrgico, con la diferencia de que, tras hacerse el diagnóstico, el tratamiento puede ser conservador y se realizan estudios de imagen seriados de control.

Se busca describir el caso y la evolución clínica de un niño que presenta esplenomegalia asociada a un infarto esplénico masivo, en el que no se encontró una enfermedad de base para explicar su aparición y se analizaron las controversias en cuanto a su diagnóstico y manejo.

- Escuela de Medicina, Tecnológico de Monterrey, Monterrey, Nuevo León, México.
- Servicio de Hematología Pediátrica, Hospital Universitario, Universidad Autónoma de Nuevo León, México.
- Hospital San José, Tecnológico de Monterrey, Monterrey, Nuevo León, México.
- Hospital Regional Materno Infantil, Guadalupe, Nuevo León, México.

Correspondencia:

Dra. Bárbara Rivera Fernández Galán: barbara.rifg@gmail.com

Financiamiento: Ninguno.

Conflicto de intereses: Ninguno que declarar.

Recibido: 5-5-2018

Aceptado: 14-1-2019

REPORTE DE CASO

Escolar de 8 años de edad que acudió al Hospital Regional Materno Infantil, en Nuevo León, México, por un cuadro de dos días de evolución de náusea y dolor abdominal súbito, tipo cólico, no localizado, referido por la madre como autopalpación constante en la región abdominal. Se sospechó un cuadro de constipación y se indicó, inicialmente, el tratamiento con laxante; sin embargo, se agregaron evacuaciones disminuidas en consistencia y fiebre.

Como antecedentes, contaba con el diagnóstico de trastorno del espectro autista desde los 30 meses de edad, en tratamiento con risperidona, y constipación desde los 4 años, manejada con lactulosa de manera intermitente.

Debido a la persistencia de los síntomas, se decidió su ingreso al Servicio de Pediatría

General, y se encontró, en ese momento, febril, taquicárdico y con abdomen timpánico con áreas de matidez no delimitadas, rigidez involuntaria con hiperalgesia y movimiento de retirada ante la palpación del cuadrante superior izquierdo, sin poder identificar visceromegalias ni realizar la exploración abdominal completa por la poca cooperación del paciente.

Los estudios de laboratorio demostraron leve anemia normocítica normocrómica, con leucocitosis a expensas de neutrofilia (Tabla 1), y el ultrasonido abdominal reportó el bazo de 17 cm en su eje longitudinal con un área redondeada en el polo inferior de 9 cm de diámetro, por lo que se estableció el diagnóstico de absceso esplénico. Se tomó el hemocultivo y se inició el esquema de antibiótico con clindamicina (30 mg/kg/día) y cefotaxima (100 mg/kg/día). La fiebre cedió al segundo día de hospitalización y disminuyó,

TABLA 1. Estudios iniciales de laboratorio

<i>Biometría hemática completa</i>		
Examen	Resultado	Valores de referencia
Hemoglobina	9,87 g/dl	11,5-13,5
Hematocrito	29,64 %	35-43
VCM	85,40 fL	77-90
HCM	28,45 pg	27-32
CMHC	33,31 g/dl	31-34
RDW	12,76 %	
Leucocitos	21,74 x 10 ³ /ul	4,5-13,5
Neutrófilos	17,15 x 10 ³ /ul	1,5-8
Linfocitos	2,56 x 10 ³ /ul	1,5-6,8
Monocitos	1,80 x 10 ³ /ul	0,4-0,6
Eosinófilos	0,05 x 10 ³ /ul	0,2-0,5
Basófilos	0,17 x 10 ³ /ul	
Plaquetas	243,4 x 10 ³ /ul	150-350
<i>Perfil bioquímico</i>		
Examen	Resultado	Valores de referencia
Bilirrubina total	0,40 mg/dl	< 1,5
Bilirrubina directa	0,20 mg/dl	< 0,2
Bilirrubina indirecta	0,20 mg/dl	
Proteínas totales	7,7 g/dl	6-8
Albumina	3,8 g/dl	3,6-5,2
Globulina	3,9 g/dl	
Relación A/G	0,97	
TGO (ALT)	6 U/l	10-35
TGP (AST)	17 U/l	15-40
Fosfatasa alcalina	112 U/l	100-320
Gamma-glutamil transferasa	15 U/l	5-32
DHL	442 U/l	110-295

g/dl: gramos por decilitro; fL: femtolitros; pg: picogramos; mg/dl: miligramos por decilitro; U/l: unidades por litro; VCM: volumen corpuscular medio; HCM: hemoglobina corpuscular media; CMHC: concentración media de hemoglobina corpuscular; RDW: amplitud de la distribución eritrocitaria; relación A/G: relación de albúmina a globulinas; TGO (ALT): transaminasa glutámico-oxalacética (aspartato-aminotransferasa); TGP (AST): transaminasa glutámico-pirúvica (alanino-aminotransferasa); DHL: deshidrogenasa láctica.

progresivamente, el dolor abdominal, por lo que, al 8^{vo} día del ingreso, se realizó una tomografía axial computarizada de abdomen con contraste intravenoso (Figuras 1 y 2) y se encontraron datos sugestivos de infarto esplénico masivo. Se solicitó la evaluación por el Servicio de Hematología al 9^{no} día de hospitalización, quienes indicaron el tratamiento con enoxaparina (2 mg/kg/día) durante 5 días y se solicitaron estudios de laboratorio como complementación diagnóstica (Tabla 2) para buscar descartar las causas más frecuentes asociadas a infartos esplénicos, como la infección por citomegalovirus y virus de Epstein-

Barr, además de deficiencias de las proteínas C y S. Todos estos exámenes se presentaron como negativos. Se mantuvo bajo vigilancia, con mejoría de la sintomatología y disminución de las dimensiones del bazo, y se decidió su egreso al 16^{vo} día, sin tratamiento médico y con la indicación de cobertura vacunal contra bacterias encapsuladas (*Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis* y *Haemophilus influenzae* tipo b). El paciente no acudió a la cita de seguimiento el mes posterior al egreso ni a realizarse un ultrasonido abdominal, y no pudieron ser contactados sus familiares por la trabajadora social.

FIGURA 1. El bazo se encuentra desplazado caudalmente y aumentado de tamaño; mide alrededor de 14,7 x 6,3 centímetros, y no se evidencian lesiones focales



FIGURA 2. Durante las fases arterial y venosa, no se observa el reforzamiento habitual del bazo; se muestra de aspecto hipodenso en forma difusa y homogénea, y solo se ve la parte inicial de la arteria esplénica y de la vena esplénica sin lograr evidenciar su llegada al hilio esplénico

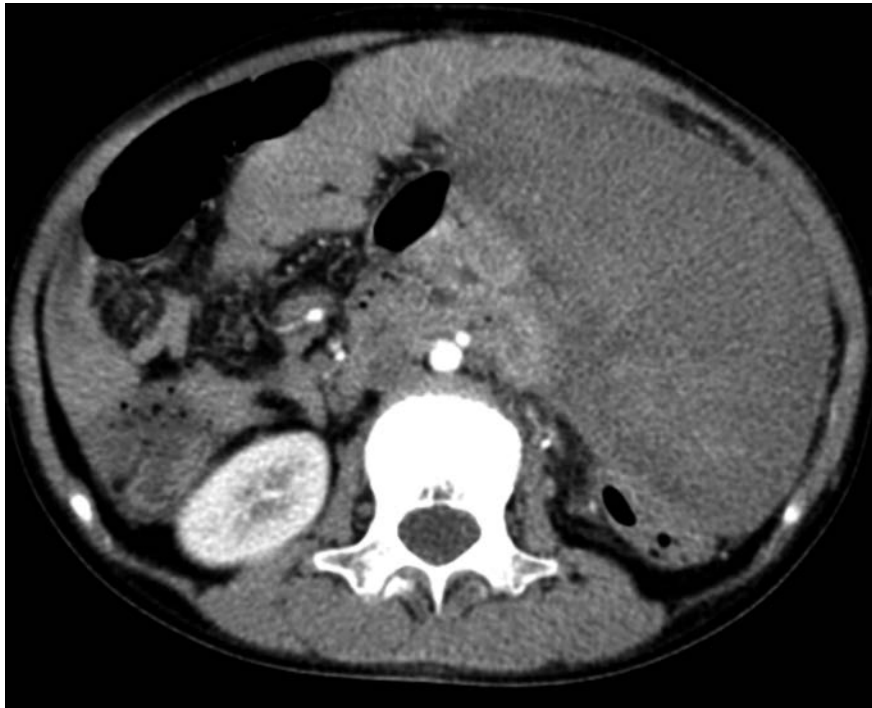


TABLA 2. Estudios realizados para enfermedades infecciosas, autoinmunes, trombofilias y enfermedades hematológicas en el caso

Examen	Resultados	Valores de referencia
ELISA para el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH)	Negativo	Negativo
Prueba no treponémica (VDRL)	Negativo	Negativo
Perfil de virus de Epstein-Barr		
Anticuerpo frente al antígeno temprano	0,4	< 0,8
Anticuerpo frente a IgG cápside	7,9	< 0,9
Anticuerpo frente a IgM cápside	0,92	< 0,9
Anticuerpo frente a IgG antígeno nuclear	2,74	< 0,8
Perfil de citomegalovirus		
Anticuerpos IgG	500 UA/ml	< 0,85
Anticuerpos IgM	0,20 pg/ml	< 6
Frotis de sangre periférica		
Morfología de la serie roja	Hipocromía ++	
Eritrocitos normocíticos		
Morfología de la serie blanca	Eosinofilia	
Leucocitos con morfología y madurez normales		
Morfología de las plaquetas	Se observan macroplaquetas.	
Trombocitosis (1 600 000: cuenta manual)		
Anticoagulante lúpico en plasma	No detectado	
Anticuerpos anticardiolipinas		
IgG	1	< 0,86
IgM	0,4	< 0,87
Proteína C (actividad) en plasma	137 %	70-140 %
Proteína S (actividad) en plasma	104 %	58-127,5 %

UA/ml: unidades de absorbancia por mililitros; pg/ml: picogramo por mililitro; ELISA: ensayo por inmunoadsorción ligado a enzimas; VDRL: prueba serológica para la sífilis; IgG: inmunoglobulina G; IgM: inmunoglobulina M.

DISCUSIÓN

El infarto esplénico masivo es una entidad poco frecuente, más aún en niños, pues se diagnostica, en un 90 % de los casos, en estudios *post mortem*.¹ Se encuentran solamente publicadas seis series de casos, que incluyen pacientes de todos los grupos etarios. Esta patología se explica por un compromiso en la irrigación arterial del bazo, la cual es segmentaria y terminal, y se pueden encontrar infartos parciales o masivos de acuerdo con las arterias involucradas.⁵ En la gran mayoría de los casos, se encuentra asociado a un grupo heterogéneo de enfermedades, que incluyen las mieloproliferativas, linfomas, hemoglobinopatías, estados protrombóticos, infecciones o traumatismos, y, solamente en alrededor de un tercio de los pacientes, no se logra evidenciar alguna patología predisponente, como es el caso del nuestro.

Su presentación, de acuerdo con William Osler, oscila desde asintomática en un tercio de los pacientes o hasta en un 50 % de ellos a manifestarse como dolor abdominal agudo en el hipocondrio izquierdo con irradiación al hombro del mismo lado relacionado o no con esplenomegalia, o a presentarse como síndrome febril, lo que la hace indistinguible de otras patologías abdominales.^{1,2}

Nuestro paciente no contaba con ninguna enfermedad de base predisponente para el infarto esplénico, lo que no lo hacía un diagnóstico presuntivo inicial. Más aún, su presentación de dolor abdominal y síndrome febril, si bien, de acuerdo con la literatura, era característica de un infarto esplénico, también lo era de muchas otras patologías.

Los estudios de laboratorio son inespecíficos y se puede encontrar leucocitosis, trombocitosis o anemia, además de una elevación de la deshidrogenasa láctica durante las etapas tempranas.³ En este caso, presentaba leucocitosis y una leve elevación de deshidrogenasa láctica como únicos estudios de laboratorio alterados. Son necesarios estudios de imagen para realizar un diagnóstico certero.⁶ aunque, en estos, es frecuente el reporte de una imagen sugestiva de un absceso bacteriano, como en este caso. En estudios retrospectivos, el ultrasonido tiene una sensibilidad de solo un 18 % y se reportan estas zonas de infarto como abscesos.^{7,8} El estándar de oro para realizar el diagnóstico es la tomografía axial computarizada, donde se pueden observar áreas cuneiformes hipointensas que corresponden al área infartada. En este caso, se observó una

homogeneidad hipointensa del bazo que sugirió un infarto masivo.

Las etiologías más frecuentes relacionadas con esplenomegalia masiva son leucemia mieloide crónica, mielofibrosis primaria, mielofibrosis secundaria a policitemia vera o trombocitosis primaria, enfermedad de Gaucher, linfoma de células pequeñas, leucemia de células peludas, *kala azar* (leishmaniasis visceral), talasemia mayor y el síndrome palúdico con esplenomegalia reactiva, conocida como esplenomegalia tropical.^{5,9} Prácticamente, todas ocurren en la edad adulta, y muy pocas de ellas en la edad pediátrica. Casi todas se pueden descartar debido a la edad de presentación, a la evolución y a los estudios de laboratorio iniciales, así como los estudios complementarios de diagnóstico.

Las complicaciones que se pueden presentar secundarias a un infarto esplénico masivo incluyen la formación de abscesos, hemorragia o ruptura. Esta última no es tan común, ya que la cápsula del bazo se encuentra íntegra.¹ La esplenectomía debe ser considerada para el manejo agudo de cualquiera de estas complicaciones o debe programarse de forma electiva en casos de dolor abdominal constante o hiperesplenismo. No existe un consenso sobre el mejor tratamiento para estos pacientes,⁸ pero lo que sí es claro es que se comportan como pacientes esplenectomizados, ya que el bazo pierde su capacidad funcional, lo que genera un mayor riesgo de presentar trombocitosis y una mayor predisposición para desarrollar episodios de sepsis por bacterias encapsuladas, como *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* tipo b y *Neisseria meningitidis*,⁵ por lo que la vacunación es vital. Así mismo, el seguimiento del conteo plaquetario, además de la evaluación del tamaño del bazo por medio de ultrasonido, son piedra angular del manejo conservador.⁸

No se pudo tener registro de la evolución del paciente, debido a que no acudió a su consulta de seguimiento; sin embargo, fue posible la administración de las vacunas recomendadas antes de su egreso.

Aunque el infarto esplénico masivo, usualmente, se presenta como un evento secundario a diversas patologías, también puede ocurrir como un evento primario. Se sospecha en casos de enfermedades que predispongan a hemólisis o trombosis que desarrollen dolor abdominal en el hipocondrio izquierdo o en los casos de esplenomegalia con fiebre sin foco aparente, y se establece el diagnóstico definitivo

con una tomografía de abdomen.^{1,10} Se insiste en que, en un 15-30 % de los casos, como en nuestro paciente, no es posible establecer un diagnóstico etiológico definitivo¹ y se destaca que, sin importar la causa, el manejo que se le dará al paciente, ya sea conservador o quirúrgico, involucra un seguimiento estrecho y una protección vacunal rigurosa. ■

REFERENCIAS

1. Antopolsky M, Hiller N, Salameh S, Goldshtein B, et al. Splenic infarction: 10 years of experience. *Am J Emerg Med.* 2009; 27(3):262-5.
2. Friedman-Klabanoff D, Ball A, Rutare S, McCall N, et al. Three Rwandan Children With Massive Splenomegaly and Epstein-Barr Virus-associated Lymphoproliferative Disorders: Case Presentations and the Literature Review. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2016; 38(5):e158-61.
3. Kranidiotis G, Efstratiadis E, Kapsalakis G, Loizos G, et al. Splenic infarcts as a rare manifestation of parvovirus B19 infection. *IDCases.* 2016; 4:62-4.
4. Naviglio S, Abate MV, Chinello M, Ventura A. Splenic Infarction in Acute Infectious Mononucleosis. *J Emerg Med.* 2016; 50(1):e11-3.
5. Vargas Viveros P, Hurtado Monroy R, Villalobos Alba JA. Esplenomegalia. *Rev Fac Med (Méx en línea).* 2013; 56(2):37-45.
6. Lawrence YR, Pokroy R, Berlowitz D, Aharoni D, et al. Splenic infarction: an update on William Osler's observations. *Isr Med Assoc J.* 2010; 12(6):362-5.
7. Ricci ZJ, Oh SK, Chernyak V, Flusberg M, et al. Improving diagnosis of atraumatic splenic lesions, part I: nonneoplastic lesions. *Clin Imaging.* 2016; 40(4):769-79.
8. D'Angelo G, Marseglia L, Russo T, Gitto E, et al. Long-term follow up of a massive, conservatively treated, splenic infarction in a young adolescent. *Pediatr Int.* 2017; 59(11):1210-2.
9. Heo DH, Baek DY, Oh SM, Hwang JH, et al. Splenic infarction associated with acute infectious mononucleosis due to Epstein-Barr virus infection. *J Med Virol.* 2017; 89(2):332-6.
10. Bhattarai P, Pierr L, Adeyinka A, Sadanandan S. Splenic Infarct: A Rare Presentation in a Pediatric Patient. *JNMA J Nepal Med Assoc.* 2014; 52(196):1017-9

Anillos vasculares. Serie de 28 pacientes atendidos en un Servicio de Endoscopía Respiratoria Pediátrica

Vascular rings. Series of 28 patients of a Pediatric Respiratory Endoscopy Department

Dr. Lucas Bordino^a, Dr. Fabricio Penida^a, Dra. María L. Scatolini^a, Dr. Alejandro Cocciaglia^a, Dr. Hugo A. Botto^a y Dr. Hugo A. Rodríguez^a

RESUMEN

Los anillos vasculares tienen una incidencia del 1 % entre las enfermedades cardiovasculares congénitas. Constituyen una malformación embriológica en la que el arco aórtico, sus ramas o las arterias pulmonares provocan presión sobre la tráquea y/o el esófago. Anatómicamente, se dividen en dos grupos, dependiendo de cómo rodean la tráquea y el esófago: completo o incompleto. La sintomatología suele iniciarse en los primeros meses de vida con estridor bifásico o espiratorio que aumenta con el llanto y la alimentación, tos traqueal de tonalidad metálica, infecciones respiratorias recurrentes, episodios de apnea refleja y cianosis, sibilancias, hiperextensión cervical, retracción esternal e intercostal, y dificultad en la alimentación. Se realizó un análisis retrospectivo de 28 pacientes con diagnóstico de anillo vascular que concurren a la consulta en el Servicio de Endoscopía Respiratoria del Hospital Garrahan entre enero de 2015 y septiembre de 2017.

Palabras clave: anillo vascular, arteria innominada, arco aórtico doble, sling de la arteria pulmonar, arteria subclavia aberrante.

ABSTRACT

Vascular rings account for 1 % of the congenital cardiovascular diseases. They constitute an embryological malformation in which the aortic arch, its branches, or the pulmonary arteries cause pressure on the trachea and/or oesophagus. Anatomically, they are divided into two groups –complete or incomplete– depending on how they surround the trachea and/or the oesophagus. Symptom onset is usually in the first months of life with biphasic or expiratory stridor that increases with crying and feeding, a metallic tracheal cough, recurrent respiratory infections, episodes of apnea and cyanosis, wheezing, cervical hyperextension, sternal and intercostal retraction, and feeding difficulties.

A retrospective analysis of 28 patients with vascular rings seen at the Department of Respiratory Endoscopy at Garrahan Paediatric Hospital between January 2015 and September 2017 is presented.

Key words: vascular rings, innominate artery, double aortic arch, pulmonary artery sling, aberrant subclavian artery.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2019.e393>

Cómo citar: Bordino L, Penida F, Scatolini ML, Cocciaglia A, et al. Anillos vasculares. Serie de 28 pacientes atendidos en un servicio de endoscopía respiratoria pediátrica. *Arch Argent Pediatr* 2019;117(4):e393-e398.

INTRODUCCIÓN

Los anillos vasculares (AV) tienen una incidencia del 1 % entre las enfermedades cardiovasculares congénitas. Constituyen una malformación embriológica en la que el arco aórtico, sus ramas o las arterias pulmonares provocan presión sobre la tráquea y/o el esófago. Anatómicamente, se dividen en dos grupos, dependiendo de cómo rodean la tráquea y el esófago: completo (completamente circundante) e incompleto (parcialmente circundante).^{1,2}

Son más frecuentes en los varones y, en general, corresponden a anomalías aisladas.³ Más del 95 % de las malformaciones vasculares pertenecen a uno de los siguientes: doble arco aórtico (DAA), arco aórtico derecho-ligamento izquierdo, compresión por arteria innominada, subclavia aberrante y *sling* de la arteria pulmonar.⁴ Solo los dos primeros forman anillos completos.

Los hallazgos clínicos que surgen en asociación con el AV varían de acuerdo con su ubicación y con el grado de compresión que causa en el tracto respiratorio.

El objetivo de este estudio fue realizar un análisis retrospectivo de 28 pacientes con diagnóstico de AV que concurren a la consulta en el Servicio de Endoscopía Respiratoria del Hospital Garrahan entre enero de 2015 y septiembre de 2017.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó un análisis retrospectivo de los pacientes que concurren a la consulta en el Servicio de Endoscopía Respiratoria del Hospital Garrahan entre enero de 2015 y septiembre de 2017, en los que se diagnosticó AV.

a. Endoscopía Respiratoria del Hospital "Prof. Dr. Juan P. Garrahan", Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Correspondencia:

Dr. Lucas Bordino: lucasbordino2012@gmail.com

Financiamiento: Ninguno.

Conflicto de intereses: Ninguno que declarar.

Recibido: 6-5-2018

Aceptado: 31-1-2019

La identificación de los casos se logró mediante la búsqueda de registros en la historia clínica informatizada de nuestro Hospital. Se utilizaron las siguientes palabras clave: AV, *sling* de la arteria pulmonar, arteria subclavia aberrante, DAA y arteria innominada. Los datos demográficos, la información clínica, los estudios complementarios y los tratamientos empleados se obtuvieron mediante la revisión retrospectiva de las historias clínicas.

Este estudio contó con la aprobación del Comité de Ética de nuestro Hospital y los datos fueron anonimizados. Los pacientes firmaron el consentimiento informado.

El análisis estadístico se llevó a cabo con el programa SPSS para Windows, versión 20.0 (SPSS, Inc. Illinois, EE. UU.). Las variables cuantitativas dentro del estudio se expresaron como media \pm desviación típica, y los resultados, como total más porcentaje.

RESULTADOS

Un total de 28 pacientes fueron incluidos, 16 (el 57 %) masculinos y 12 (el 43 %) femeninos (*ratio* M/F = 1,33), con una edad promedio al momento del diagnóstico de 33 meses (\pm 13,8 meses; min.: 1 mes/máx.: 168 meses). En cuanto al tipo de AV, 14 fueron arteria innominada de nacimiento tardío; 8, DAA; 4, subclavia aberrante, y 2, *sling* de la arteria pulmonar (Tabla 1).

Respecto a las comorbilidades, 14 presentaron patologías sistémicas asociadas. Además, 5/28 pacientes (el 17,85 %) presentaron malformaciones asociadas en la vía aérea.

Con respecto a la sintomatología, solo un paciente se presentó como hallazgo asintomático (tenía síndrome de Larsen, con estertor posquirúrgico). Siete pacientes se presentaron con dificultad respiratoria, de los cuales 4 requirieron asistencia respiratoria mecánica en el período neonatal. Además, 6 niños tenían disfagia, 4 tenían comorbilidades asociadas (1 con hidrocefalia congénita asociada a DAA, 2 con encefalopatía crónica no evolutiva y 1 con fístula traqueoesofágica asociada a arteria innominada) y 2 eran por lo demás sanos (1 con subclavia aberrante y 1 con DAA).

En relación con los métodos diagnósticos, todos los pacientes se realizaron angiotomografía computada (TC); 23, endoscopia, y 10, esofagograma. En 13 pacientes, el primer estudio fue la angio-TC; en 12, la endoscopia y, en 3, el esofagograma.

En cuanto a la terapéutica, 12 requirieron cirugía correctora cardiovascular, con una edad promedio de 30,5 meses (\pm 18 meses; min.: 1 mes/máx.: 169 meses). Entre ellos, en uno se realizó traqueotomía a los 2 meses de vida y, posteriormente, a los 19 meses, se operó del AV, y otro, traqueotomía luego de la cirugía de DAA por la persistencia de la sintomatología.

Solo en 4 pacientes se realizó endoscopia de control posoperatorio. De estos, los dos pacientes traqueostomizados y otros dos que presentaban fallas de extubación previas a la cirugía de corrección; uno de estos requirió una nueva intervención (aortopexia) por persistir con ventilación no invasiva luego de la primera cirugía cardiovascular.

TABLA 1. Características de los pacientes (N: 28)

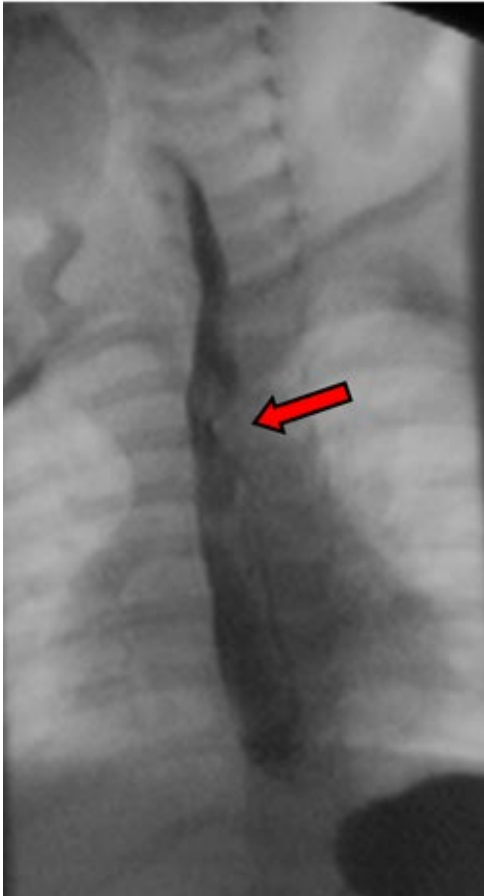
Diagnóstico	Doble arco N: 8	Innominada N: 14	<i>Sling</i> pulmonar N: 2	Subclavia N: 4	Total N: 28
Edad al momento del diagnóstico	16,125	43,14	5	51,5	33
Comorbilidad	4	6	1	3	14
Malformación de la vía aérea	0	3	2	0	5
		ESG congénita -FTE - bronquiotraqueal	Microtráquea		
Signos					
Tos traqueal	2	11	1	2	16
Estertor	5	3	1	0	9
Dif. respiratoria	4	2	1	0	7
ARM	4	1	0	0	5
Infecciones	1	6	0	3	10
Cirugía	6	4	1	1	12

Dif.: dificultad; ARM: asistencia respiratoria mecánica; ESG: estenosis subglótica; FTE: fístulas traqueoesofágicas.

DISCUSIÓN

En la bibliografía, se encuentran publicaciones y serie de casos de grupos de cirugía pediátrica y cirugía cardiovascular pediátrica, pero no existen

FIGURA 1. Esofagograma de una niña de 3 años con impronta de subclavia aberrante (flecha roja)



artículos que analicen tanto los anillos completos como incompletos.

Los AV son el resultado del desarrollo anormal de los arcos aórticos fetales.⁵⁻⁷

El AV completo más común es el DAA (casi el 70 % de los anillos completos) y es el que provoca las compresiones traqueales más graves en el recién nacido.³ Se forma a partir de la bifurcación de la aorta ascendente en dos arcos que rodean la tráquea y el esófago, y confluyen en la aorta descendente. La arteria innominada de nacimiento tardío es la causa de compresión traqueal de origen vascular más frecuente. Suele presentarse solo con tos traqueal; por lo tanto, su prevalencia no está correctamente establecida. Se estima que el 3 % de la población puede presentarla.⁸

La clínica puede iniciarse durante las primeras semanas de vida.³ Si bien la incidencia de esta patología es baja, constituye una causa importante de obstrucción congénita de la gran vía aérea en los niños, por lo que debe pensarse en ella, principalmente, frente a tres situaciones: tos traqueal crónica o estridor bifásico persistente que aumenta con el llanto y la alimentación, síndrome bronquiolítico que no responde al tratamiento broncodilatador y fallas en la extubación. Además, puede presentarse con episodios de apnea refleja y cianosis, sibilancias, hiperextensión cervical, retracción esternal e intercostal y dificultad en la alimentación, principalmente, con la ingesta de sólidos cuando existe compresión esofágica y dificultad para succionar cuando la compresión traqueal es significativa.⁹

No hay métodos de imagen *gold standard* para el diagnóstico de AV. La investigación inicial en los niños con sospecha de AV debe

FIGURA 2. Endoscopia de un niño de 2 meses con doble arco aórtico



incluir un esofagograma con bario que muestra las muescas esofágicas (*Figura 1*). Presenta un rendimiento elevado (> 95 %), aunque, para la arteria innominada de nacimiento tardío, que solo presenta compresión traqueal anterior, el esofagograma no muestra alteraciones.

En la radiografía de cuello de perfil, se puede observar la disminución del calibre traqueal a nivel torácico. La radiografía de tórax simple posee un valor relativo, aunque, en ocasiones, se puede observar una lateralización anormal de la tráquea.³

La laringotraqueobroncoscopía (*Figura 2*) permite documentar la compresión pulsátil de la vía aérea y descartar otras causas obstructivas con estridor (laringomalacia, parálisis cordal, angioma subglótico, traqueomalacia).^{10,11} Este estudio puede asociarse con la broncografía (*Figura 3*).

La endoscopía virtual se presenta como una alternativa, pero es una exploración estática que tiene limitaciones en la evaluación de la obstrucción dinámica. Además, puede dar lugar a artificios debido a la retención de moco distal a la obstrucción y no provee información sobre la calidad de la mucosa traqueal.¹¹

Los exámenes complementarios que confirman el diagnóstico son la angio-TC o la angio-resonancia magnética (RM). A diferencia de la angiografía, son menos invasivos³⁻⁵ y permiten el diagnóstico diferencial con otras causas de compresión traqueal extrínseca: tumores del mediastino, quistes broncogénicos, hemangiomas, entre otros⁹ (*Figura 4 y 5*).

La combinación de evaluación endoscópica y angio-TC resultó ser una estrategia diagnóstica eficaz en nuestros pacientes.

FIGURA 3. Broncografía de un niño de 2 meses con microtráquea (flecha roja)

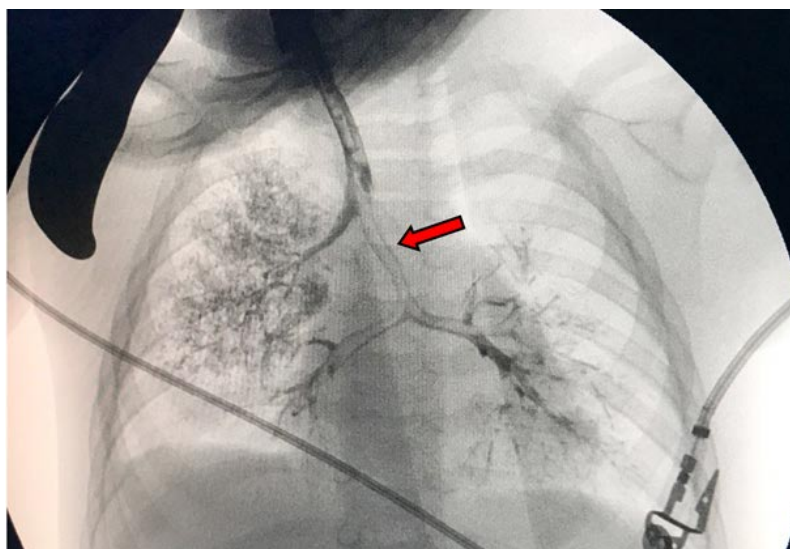
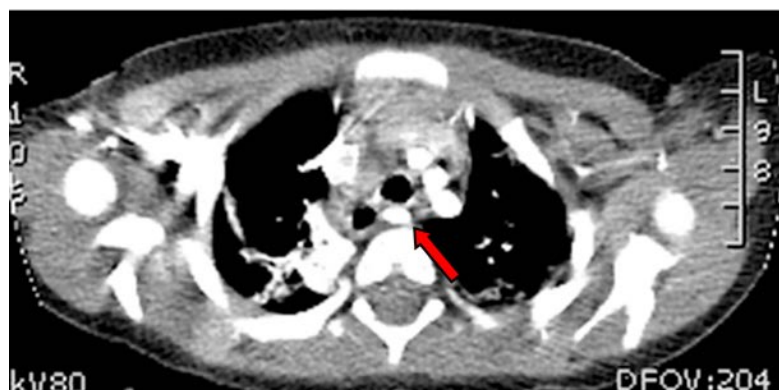


FIGURA 4. Angio-tomografía computada de una niña de 2 años con subclavia aberrante (flecha roja)



El tratamiento quirúrgico está indicado en quienes presentan sintomatología evidente (episodios de apneas y cianosis, mal progreso de peso, neumonías repetidas), en los rebeldes al tratamiento conservador con compresión de la vía aérea mayor del 50 % y ante la imposibilidad de extubación.⁹ La corrección quirúrgica es eficaz y el riesgo de mortalidad de la intervención es mínimo, aproximadamente, del 1 %. El objetivo de la cirugía es permitirle al paciente lograr una buena calidad de vida. En algunos casos, los síntomas respiratorios pueden continuar durante un tiempo prolongado después de la corrección quirúrgica, debido a la traqueomalacia localizada secundaria a una compresión prolongada.¹²

La mayoría de los pacientes con compresión por arteria innominada mejoran de manera espontánea entre los 12 y los 24 meses de edad. Si es necesario el tratamiento quirúrgico, la técnica de elección es la aortopexia (o arteriopexia innominada), que consiste en la fijación de la cara anterior del cayado aórtico (o arteria innominada) a la pared posterior del esternón.

En el caso del DAA, la cirugía consiste en la sección del arco aórtico menor y, en el *sling* de la arteria pulmonar, corresponde situar la arteria pulmonar izquierda por delante de la tráquea y resolver la estenosis traqueal congénita, si existe. Un 50-65 % de los niños con *sling* de la arteria pulmonar presentan asociado un segmento de anillos traqueales completos, como nuestros pacientes, y la lesión más importante, a menudo,

es la obstrucción intrínseca.¹³

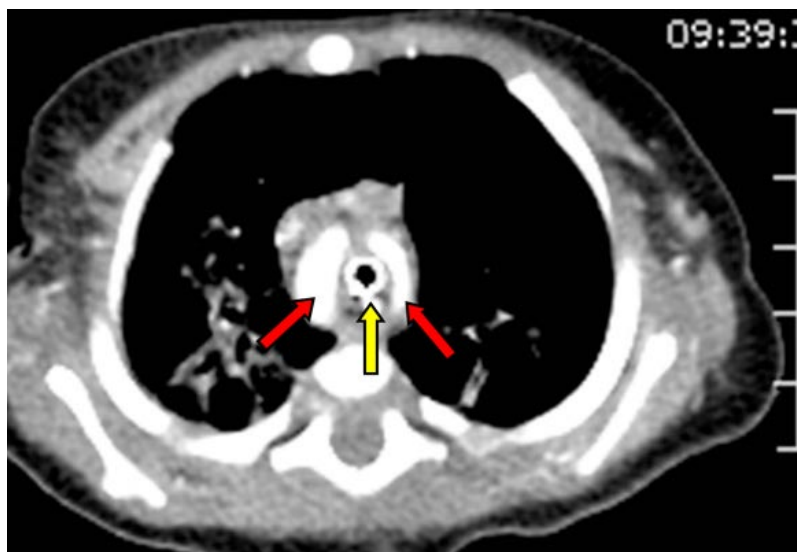
En los niños con AV, el compromiso de la vía aérea es por compresión directa externa y por el desarrollo subsecuente de malacia.⁹ En todos los casos, cuando la compresión puede ser eliminada, es frecuente que la sintomatología de traqueomalacia, por lo general, mínima, persista una vez retirado el obstáculo y se atenúe progresivamente. Una sintomatología posoperatoria de traqueomalacia grave debe llevar a realizar una reevaluación endoscópica de la vía aérea.

La traqueostomía no es un procedimiento que se realice de rutina en este tipo de pacientes y, en nuestra serie, estuvo relacionada con un paciente que presentó patología laríngea asociada y otro con traqueomalacia residual grave. ■

REFERENCIAS

1. Matherne GP, Lim DS. Double aortic arch. In: Allen HD, Driscoll DJ, Shaddy RE, Feltes TF, (eds.). *Moss & Adams heart disease in infants, children & adolescents: including the fetus and young adults*. 7th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2008. Págs.749-52.
2. Edwards JE. Anomalies of the derivatives of the aortic arch system. *Med Clin North Am*. 1948; 32:925-49.
3. Vera de Pedro E, Martínez Ayúcar M, Marín Gonzalo A, Galdeano Miranda JM, García L. Anillos vasculares completos. *An Pediatr (Barc)*. 2008; 69(1):52-5.
4. Ma GQ, Li ZZ, Li XF, Peng Y, et al. Congenital vascular rings: a rare cause of respiratory distress in infants and children. *Chin Med J (Engl)*. 2007; 120(16):1408-12.
5. Becit N, Erkut B, Karaca Y. Vascular ring: tracheoesophageal compression associated with symmetrical double aortic arch. *Tex Heart Inst J*. 2008; 35(2):209-10.

FIGURA 5. Angio-tomografía computada de una niña de 2 meses con doble arco aórtico (flechas rojas)



La flecha amarilla marca la tráquea tutorizada con una cánula de traqueotomía.

6. Mainwaring RD, Jacobson JL, Reinhartz O, Gates RL. Unusual manifestations of vascular rings. *J Card Surg.* 2010; 25(1):79-83.
7. Subramanyan R, Venugopalan P, Narayan R. Vascular Rings: An important Cause of Persistent Respiratory Symptoms in Infants and Children. *Indian Pediatr.* 2003; 40(10):951-7.
8. Nayar ES, Moënné BK, Pérez SC, Mankenney PJ. Síndrome de compresión traqueal por arteria innominada: casos clínico-radiológicos. *Rev Chil Radiol.* 2015; 21(2):54-7.
9. Malik TH, Bruce IA, Kaushik V, Willatt DJ, et al. The role of magnetic resonance imaging in the assessment of suspected extrinsic tracheobronchial compression due to vascular anomalies. *Arch Dis Child.* 2006; 91(1):52-5.
10. Gaafar AH, El-Noueam KI. Bronchoscopy versus multi-detector computed tomography in the diagnosis of congenital vascular ring. *J Laryngol Otol.* 2011; 125():301-8.
11. Monnier P. Clinical evaluation of airway obstruction. En: *Pediatric Airway Surgery.* Lausana: Springer; 2011. Págs.31-44.
12. Koontz CS, Bhatia A, Forbes J, Wulkan ML. Video-assisted thoracoscopic division of vascular rings in pediatric patients. *Am Surg.* 2005; 71(4):289-91.
13. Domènech AB, López J, Rodríguez P, Serrano F, et al. Anillos Vasculares, nuestra experiencia en 18 casos. *Cir Pediatr.* 2014; 27(3):110-6.

Sífilis congénita tardía: a propósito de un caso

Late congenital syphilis: case report

Dr. Martín A. Amaya^a, Dra. Griselda Berberian^b, Bioq. Ana Buchovsky^c, Bioq. Marina Costa^c y Dra. Mariana Nastri^d

RESUMEN

La sífilis presenta un marcado aumento de su prevalencia en Argentina y en el mundo. La Organización Mundial de la Salud estima que, por año, hay 12 millones de personas infectadas mundialmente, y 270 000 corresponden a recién nacidos con sífilis congénita.

Se presenta a una niña de 8 años de edad con mononucleosis por virus de Epstein-Barr, que mostró como hallazgo diagnóstico sífilis confirmada por dos pruebas treponémicas positivas; se interpretó el cuadro como compatible con sífilis congénita latente tardía asintomática.

Palabras clave: *Treponema pallidum*, sífilis congénita, algoritmos/serología, tratamiento, abuso sexual infantil.

ABSTRACT

Syphilis shows marked increase in its prevalence in Argentina and the world. The World Health Organization estimates that annually there are 12 million people infected in the world, 270,000 corresponding to newborns with congenital syphilis. We describe an 8-year-old girl who was undergoing mononucleosis due to Epstein-Barr virus and presented syphilis as a diagnostic finding, confirmed by two different positive treponemal tests, assuming a compatible picture of late latent congenital asymptomatic syphilis.

Key words: *Treponema pallidum*, congenital syphilis, serology/algorithms, treatment, child sexual abuse.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2019.e399>

Cómo citar: Amaya MA, Berberian G, Buchovsky A, Costa M, Nastri M. Sífilis congénita tardía: a propósito de un caso. *Arch Argent Pediatr* 2019;117(4):e399-e402.

- Clínica Pediátrica, Medicina Interna, "Hospital de Pediatría Prof. Dr. Juan P. Garrahan", Ciudad Autónoma de Buenos Aires.
- Servicio de Epidemiología e Infectología, "Hospital de Pediatría Prof. Dr. Juan P. Garrahan", Ciudad Autónoma de Buenos Aires.
- Laboratorio de Serología, "Hospital de Pediatría Prof. Dr. Juan P. Garrahan", Ciudad Autónoma de Buenos Aires.
- Sector de Bajo Riesgo, Servicio de Clínica, "Hospital de Pediatría Prof. Dr. Juan P. Garrahan", Ciudad Autónoma de Buenos Aires.

Correspondencia:

Dr. Martín A. Amaya: martin-amaya@hotmail.com

Financiamiento: Ninguno.

Conflicto de intereses: Ninguno que declarar.

Recibido: 31-5-2018

Aceptado: 21-2-2019

INTRODUCCIÓN

La sífilis presenta un marcado aumento de su prevalencia en Argentina y en el mundo. La Organización Mundial de la Salud (OMS) estima que, por año, hay 12 millones de personas infectadas mundialmente, y 270 000 corresponden a recién nacidos (RN) con sífilis congénita.^{1,2}

En 2016, en Argentina, se notificaron 545 casos totales y 212 confirmados de sífilis congénita. Correspondieron, en su gran mayoría, a la zona Centro del país (Ciudad Autónoma de Buenos Aires –CABA–, Buenos Aires, Córdoba, Entre Ríos y Santa Fe).³

Según informes del Ministerio de Salud de la Nación (MSAL), entre 2011 y 2017, pasaron de 3875 casos reportados a 11 709, sin considerarse los casos no notificados o no diagnosticados, ya sea por la falta de consulta por parte de la población o por la falta de sospecha y confirmación diagnóstica. Este aumento de incidencia se describe en adolescentes y en adultos, sin modificaciones por clase social, según el *Boletín Integrado de Vigilancia Epidemiológica* del MSAL.³

La transmisión vertical del *Treponema pallidum* (TP) se produce, principalmente, por vía transplacentaria y, rara vez, por contagio en el canal de parto; es mayor el riesgo de transmisión en el caso de infección materna reciente y a mayor edad gestacional.⁴

Una forma inusual de presentación de la sífilis congénita es la infección latente asintomática, con síntomas, o bien con secuelas tardías.

La sífilis congénita tardía se presenta en los niños mayores de dos años y puede evidenciarse entre los cinco y los catorce años.⁵ Puede ser asintomática y detectarse a partir de sus complicaciones tardías.⁶

Las pruebas serológicas representan el método de elección para el diagnóstico, el estudio familiar y el seguimiento.

Se presenta a una niña de 8 años con diagnóstico de sífilis congénita tardía asintomática.

CASO CLÍNICO

Paciente de 8 años de edad que presentó fiebre y odinofagia, adenomegalias laterocervicales bilaterales inflamatorias y faringitis eritematosa. Se le realizó el cultivo del hisopado de fauces, que fue negativo. Evolucionó con astenia, artralgias y persistencia de la fiebre, por lo que se solicitaron otros exámenes complementarios.

Se constataron leucocitosis, elevación de transaminasas (transaminasa glutámico-oxalacética –*glutamic oxaloacetic transaminase*; *GOT*, por sus siglas en inglés–: 111 UI/l; transaminasa glutámico-pirúvica –*glutamic-pyruvic transaminase*; *GPT*, por sus siglas en inglés–: 232 UI/l; valores de bilirrubina total y fosfatasa alcalina –*FAL*– normales) y proteína C reactiva (PCR): 17,27 mg/l. Serologías: virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) negativo, virus de la hepatitis C (*hepatitis C virus*; *HCV*, por sus siglas en inglés) negativo, *Epstein-Barr virus* (*EBV*) inmunoglobulina M (IgM) positivo, inmunoglobulina G (IgG) positivo, *EBV nuclear antigen* (*EBNA*) negativo, citomegalovirus IgM positivo, IgG positivo, virus de la hepatitis B (*hepatitis B virus*; *HBV* por sus siglas en inglés) negativo y pruebas treponémicas (PT) y prueba serológica para la sífilis (*venereal disease research laboratory test*; *VDRL*, por sus siglas en inglés) positivas.

Los resultados serológicos positivos para infección aguda por *EBV* con la IgM anticápside y *early antigen* (*EA*) positiva fueron confirmados con la seroconversión posterior con *EBNA* IgG positivo. La serología IgM para citomegalovirus positivo se interpretó como una probable reacción cruzada por la persistencia de títulos de citomegalovirus IgG estables.

La prueba treponémica (anti-*TP*, método *chemiluminescent microparticle immunoassay* –*CMIA*–) fue positiva (relación de positividad *Sample/Cut off* –*S/CO*– = 16,58) y la prueba no treponémica (*VDRL*) fue reactiva de 1 dils.

Durante la tercera consulta, la madre refirió que la niña había nacido de la primera gesta de un embarazo controlado, con serologías negativas. Luego de dos años, durante un estudio preocupacional de la madre, se informó serología positiva para sífilis, por lo que ella y su pareja realizaron el tratamiento con penicilina, y no se estudió a la niña en dicha oportunidad. La madre no recordaba lesiones ni exantemas y refirió que la niña había recibido, en múltiples oportunidades, amoxicilina, azitromicina y penicilina por infecciones de la vía aérea superior.

Se reinterrogó a la familia para descartar abuso sexual infantil (ASI); se interconsultó con Infectología y se planteó el caso como sífilis. Se debía descartar la forma de adquisición congénita tardía o adquirida, motivo por el cual se realizaron estudios serológicos a los convivientes. La madre: anti-*TP* *CMIA* positiva con *VDRL* no reactiva (patrón de sífilis tratada); la hermana y la pareja conviviente: negativas; no se logró realizar estudios serológicos al padre biológico, quien refirió haber realizado el tratamiento al mismo tiempo que la madre de la niña. En forma simultánea, se inició el seguimiento por Servicio Social.

Se repitió la prueba treponémica a la niña, que fue positiva, y se confirmó con una segunda prueba treponémica (*fluorescent treponemal antibody absorption*, *FTA-abs*), que también se envió al centro de referencia.

La evaluación ginecológica fue normal; el fondo de ojos, las radiografías de cráneo, de tórax y de huesos largos fueron normales, y se decidió su internación para continuar los estudios y el tratamiento. Durante esta, se realizó la evaluación auditiva, que fue normal, una punción lumbar con *VDRL*, negativa, el citoquímico, normal, y la evaluación interdisciplinaria para descartar ASI, de la cual no sumó criterios clínicos, familiares ni psicopatológicos. Cumplió diez días de tratamiento con penicilina endovenosa. Egresó manteniendo el seguimiento ambulatorio.

DISCUSIÓN

En la edad pediátrica, la sífilis con relación al momento de adquisición puede ser congénita o adquirida. La sífilis adquirida se debe, en su mayoría, a la transmisión sexual, por lo que resulta importante su diferenciación para el diagnóstico, el tratamiento y la prevención.⁷

Debe considerarse dentro de las causas de ASI, definido como el compromiso de un niño en actividades sexuales que no corresponden a su etapa evolutiva, emocionalmente inmaduro y dependiente, que no está capacitado para dar su consentimiento a acciones que violan los tabúes de los roles familiares y de la cultura a la que pertenecen. Son factores de riesgo niñas, menores de cinco años, personalidades introvertidas, discapacidad, desamparo afectivo y factores socioeconómicos.⁸

La sospecha del pediatra a partir de la anamnesis, signos o síntomas orientadores (actitud durante la consulta, lesiones genitales o anales, juegos sexuales inapropiados para la

edad, trastornos del sueño, miedos intensos, enuresis o encopresis secundaria, crisis de llanto sin explicación, cambios en las conductas alimentarias y laboratorio orientador) es de gran importancia.⁸

Las manifestaciones clínicas de la sífilis congénita pueden ser precoces o tardías de acuerdo con el momento de presentación dividido antes o después de los 2 años de vida. Entre las complicaciones tardías, están la sordera neurosensorial, la queratitis intersticial, periostitis, huesos frontales prominentes, depresión del puente nasal, deformidad con curvatura anterior de las tibias (tibias en sable), artritis tardía de las rodillas (articulaciones de Clutton), anomalías dentarias (dientes de Hutchinson).²⁻⁸

El paciente no tratado entra en una fase de latencia, en la que el diagnóstico solo puede hacerse mediante análisis serológicos. La sífilis latente es la fase durante la cual las pruebas serológicas son reactivas sin que se observen manifestaciones clínicas.^{9,10}

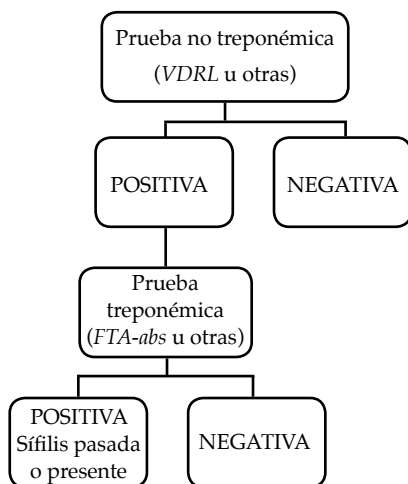
El diagnóstico de laboratorio es serológico; se necesita de las pruebas no treponémicas (VDRL, *rapid plasma reagin* -RPR-, *unheated serum reagin* -USR-), que deben confirmarse con una prueba específica (ensayo de microhemaglutinación -*microhemagglutination assay for Treponema pallidum antibodies*; MHA-TP, por sus siglas en inglés-, FTA-abs, CMIA). Las primeras son muy sensibles, pero poco específicas,⁹ dado que

detectan anticuerpos contra antígenos lipoidales liberados de las células dañadas. Las pruebas no treponémicas son las únicas reacciones útiles para el seguimiento. La VDRL es la única prueba validada para ser utilizada en la muestra de líquido cefalorraquídeo.⁹ (Figuras 1 y 2).

En el Hospital, se utiliza el algoritmo reverso para el diagnóstico de sífilis desde 2014, lo que permite un *screening* rápido, con buena sensibilidad y especificidad, que evita la pérdida de casos debido a los falsos negativos de la VDRL y facilita, a través de un método automatizado, el diagnóstico de gran cantidad de muestras.

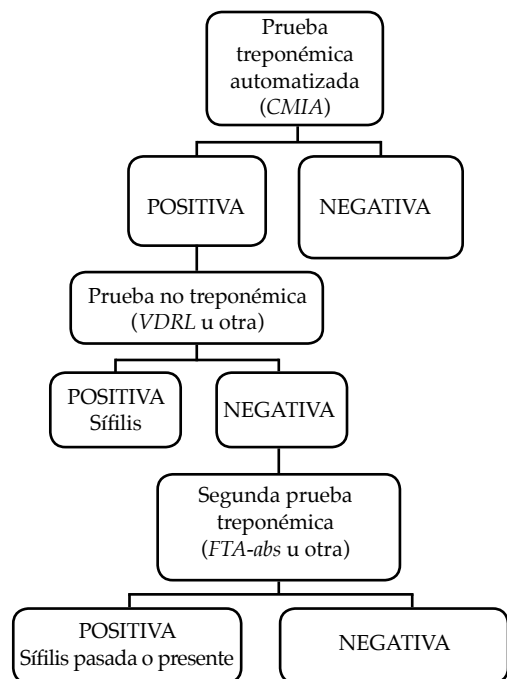
Los resultados falsos negativos pueden ocurrir con pruebas no treponémicas debido a un fenómeno conocido como reacción de prozona en el caso de alta cantidad de anticuerpos, o bien por el retraso habitual que se produce entre la infección y la positividad serológica, que puede ser de 2 meses. Debe tenerse en cuenta esta situación cuando la sospecha clínica de sífilis es alta y se obtienen resultados reactivos con títulos bajos o negativos. Esto no ocurre cuando el diagnóstico se hace por algoritmo reverso, en

FIGURA 1. Algoritmo convencional para el diagnóstico serológico de sífilis



Fuente: elaborado por los autores.
VDRL: prueba serológica para la sífilis;
FTA-abs: *fluorescent treponemal antibody absorption*.

FIGURA 2. Algoritmo reverso para el diagnóstico serológico de sífilis



Fuente: elaborado por los autores.
CMIA: *chemiluminescent microparticle immunoassay*;
VDRL: prueba serológica para la sífilis;
FTA: *fluorescent treponemal antibody absorption*.

el cual la presencia de un resultado positivo con títulos representativos implicaría infección.

En la sífilis latente temprana, las pruebas no treponémicas son reactivas. Al aumentar el tiempo entre la infección inicial y las pruebas serológicas, disminuye la probabilidad de una prueba no treponémica reactiva.¹¹

A pesar de que son menos sensibles que las pruebas treponémicas en la infección de larga duración, las pruebas no treponémicas se utilizan como prueba inicial porque es menos probable que sean reactivas después de la sífilis tratada con éxito y son fáciles de preformar.

En el caso presentado, la VDRL fue de 1 dils. y la prueba treponémica positiva, confirmada por 2 técnicas. Este análisis de laboratorio fue solicitado por el antecedente relatado por la madre, por lo que la serología referida como negativa durante el embarazo para sífilis podría corresponder a un falso negativo, o bien a un período de ventana entre la infección y la seroconversión.

El tratamiento de la sífilis varía según la forma de adquisición y la edad del paciente. La penicilina endovenosa de 10-14 días es el tratamiento de elección para la forma congénita.

Con el antecedente materno de la sífilis diagnosticada en el posparto, la ausencia de factores de riesgo de ASI, los títulos bajos de VDRL y la confirmación por 2 métodos treponémicos y la niña asintomática, el diagnóstico fue de sífilis congénita latente tardía.

La sífilis congénita es una enfermedad prevenible y tratable, que podría eliminarse mediante el control prenatal eficaz, el tratamiento de las embarazadas infectadas y sus parejas y de los casos de sífilis a cualquier edad, sumados a la educación sexual y a las medidas de prevención de las infecciones de transmisión sexual (ITS).²

CONCLUSIÓN

Teniendo en cuenta el aumento de la incidencia de sífilis y la forma variada y

pleomorfa de presentación, el pediatra debe tenerla en cuenta para poder, así, diagnosticar y tratar dicha enfermedad. ■

REFERENCIAS

1. Cofre F, Delpiano L, Labrana Y, Reyes A, et al. Síndrome de TORCH: enfoque racional de diagnóstico y tratamiento pre- y posnatal. Recomendaciones del Comité Consultivo de Infecciones Neonatales, Sociedad Chilena de Infectología, 2016. *Rev Chil Infectol.* 2016; 33(2):191-216.
2. Ministerio de Salud de la Nación. Organización Panamericana de la Salud. UNICEF. UNFPA. VIH y sífilis. Seroprevalencia en puérperas en Argentina. Diciembre 2012. [Acceso: 6 de junio 2018]. Disponible en: http://www.msal.gov.ar/sida/images/stories/4-publicaciones/pdf/2013-09_VIH_Sifilis_Web.pdf.
3. Ministerio de Salud de la Nación. Sífilis congénita. *Boletín Integrado de Vigilancia.* 2017;356(SE16):81. [Acceso: 9 de junio de 2018]. Disponible en: http://www.msal.gov.ar/images/stories/boletines/boletin_integrado_vigilancia_N356-SE16.pdf.
4. Pérez Gutiérrez F. Sífilis congénita. *Rev Méd Costa Rica.* 1979; 46(467):87-91.
5. Comité Nacional de Infectología de la Sociedad Argentina de Pediatría. *Treponema pallidum: sífilis.* En: *Libro azul de infectología Pediátrica.* 4.ª ed. Buenos Aires: FUNDASAP; 2012. Págs.671-6.
6. Larsen S, Johnson R. Diagnosis test. In Larsen S, Pope V, Jonshon R, Kennedy E (eds.). *A manual of test for Syphilis.* 9th ed. Washington DC: American Public Health Association, 1998.
7. Bologna R. Sífilis congénita: todavía con nosotros y en aumento. *Rev Med infant.* 2017; 24(4):361-3.
8. Comité de Salud Mental de la Sociedad argentina de Pediatría. Grupo de Trabajo sobre Violencia Familiar. Qué hacer cuando se sospecha que un niño es abusado sexualmente. *Arch Argent Pediatr.* 2007; 105(4):357-67.
9. Bruno M, Vulcano S, Gaiano A, Kaynar V, et al. Prevención de la transmisión perinatal de: Sífilis, Hepatitis B y VIH. Recomendaciones para el trabajo de los equipos de salud. Buenos Aires; Ministerio de Salud de la Nación. Dirección de SIDA y ETS; 2016. [Acceso: 8 de junio de 2018]. Disponible en: http://www.msal.gov.ar/images/stories/bes/graficos/0000000853cnt-2016-07_guia-transmision-perinatal.pdf.
10. Workowski KA, Bolan GA. Sexually Transmitted Diseases. Treatment guidelines, 2015. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2015; 64(RR3):1-137.
11. Soreng K, Lew R, Fakile Y. Serologic Testing for Syphilis: Benefits and Challenges of a Reverse Algorithm. *Clin Microbiol Newsl.* 2014; 36(24):195-202.

Epiglotitis por *Haemophilus influenzae* tipo b en la era de la vacunación: caso clínico pediátrico

Epiglottitis due to Haemophilus influenzae type b in the vaccination era: pediatric clinical case

Dr. Sebastián García^a, Dra. Cristina Ciriaci^a, Dra. Gretel Montes^a y Dra. Sofía Corbaz^a

RESUMEN

La epiglotitis aguda infecciosa es infrecuente en la actualidad, debido a la vacunación contra su principal agente etiológico, el *Haemophilus influenzae* b. Se requiere alto índice de sospecha ante el cuadro clínico de dificultad respiratoria, estridor, disfonía y fiebre.

Se presenta a un niño de 2 años, previamente sano, con esquema de vacunas completas, con dificultad respiratoria aguda y estridor laríngeo, en el que, al momento de realizar la intubación, se realizó el diagnóstico de epiglotitis aguda. Con hemocultivos positivos para *Haemophilus influenzae* b, cumplió 13 días de tratamiento con ceftriaxona, con hemocultivos de control y cultivo de líquido cefalorraquídeo negativo.

Palabras clave: epiglottitis, *Haemophilus influenzae* tipo b, estridor, vacunación, niño.

ABSTRACT

Acute infectious epiglottitis is infrequent at present due to vaccination for its main etiologic agent, *Haemophilus influenzae* b (Hib). It must be taken into account when we make a differential diagnosis in a child whose clinical symptoms are respiratory distress, stridor, dysphonia and fever.

We report a 2-year-old child, previously healthy, whose vaccination calendar was complete, and whose clinical presentation included respiratory distress and stridor; at the moment of the intubation the laryngoscopy showed an acute epiglottitis. Blood cultures were taken, which were positive for Hib. He was treated with ceftriaxone during 13 days, and the control blood cultures and cerebrospinal fluid were negative.

Key words: epiglottitis, *Haemophilus influenzae* type b, stridor, vaccination, child.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2019.e403>

Cómo citar: García S, Ciriaci C, Montes G, Corbaz S. Epiglotitis por *Haemophilus influenzae* tipo b en la era de la vacunación: caso clínico pediátrico. Arch Argent Pediatr 2019;117(4):e403-e405.

a. Hospital Interzonal Especializado Materno Infantil "V. Tetamanti", Ciudad de Mar del Plata.

Correspondencia:

Dr. Sebastián García: seba_garcia2003@hotmail.com

Financiamiento: Ninguno.

Conflicto de intereses: Ninguno que declarar.

Recibido: 25-7-2018

Aceptado: 23-1-2019

INTRODUCCIÓN

La epiglotitis aguda es una inflamación de cualquiera de las estructuras de la región supraglótica, que da lugar a una obstrucción de la vía aérea y puede causar la muerte.¹⁻³ El agente etiológico más frecuente es el *Haemophilus influenzae* b (Hib). Desde la implementación de las vacunas conjugadas contra el Hib, la incidencia de la enfermedad disminuyó un 99 %. Afecta, principalmente, a niños y a adultos jóvenes < 25 años; se presenta el pico en la edad de 2 a 4 años para la epiglotitis.⁴

El comienzo es brusco con fiebre, disfonía, estridor y dificultad respiratoria marcada. Debido a la baja prevalencia, la gravedad evolutiva y la importancia que tiene su diagnóstico precoz y el manejo oportuno de la emergencia, se presenta el caso.⁵

PRESENTACIÓN DEL CASO

Se trata de un paciente de sexo masculino de 2 años de edad previamente sano. Al momento del ingreso, no se pudieron constatar antecedentes perinatólogicos ni el esquema de vacunación, ya que vivió institucionalizado (cárcel) durante su primer año de vida junto con su madre.

Fue llevado por su abuela a un centro de atención primaria de la salud por un cuadro de horas de evolución de dificultad respiratoria y quejido –afebril–, donde se realizó un tratamiento con budesonida y se decidió su derivación a un centro de mayor complejidad. En la Guardia Externa del Hospital, se planteó como diagnóstico presuntivo un cuadro de laringitis y se indicó el tratamiento sintomático con nebulizaciones con budesonida y adrenalina. Debido a la falta de respuesta terapéutica, se decidió su internación en la Sala de Cuidados Moderados de Pediatría.

Ingresó en regular estado general, reactivo, vigil, lúcido, con estridor laríngeo y marcada dificultad respiratoria con tiraje universal y aleteo nasal, saturando al 98 % con oxígeno con máscara simple. Se planteó como principal diagnóstico laringitis aguda moderada –escala de

Taussig 7-, por lo que se indicó nebulización con adrenalina, ayuno e hidratación parenteral según las necesidades basales y se solicitó la evaluación especializada por el Servicio de Terapia Intensiva Pediátrica.

Dos horas después de su ingreso, el paciente presentó franca desmejoría clínica de su cuadro respiratorio, persistió con marcado estridor laríngeo y agregó cianosis peribucal, irritabilidad y excitación psicomotriz que no permitía la colocación de oxigenoterapia con máscara, por lo que se decidió su traslado a la Unidad de Terapia Intensiva Pediátrica (UTIP).

Allí, requirió asistencia respiratoria mecánica (ARM); al momento de realizar su intubación, se observó, por laringoscopia directa, un engrosamiento y tumefacción de la epiglotis (Figura 1), por lo que se planteó como diagnóstico diferencial el cuadro de epiglotitis aguda infecciosa. Se solicitó un hemograma, que evidenció glóbulos blancos (GB): 5400/ml (metamielocitos: 6 %; segmentados: 54 %; linfocitos: 30 %); hematocrito (Hto.): 27,9 %; hemoglobina (Hb): 9,8 g/dl; y plaquetas:

194 000/ml; virológico en aspirado nasofaríngeo (negativo) y hemocultivos por dos. Se inició la antibioticoterapia con ceftriaxona y clindamicina.

A las 48 horas después del ingreso, se recibió el informe de hemocultivos positivos para *Haemophilus influenzae*. Clínicamente, el paciente agregó hipoventilación en la base pulmonar izquierda y el tercio medio derecho, por lo que se consideró el cuadro de neumonía multifocal secundaria a bacteriemia. Se decidió solicitar el cultivo de líquido cefalorraquídeo (LCR) (negativo), citoquímico de LCR (dentro de los límites normales: 2 elementos/ml) y hemocultivos de control a las 72 horas (negativos). Se suspendió la clindamicina.

Permaneció con ARM durante 3 días, con evolución clínica favorable. Cursando el cuarto día de internación, se decidió su pase a la Sala de Cuidados Moderados.

Durante la internación, el paciente recibió antibioticoterapia con ceftriaxona por 13 días. Se realizó la profilaxis familiar y de los contactos con rifampicina. Se logró certificar el esquema de vacunación del niño completo, motivo por el cual se solicitó el estudio de la inmunidad del paciente. Después de 12 días de internación, se otorgó el egreso hospitalario.

El Servicio de Bacteriología envió la muestra de hemocultivo al Instituto "Dr. Carlos G. Malbrán", donde se confirmó *Haemophilus influenzae* tipo b.

Se realizó el seguimiento ambulatorio por Consultorios Externos de Pediatría e Inmunología, con resultados de virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), proteinograma, dosaje de inmunoglobulina, C3, C4 y subpoblaciones linfocitarias dentro de los límites normales.

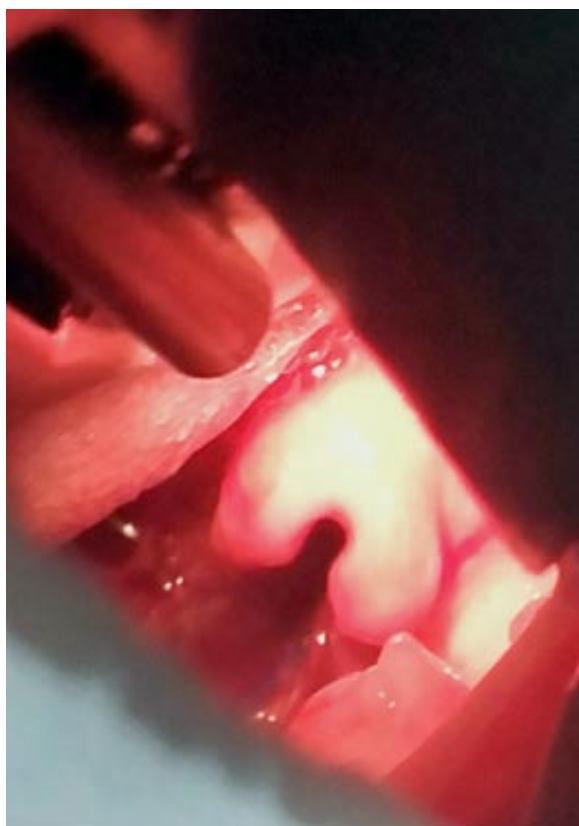
DISCUSIÓN

Se presenta a un paciente con infección invasiva por Hib: epiglotitis aguda.⁶ Si bien, en la era posvacunación, la incidencia de casos había disminuido drásticamente,⁷ en los últimos años, se han reportado reemergencias de las patologías asociadas a este agente etiológico: artritis sépticas, neumonías, epiglotitis y meningitis.⁶⁻⁸

Los factores de riesgo de padecer enfermedad invasiva por Hib son hacinamiento, asistencia a guarderías, anemia drepanocítica, asplenia, infección por VIH, ciertas inmunodeficiencias y neoplasias malignas.^{4,7}

Al analizar los casos presentes en los últimos años, se ha hecho hincapié en evaluar la inmunidad del huésped, las dosis de vacunas

FIGURA 1. Laringoscopia directa: se observa epiglotis con importante eritema y edema



recibidas, el momento de la vida en el que la recibió, el efecto rebaño de la vacunación y las comorbilidades.⁸ En el caso que se ha expuesto, el niño presentaba calendario completo según el Calendario Nacional (3 dosis y 1 refuerzo); su inmunidad fue estudiada y no se encontró ninguna patología asociada.⁹

En la actualidad, se sabe que, desde la introducción de la vacuna contra Hib (en forma de cuádruple conjugada), en 1998, al calendario de inmunizaciones de Argentina, el número de casos descendió significativamente de 400 casos anuales a 16 casos en 2006 (tasa nacional menor de 0,1 caso/100 000 habitantes sostenida desde 1999 a 2011). A partir del año 2011, la tasa de incidencia comenzó a aumentar de nuevo.⁸

Frente a esta situación, surgen los interrogantes de la reincidencia de esta enfermedad¹⁰ y su correspondiente inmunización activa:¹¹ cuál es la eficacia y eficiencia a lo largo de los años, cuál es el momento adecuado para aplicar las dosis y sus respectivos refuerzos, si ha habido modificaciones en el efecto rebaño.

Para poder hallar una respuesta respecto a la reemergencia, es imprescindible realizar un relevamiento de casos a nivel nacional que permita analizar epidemiológicamente la situación que conlleva la infección invasiva de Hib en los niños vacunados de manera adecuada.

El objetivo es la revisión de las características clínicas de la epiglotitis aguda infecciosa para advertir sobre la eventual reemergencia de enfermedades invasivas por Hib, a través de la presentación de un caso clínico pediátrico.

Los médicos pediatras, tanto de atención primaria como de centros de mediana y alta complejidad, deben recordar que el Hib no es una infección eliminada y pensar la epiglotitis como diagnóstico diferencial¹²⁻¹⁵ cuando el cuadro sea compatible, frente a esta nueva reemergencia de una enfermedad que parecía controlada. El caso clínico expuesto pone en evidencia la importancia de sospechar esta entidad, inclusive en los niños con Calendario Nacional de Vacunación completo con las 4 dosis obligatorias de vacuna anti-Hib. ■

Agradecimiento

A la Dra. Paula Médici por las imágenes, fotografías y su desinteresada colaboración.

REFERENCIAS

1. Comité Nacional de Infectología. *Haemophilus influenzae* de tipo b. En *Libro Azul de Infectología Pediátrica*. 4.ta ed. Buenos Aires: FUNDASAP; 2012. Págs.541-9.
2. Azuara Pliego E, Beltrán Rodríguez Cabo O, Gutiérrez Butanda J, Palacio Zurita L. Epiglotitis una urgencia otorrinolaringológica. Presentación de 4 casos. *Acta Pediatr Mex*. 1996; 17(1):42-4.
3. Salamanca Santamaría J, López-Ríos F, Verdaguer Muñoz JM. Epiglotitis aguda mortal por *Haemophilus influenzae*. *An Pediatr (Barc)*. 2011; 74(3):195-6.
4. American Academy of Pediatrics. *Haemophilus influenzae*, infecciones. En Carol B. *Red Book Atlas de Enfermedades Infecciosas en Pediatría*. Buenos Aires: Panamericana; 2009. Págs.146-8.
5. Lalinde Fernández M, Casado Flores J, Riaza Gómez M, Martínez de Azagra M. Epiglotitis aguda. Estudio de 23 casos. *An Esp Pediatr*. 1999; 51(5):543-44.
6. Academy of Pediatrics. *Haemophilus influenzae* infections. In: Pickering LK ed. *Red Book*. 2015. *Report of the Committee on Infectious Diseases*. 30th ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics; 2015:368-76.
7. Programa Nacional de Control de Enfermedades Inmunoprevenibles; Dirección de Epidemiología; Departamento de Bacteriología Clínica INEL-Anlis-Malbrán. Alerta por aumento de casos de enfermedad invasiva por *Haemophilus influenzae* tipo b. Ministerio de Salud; 2012. [Consulta: 10 de febrero de 2018]. Disponible en: www.msal.gov.ar/images/stories/epidemiologia/inmunizaciones/alerta-n5-2012-hib.pdf.
8. Gentile Á, Martínez AC, Juárez M del V, Lución MF, et al. Meningitis por *Haemophilus influenzae*: ¿estamos ante una reemergencia? 24 años de experiencia en un hospital pediátrico. *Arch Argent Pediatr*. 2017; 115(3):227-33.
9. Cruces P, Donoso A, Camacho J, Llorente M. Infecciones invasoras por *Haemophilus influenzae* tipo b después de la incorporación de la vacuna conjugada al Programa Ampliado de Inmunizaciones en Chile. *Rev Chil Infectol*. 2006; 23(1):50-4.
10. Alho OP, Jokinen K, Pirilä T, Ilo A, et al. Acute Epiglottitis and Infant Conjugate *Haemophilus influenzae* Type b Vaccination in Northern Finland. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 1995; 121(8):898-902.
11. Wagle A, Jones RM. Acute epiglottitis despite vaccination with *Haemophilus influenzae* type B vaccine. *Paediatr Anaesth*. 1999; 9(6):549-50.
12. Low YM, Leong JL, Tan HK. Paediatric Acute Epiglottitis Re-Visited. *Singapore Med J*. 2003; 44(10):539-41.
13. Narkeviciūtė I, Mudėnienė V, Petraitiniė S. Acute epiglottitis in children: experience in diagnosis and treatment in Lithuania. *Acta Med Litu*. 2007; 14(1):54-8.
14. Guldred LA, Lyhne D, Becker BC. Acute epiglottitis: epidemiology, clinical presentation, management and outcome. *J Laryngol Otol*. 2008; 122(8):818-23.
15. Romero P, Ronco M, Madrid R. Epiglotitis aguda. *Rev Chil Pediatr*. 1991; 62(2):128-31.

Síndrome de Wolf-Hirschhorn. Descripción de cinco casos caracterizados por *microarrays* de polimorfismos de nucleótido único

Wolf-Hirschhorn syndrome. Description of five cases characterized by means of single nucleotide polymorphism microarrays

Prof. Francisco Cammarata-Scalisi^a, Dra. Raquel Blanco Lago^b, Lic. Pilar Barruz Galián^c, Dr. Pablo Lapunzina Badía^{c,d}, Lic. Dianora Araque^a, Prof. Gloria Da Silva^a, Prof. María A. Lacruz-Rengel^c, Prof. Andrea Avendaño^a y Dr. Julián Nevado Blanco^{c,d}

RESUMEN

El síndrome de Wolf-Hirschhorn es una entidad polimalformativa debida a la microdelección en la región distal del brazo corto del cromosoma 4 (4p16.3), el cual produce una serie de manifestaciones clínicas, que pueden variar dependiendo del tipo y tamaño del defecto genético en este síndrome de genes contiguos. Se presentan cinco pacientes, tres de ellos de sexo femenino, todos con los hallazgos clínicos primordiales, con rasgo facial característico de “apariencia en casco de guerrero griego”, retraso en el crecimiento y del desarrollo psicomotor. Además de la delección parcial en la región distal del brazo corto del cromosoma 4, en dos pacientes, se encontraron alteraciones genéticas adicionales, mediante el uso de *microarrays* de polimorfismos de nucleótido único. Se resaltan las características clínicas del síndrome de Wolf-Hirschhorn con la finalidad de orientar el diagnóstico, brindar una atención médica interdisciplinaria y, a través de su confirmación, brindar un adecuado asesoramiento genético familiar.

Palabras clave: síndrome de Wolf-Hirschhorn, análisis por micromatrices, grupo de salud interdisciplinario.

ABSTRACT

Wolf-Hirschhorn syndrome is a polymalformative entity due to the microdeletion in the distal region of the short arm of chromosome 4 (4p16.3), which produces a series of clinical manifestations that can vary depending on the type and size of the genetic defect in this contiguous gene syndrome. Five patients are presented, three of them female, all with the primary clinical findings, characterized by “Greek warrior helmet appearance” facial feature, growth retardation and psychomotor development delay. In addition to the partial deletion in the distal region of the short arm of chromosome 4, two additional genetic alterations were found in two patients, through the use of single nucleotide polymorphism arrays. The clinical characteristics of Wolf-Hirschhorn syndrome are highlighted in order to guide the diagnosis, provide interdisciplinary medical care and, through its confirmation, provide adequate family genetic counseling.

Key words: Wolf-Hirschhorn syndrome, microarray analysis, interdisciplinary health team.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2019.e406>

Cómo citar: Cammarata-Scalisi F, Blanco Lago R, Barruz Galián P, Lapunzina Badía P, et al. Síndrome de Wolf-Hirschhorn. Descripción de cinco casos caracterizados por *microarrays* de polimorfismos de nucleótido único. *Arch Argent Pediatr* 2019;117(4):e406-e412.

- Unidad de Genética Médica, Departamento de Puericultura y Pediatría, Facultad de Medicina, Universidad de Los Andes, Mérida, Venezuela.
- Servicio de Neuropediatría, Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo, España.
- Instituto de Genética Médica y Molecular (INGEMM) e Instituto de Investigación del Hospital Universitario La Paz (IdIPaz), Madrid, España.
- Centro de Investigación Biomédica en RED de Enfermedades Raras (CIBERER), Madrid, España.
- Servicio de Neuropediatría, Departamento de Puericultura y Pediatría, Facultad de Medicina, Universidad de Los Andes, Mérida, Venezuela.

Correspondencia:

Prof. Francisco Cammarata-Scalisi:
francocammarata19@gmail.com

Financiamiento: Ninguno.

Conflicto de intereses: Ninguno que declarar.

Recibido: 14-7-2018

Aceptado: 14-2-2019

INTRODUCCIÓN

El síndrome de Wolf-Hirschhorn (SWH, OMIM #194190) es una entidad polimalformativa, también conocido como 4p-,¹ debido a la microdelección en la región distal del brazo corto del cromosoma 4, específicamente, en 4p16.3.¹⁻⁴ La mayoría de estas delecciones ocurre como eventos *de novo* en el 85 % y el resto como translocaciones desequilibradas en dicha zona.² Esto trae como consecuencia una serie de manifestaciones clínicas, dependiendo del tipo y del tamaño del defecto genético presentado (síndrome de genes contiguos).¹

Fue descrito por primera vez en 1961 por Cooper y Hirschhorn; posteriormente, en 1965, por Wolf et al., y Hirschhorn et al.^{3,5} Tiene una incidencia estimada de 1 en 20 000-

50 000 nacimientos,^{1,2,4,5} con una proporción de sexo femenino-masculino de 2 : 1.^{2,5} Presenta un fenotipo determinante (facies en casco de guerrero griego),^{1,6} caracterizado por puente nasal amplio que se extiende a la región frontal,⁵ cejas arqueadas,⁶ hipertelorismo, *filtrum* corto y micrognatia.^{5,6} Ocurre con retraso del crecimiento intrauterino y posnatal, así como del desarrollo psicomotor, discapacidad intelectual, epilepsia,^{1,2,4,6} hipotonía generalizada,² dificultad en la alimentación,⁵ microcefalia,⁶ alteraciones en el pabellón auricular, defectos en la línea media, como labio y paladar hendido,⁶ y anomalías dentales.⁵ Además, se describen deficiencias sensoriales,¹ cardiopatía congénita,^{1,4,5} alteraciones esqueléticas^{5,6} y genitourinarias.^{1,5}

La confirmación diagnóstica se realiza mediante el cariotipo (véase el anexo), la hibridación fluorescente *in situ*, aplicando una sonda específica para la región crítica del SWH,

la *multiplex ligation-dependent probe amplification* (MLPA) y, más recientemente, *microarrays* (véase el anexo), ya sean de hibridación genómica comparada o *arrays* de polimorfismos de nucleótido único (*single nucleotide polymorphism*; SNP, por sus siglas en inglés).^{1,5} Estas tres últimas técnicas presentan una sensibilidad del 95-99 %. No obstante, los *microarrays* ofrecen una información más completa y permiten la detección de otras pérdidas o ganancias de material genético en regiones cromosómicas distintas, que puede ser frecuente en estos pacientes.¹ De hecho, los *microarrays* (*Chromosomal Microarray Analysis*) son un ensayo clínico con un alto valor diagnóstico para pacientes con discapacidad intelectual, malformaciones congénitas o trastornos del espectro autista. Esta metodología se ha convertido en un test de primer nivel diagnóstico para este grupo de pacientes, avalado por diferentes guías internacionales.⁸⁻¹⁰

FIGURA 1. Se muestra la típica facies en casco de guerrero griego, caracterizado por puente nasal amplio que se extiende a la región frontal, y se presenta en todos los casos, al igual que la micrognatia. Caso B y D: se evidencian cejas arqueadas; caso A, B y C: *filtrum* corto. El caso A corresponde al caso 1; el B, al caso 2; el C, al caso 3, y el D, al caso 4



TABLA 1. Características craneofaciales encontradas en el síndrome de Wolf-Hirschhorn

	Caso 1	Caso 2	Caso 3	Caso 4**	Caso 5
Microcefalia (percentil < 3)	+	+	+	+	+
Circunferencia craneana	38,7 cm	43,4 cm	43 cm	39 cm	43,9 cm
Frente amplia	+	+	+	-	-
Frente prominente	+	+	+	+	+
Cejas arqueadas	-	+	-	+	+
Hiptelorismo	+	+	+	-	+
Puente nasal ancho y plano	+	+	+	+	+
<i>Filtrum</i> corto	+	+	+	-	+
Paladar hendido	+	-	-	+	+
Micrognatia	-	+	+	+	+
Alteración en el pabellón auricular	-	+	-	+	+

* Labio y paladar hendido.

** Hoyuelos preauriculares bilaterales y en el cuello del lado derecho.

En este trabajo, se presenta una serie de cinco casos del SWH en el suroccidente de Venezuela con el objeto de describir las características clínicas y los hallazgos de estudios citogenéticos y de *microarrays*, y se resalta la evaluación médica interdisciplinaria y el asesoramiento genético familiar.

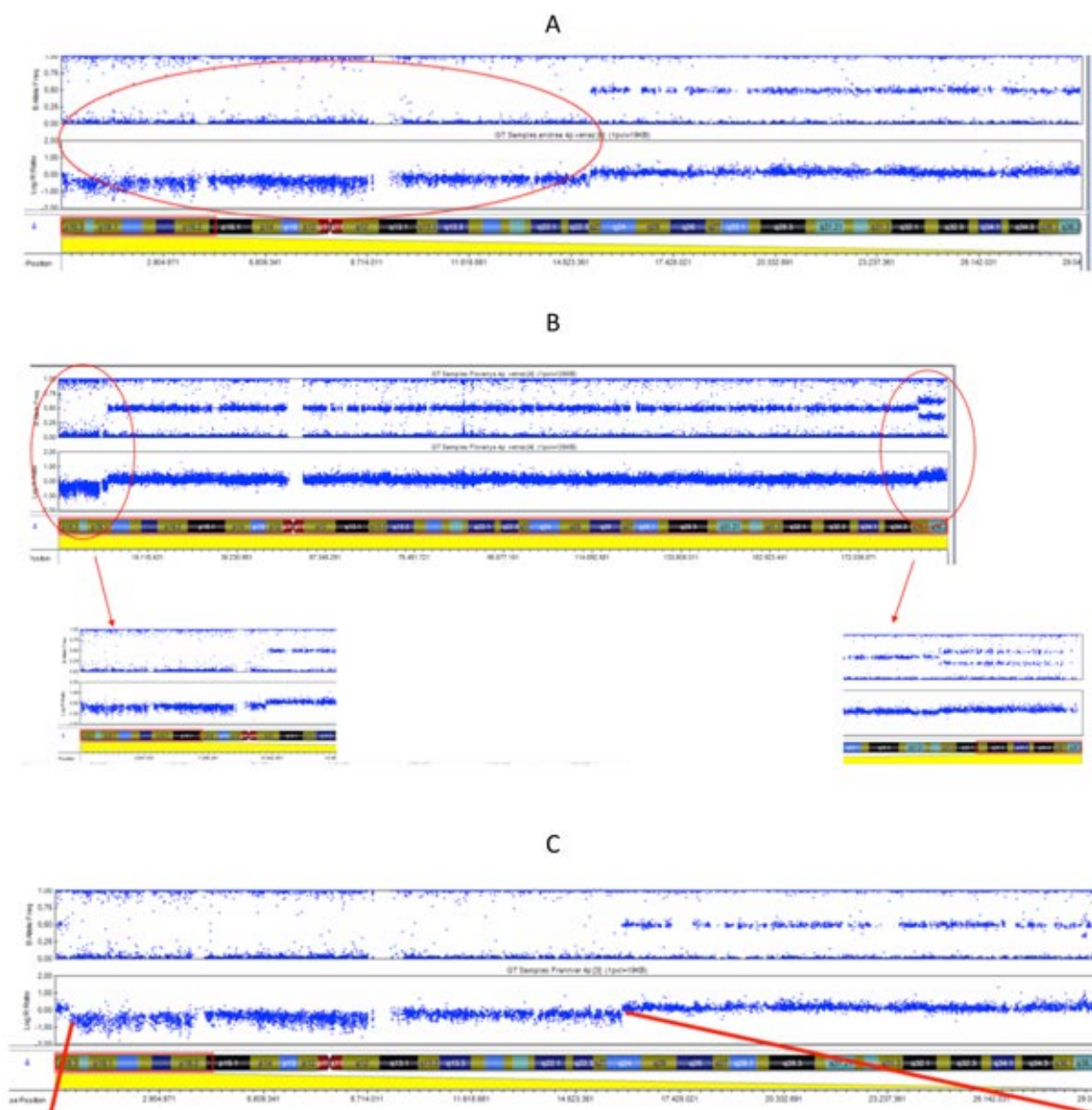
DESCRIPCIÓN DE LOS CASOS

Se estudiaron cinco pacientes, tres de sexo femenino, procedentes de diferentes localidades de tres estados del suroccidente

de Venezuela, Barinas, Mérida y Zulia (sur del lago de Maracaibo). En ningún caso, se presentó el antecedente de consanguinidad parental y cada paciente correspondió con un caso único en su familia, es decir, no se presentaron antecedentes similares a este en la familia de ambos progenitores.

Todos los pacientes fueron, inicialmente, evaluados por el Servicio de Neuropediatría con edades de ingreso que oscilaron entre los 7 y los 22 meses de edad, donde eran referidos a la Unidad de Genética Médica de la

FIGURA 2. Resultados de los estudios de *microarrays*. A corresponde al caso 1, con *deleción terminal*; B, al caso 2, en el cual se evidencia *alteración genética adicional en el brazo largo del cromosoma 4*, y C, al caso 4, en el que se muestra la *deleción intersticial*



Universidad de Los Andes para su evaluación interdisciplinaria. Los hallazgos clínicos para el inicio de la evaluación fueron, en todos los casos, dismorfia facial, retraso del desarrollo psicomotor y pondoestatural. En cuatro casos, los niños fueron producto de primera gesta, cuyas edades maternas oscilaron entre 20 y 34 años de edad al momento de la concepción y, en un caso, fue tercera gesta con edad de 33 años. El diagnóstico prenatal de retraso del crecimiento intrauterino se presentó en dos casos (casos 3 y 4).

Nacieron por cesárea cuatro de los casos y dos de ellos fueron pretérmino. Presentaron microcefalia al momento de nacer todos, excepto el caso 4. Igualmente, todos tuvieron peso y talla al nacer por debajo de 2 en el puntaje de desviación estándar, excepto el caso 3, que fue el único que no ameritó hospitalización en el período neonatal precoz.

En la *Figura 1*, se muestran las características clínicas faciales, que son descritas en la *Tabla 1*. En la *Tabla 2*, se resumen los hallazgos clínicos frecuentes, en los pacientes estudiados.

Según la técnica alcanzada, los estudios citogenéticos de los casos 1-4 fueron normales; no se pudo visualizar ninguna alteración. Por su parte, en el caso 5, el estudio arrojó el diagnóstico de SWH en mosaico 46,XY,4p-[34]/46,XY[6] (40 metafases estudiadas). En la *Tabla 3*, se muestran los resultados de los estudios de *microarrays* y, en la *Figura 2*, se ilustran algunos de los *microarrays* en estos pacientes.

DISCUSIÓN

El SWH es una entidad infrecuente resultante de la pérdida parcial de la porción distal del brazo corto del cromosoma 4.^{11,12} Todos los pacientes estudiados mostraron por completo los hallazgos clínicos primordiales y la única manifestación frecuente en la totalidad de los pacientes fueron las infecciones recurrentes, como se exhibe en la *Tabla 1*. Entre los rasgos faciales exhibidos, como ya se hizo referencia, presentaron en conjunto el típico aspecto de casco de guerrero griego.^{5,6,12-14} La presencia de estos hallazgos debe orientar el diagnóstico, por lo cual debe iniciarse un estudio interdisciplinario de las diversas anomalías que forman parte del espectro clínico de la entidad.

Por su parte, las convulsiones asociadas al SWH ocurren, generalmente, entre los 3 y los 23 meses de edad; sin embargo, existen algunos informes de convulsiones neonatales.⁴ En todos los casos expuestos en este estudio, se presentaron entre los 7 y los 8 meses de edad. Solo en dos casos, las crisis se han asociado a fiebre y el tipo más frecuente fueron las crisis generalizadas tónicas en dos casos. Cuatro de estos pacientes requirieron el uso de dos o más fármacos para el control de las convulsiones; sin embargo, estas fueron recurrentes. Tres pacientes han presentado diversos estatus epilépticos; dos ellos han requerido atención en Cuidados Intensivos Pediátricos.

Otra característica que puede estar presente en el SWH es la dificultad en la alimentación,¹⁴ que

TABLA 2. Manifestaciones clínicas descritas en el síndrome de Wolf-Hirschhorn¹

Hallazgo	%	Caso 1	Caso 2	Caso 3	Caso 4	Caso 5
Clínica primordial						
Rasgo facial característico	100	+	+	+	+	+
RCIU/retraso en el crecimiento	80-100	+	+	+	+	+
Retraso del desarrollo psicomotor	100	+	+	+	+	+
Epilepsia (inicio-meses)	70-100	+(8 m.)*	+(8 m.)**	+(8 m.)***	+(7 m.)*	+(7 m.)****
Manifestaciones frecuentes						
Alteraciones visuales	30-60	+	-	-	+	+
Alteraciones auditivas	50-60	NP	NP	-	-	NP
Cardiopatía congénita	50	+	+	-	+ ^a	+ ^a
Alteraciones genitourinarias	33-60	-	+ ^b	+ ^c	+ ^d	+ ^e
Alteraciones esqueléticas	20-60	+ ^{f,g}	+ ^h	+ ^f	+ ^f	-
Infecciones recurrentes	30-60	+	+	+	+	+
Otros						
Hipotonía	-	-	+	+	+	+
Malformaciones en el sistema nervioso central	80	80	+	+	-	++

RCIU: retraso del crecimiento intrauterino; NP: no precisado; % es la frecuencia del hallazgo encontrado en la referencia 1;

* Crisis generalizadas tónicas; ** Crisis de ausencia atípica; *** Crisis mioclónica/clónica generalizada;

**** Crisis tónico-clónica generalizada; ^a Repercusión hemodinámica; ^b Hipoplasia renal; ^c Microlitiasis renal izquierda;

^d Criptorquidia bilateral; ^e Hipospadía; ^f Braquidactilia; ^g Pie equino bilateral; ^h Escoliosis.

puede repercutir en su desarrollo pondoestatural. Además, las cardiopatías congénitas pueden estar presentes en el 50 % e incluyen defectos septales, estenosis pulmonar y *ductus* arterioso permeable.² Cuatro de los pacientes presentan cardiopatía congénita, todos con comunicación interauricular con gravedad variable, en dos casos, aislados y, en los otros dos casos, asociados a estenosis pulmonar. Los dos casos con repercusión hemodinámica fueron los pacientes de sexo masculino. A nivel renal, en un caso, se evidenció hipoplasia renal bilateral y, en otro, microlitiasis izquierda, ambos de sexo femenino; a nivel genital, en un caso, se presentó criptorquidia bilateral y, en el otro, hipospadia.

El SWH se encuentra asociado con una alta tasa de mortalidad, aproximadamente, del 30 % en los dos primeros años de vida. Las causas más comunes de muerte son infecciones del tracto respiratorio inferior y las complicaciones producidas por las cardiopatías congénitas.^{2,11} Todos los pacientes de esta serie de casos se encuentran vivos al momento de escribir este informe, a pesar de las diversas complicaciones descritas.

La región crítica del SWH incluye tres genes candidatos, *WHSC1* (OMIM #602952), *WHSC2* (OMIM #606026) y *LETM1* (OMIM #604407). Los pacientes con una microdelección en 4p16.3 menor 5 Mb son poco frecuentes y representan menos del 3 % de los casos.¹⁴ Dos de los casos acá expuestos mostraron este tipo de alteración (2 y 3) y, en los casos 2 y 5, se encontró otro tipo de alteración estructural (Tabla 2). Como se mencionó, los estudios de *microarrays* permiten la detección de

otras alteraciones de material genético en regiones cromosómicas distintas, evento que puede ser muy frecuente en este síndrome (alrededor del 40-45 %).¹ El estudio de este grupo de pacientes fue iniciado por citogenética convencional por bandas G, a pesar de la clínica presentada; solo el caso 5 presentó alteración distintiva para el SWH. Es por ello por lo que se emplearon *microarrays*, que, además de confirmar el diagnóstico, como ya se hizo referencia, podían describir otras alteraciones estructurales.

El caso 3 presentó la alteración estructural más pequeña y aislada, y, aunque mostró todos los hallazgos clínicos primordiales, no hubo alteraciones visuales, auditivas y cardiopatía congénita, además de ser el único que realizaba marcha.

Se presenta una serie de cinco casos de SWH y se resaltan sus características clínicas, ya que, a través de estas, se puede orientar el diagnóstico inicial, con el objeto de brindar una atención médica interdisciplinaria que pueda evaluar las diferentes alteraciones, así como las complicaciones que pueden exhibir y brindarle el adecuado tratamiento médico, terapéutico o quirúrgico. El diagnóstico debe ser confirmado a través de las técnicas disponibles ya mencionadas, y, con el posterior estudio a los progenitores, se podrá brindar el adecuado asesoramiento genético familiar. ■

Agradecemos a la Asociación Española de Síndrome de Wolf-Hirschhorn (AESWH) y en especial a Doña Natalia Graña. El soporte para los estudios de *microarrays* de SNPs

TABLA 3. Listado de reordenamientos genómicos encontrados en los pacientes con síndrome de Wolf-Hirschhorn

Casos	Delección 4p Tamaño (Mb) Fórmula	Alteraciones adicionales Tamaño (Mb) Fórmula
Caso 1	15,08 arr (GRCh37) 4p16.3 - p15.32 (49450 - 15079533) x 1	-
Caso 2	3,76 arr (GRCh37) 4p16.3 (49450 - 3765977) x 1	Trisomía 4q de 6,09 4q35.1-q35.2 (184876413 - 190963766) x 3
Caso 3	3,76 arr (GRCh37) 4p16.3 (49450 - 3767394) x 1	-
Caso 4	15,40* arr (GRCh37) 4p16.3 - p15.32 (410015 - 15814814) x 1	-
Caso 5	7,58 arr (GRCh37) 4p16.3 - p16.1 (49450 - 7586924) x 1	Trisomía 10q de 0,24 10q26.3 (135234580 - 135477883) x 3

* Delección intersticial.

proceden del convenio firmado entre la AESWH y el INGEMM (a través de la FIBHULP; PI-2734; PI Dres. Lapunzima y Nevado) y Fondo de Investigaciones Sanitarias ISCIII, PI FIS 18/1433 IP Dr. Nevado).

A la Licenciada Rosalía Gumina F., directora de la Biblioteca del Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes, Universidad de Los Andes.

REFERENCIAS

- Blanco-Lago R, Malaga-Dieguez I, Granizo-Martínez JJ, Carrera-García L, et al. Síndrome de Wolf-Hirschhorn. Descripción de una cohorte española de 51 casos y revisión de la literatura. *Rev Neurol*. 2017; 64(9):393-400.
- Gamble JF, Kurian DJ, Udani AG, Greene NH. Airway management in a patient with Wolf-Hirschhorn syndrome. *Case Rep Pediatr*. 2016; 2016:7070125.
- Battaglia A, Carey JC, South ST. Wolf-Hirschhorn syndrome: A review and update. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2015; 169(3):216-23.
- Go H, Haneda K, Maeda H, Ogasawara K, et al. Early postnatal seizures in a neonate with Wolf-Hirschhorn syndrome. *AJP Rep*. 2016; 6(4):e427-9.
- Ho KS, South ST, Lortz A, Hensel CH, et al. Chromosomal microarray testing identifies a 4p terminal region associated with seizures in Wolf-Hirschhorn syndrome. *J Med Genet*. 2016; 53(4):256-63.
- Rutherford EL, Lowery LA. Exploring the developmental mechanisms underlying Wolf-Hirschhorn Syndrome: Evidence for defects in neural crest cell migration. *Dev Biol*. 2016; 420(1):1-10.
- Solari AJ. Cariotipo humano y cromosomopatía. En: Solari AJ. *Genética Humana. Fundamentos y aplicaciones en Medicina*. 4.ª ed. Buenos Aires: Panamericana; 2011. Págs.423-56.
- Vermeesch JR, Fiegler H, De Leeuw N, Szuhai K, et al. Guidelines for molecular karyotyping in constitutional genetic diagnosis. *Eur J Hum Genet*. 2007; 15(11):1105-14.
- Miller DT, Adam MP, Aradhya S, Biesecker LG, et al. Consensus statement: chromosomal microarray is a first-tier clinical diagnostic test for individuals with developmental disabilities or congenital anomalies. *Am J Hum Genet*. 2010; 86(5):749-64.
- Cigudosa García JC, Lapunzina Badía P. Consenso para la implementación de arrays (CGH y SNP-arrays) en la Genética Clínica. 2012. [Consulta: 15 de febrero de 2019]. Disponible en: https://www.instituto-roche.es/recursos/publicaciones/158/juan_c_cigudosa_pablo_lapunzina_coords_consenso_para_la_implementacion_de_los_arrays_cgh_y_snp_arrays_en_la_genetica_clinica.
- Tsukamoto M, Yamanaka H, Yokoyama T. Anesthetic considerations for a pediatric patient with Wolf-Hirschhorn syndrome: a case report. *J Dent Anesth Pain Med*. 2017; 17(3):231-3.
- Deeb A. Diabetes Mellitus Secondary to Acute Pancreatitis in a Child with Wolf-Hirschhorn Syndrome. *Case Rep Endocrinol*. 2017; 2017:3892467.
- Cammarata-Scalisi F, Callea M, Araque D, Lacruz-Rengel M, et al. Características clínicas y citogenéticas en el síndrome de Wolf-Hirschhorn. Serie de casos. *Avan Biomed*. 2015; 4(2):48-55.
- Chen CP, Chen CY, Chern SR, Wu PS, et al. Prenatal diagnosis of a 1.6-Mb 4p16.3 interstitial microdeletion encompassing *FGFR1* and *TACC3* associated with bilateral cleft lip and palate of Wolf-Hirschhorn syndrome facial dysmorphism and short long bones. *Taiwan J Obstet Gynecol*. 2017; 56(6):821-6.

ANEXO

Estudio citogenético convencional

Se utilizaron linfocitos de sangre periférica, a la cual se le agregó solución de heparina a razón de 500 UI, como anticoagulante. La muestra se sembró en un frasco de cultivo RPMI 1640 y se agregó fitohemaglutinina como mitógeno. Los cultivos permanecieron 72 horas en estufa a 37 °C. Después de este tiempo, se agregó colchicina para detener la mitosis en metafase. Posteriormente, se sometieron las células a un “choque hipotónico” con CIK 0,075 M. Los preparados se realizaron con fijador (3 : 1 de etanol/ácido acético) y luego se goteó la suspensión celular sobre un portaobjetos y se secó al aire. Se utilizó tripsina y el colorante de Giemsa para obtener el patrón de bandeo G, utilizado como estándar.⁷ Se analizaron 50 metafases por paciente.

Microarrays de polimorfismos de nucleótido único de alta densidad

Las muestras de ácido desoxirribonucleico (ADN) han sido extraídas a partir de sangre depositada en la tarjeta The Perkin Elmer Spot Saver RUO Card #226-1005 utilizando Masterpure de Epicentre (Illumina, San Diego, CA, USA). Estas muestras se cuantificaron usando PicoGreen (Invitrogen Corporation, Carlsbad, CA, USA). El estudio genético se desarrolló por *microarrays* de SNP en cada paciente (CytoSNP 850K Infinium BeadChip, de 850 000 sondas de Illumina, San Diego, USA), de acuerdo con las especificaciones del fabricante, y se indicó la localización cromosómica, el tamaño de la deleción y el tipo de alteración genética presente: deleción aislada, asociada a duplicación u otros reordenamientos complejos presentes. Los datos de la imagen se analizaron usando la herramienta Chromosome Viewer contenida en Genome Studio (Illumina, San Diego, CA, USA). Todas las posiciones genómicas se basaron en NCBI Build 37 (dbSNP versión 130).

En los casos con reordenamientos adicionales terminales, estos fueron validados mediante *multiplex ligation-dependent probe amplification*, siguiendo las especificaciones del fabricante (kit SALSA: p264; con 10 sondas que cubrían 5,1 Mb del telómero del brazo largo del cromosoma 4 y el p286; con 13 sondas que cubrían 5,6 Mb del telómero del brazo largo del cromosoma 10, MRC-Holland, The Netherlands). Adicionalmente, el caso con reordenamiento intersticial fue validado mediante el kit SALSA p358, que contenía 17 sondas que cubrían 3 Mb en el telómero del brazo corto del cromosoma 4).

Análogos de prostaglandinas I2 (epoprostenol y treprostinil) para el tratamiento de la hipertensión pulmonar refractaria secundaria a displasia broncopulmonar en un lactante

Prostaglandin I2 analogs (epoprostenol and treprostinil) as a treatment for refractory bronchopulmonary dysplasia-induced pulmonary hypertension in an infant

Dra. Nuria Puente Ubierna^a, Dr. Luis Bachiller Carnicero^a, Dra. Araceli Corredera Sánchez^a,
Dr. José A. Martínez Orgado^a y Dra. María J. del Cerro Marín^b

RESUMEN

La hipertensión pulmonar es una complicación frecuente de la displasia broncopulmonar. A pesar de su alta incidencia, existen pocos tratamientos disponibles. El epoprostenol y el treprostinil son análogos de las prostaglandinas I2, que activan la adenilato ciclasa e incrementan el adenosín monofosfato cíclico en las células de la musculatura lisa de la arteria pulmonar y pueden resultar eficaces en el tratamiento de estos pacientes. Se presenta el caso de un prematuro de extremado bajo peso con hipertensión pulmonar secundaria a displasia broncopulmonar grave, no respondedora a óxido nítrico inhalado y sildenafil, que fue tratado con análogos de prostaglandinas I2. En nuestro paciente, este tratamiento evidenció mejoría clínica y ecocardiográfica significativa tras varias semanas de tratamiento.

Palabras clave: treprostinil, epoprostenol, hipertensión pulmonar, displasia broncopulmonar, recién nacido prematuro.

ABSTRACT

Pulmonary hypertension is a common complication of bronchopulmonary dysplasia, with a high mortality rate. Despite the high incidence of pulmonary hypertension, there are few available treatments. Epoprostenol and treprostinil are prostaglandin I2 analogs that activate adenylate cyclase and increase cyclic adenosine monophosphate in the pulmonary arterial smooth muscle cells. Therefore, they may be an effective treatment for these patients. We report the use of prostaglandin I2 analogs in an extremely low birth weight preterm baby with severe bronchopulmonary dysplasia associated with pulmonary hypertension non-responding to inhaled nitric oxide and sildenafil. In our patient this treatment resulted in remarkable clinical and echocardiographic improvement, evident after a few weeks of treatment.

Key words: treprostinil, epoprostenol, pulmonary hypertension, bronchopulmonary dysplasia, infant, premature.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2019.e413>

Cómo citar: Puente Ubierna N, Bachiller Carnicero L, Corredera Sánchez A, Martínez Orgado JA, del Cerro Marín MJ. Análogos de prostaglandinas I2 (epoprostenol y treprostinil) para el tratamiento de la hipertensión pulmonar refractaria secundaria a displasia broncopulmonar en un lactante. *Arch Argent Pediatr* 2019;117(4):e413-e415.

INTRODUCCIÓN

La hipertensión pulmonar es una complicación frecuente de la displasia broncopulmonar, debido a una alteración de la angiogénesis pulmonar. Su incidencia en los pacientes con displasia broncopulmonar moderada-grave es del 18-37 %, y alcanza una mortalidad del 48 % en los dos primeros años tras el diagnóstico.¹ A pesar de su alta incidencia, existen pocos tratamientos disponibles. En la actualidad, el tratamiento de primera línea se basa en estimular el efecto del óxido nítrico en la vasculatura pulmonar, tanto de forma directa, mediante la administración de óxido nítrico inhalado, como prolongando la vida media del óxido nítrico con inhibidores del guanosina monofosfato cíclico (GMPc), como el sildenafil.² Recientemente, ha surgido un gran interés en el uso de otros fármacos que ya han sido empleados en niños mayores y adultos, como los análogos de prostaglandinas I2.^{3,4}

Nuestro artículo presenta el caso de un lactante con hipertensión pulmonar refractaria, secundaria a displasia broncopulmonar, con buena evolución tras la administración de este tratamiento, lo que podría suponer un cambio significativo en la evolución y el pronóstico de estos pacientes.

CASO CLÍNICO

Se presenta a un prematuro de extremado bajo peso (27¹ semanas de edad gestacional, con peso al nacer de 600 g), que nació tras completar el ciclo de maduración pulmonar. Inicialmente,

- a. Servicio de Pediatría y Neonatología, Hospital Clínico San Carlos, Madrid, España.
b. Servicio de Pediatría, Hospital Ramón y Cajal, Madrid, España.

Correspondencia:

Dra. Nuria Puente Ubierna: nuriaburg@hotmail.com

Financiamiento: Ninguno.

Conflicto de intereses: Ninguno que declarar.

Recibido: 21-7-2018

Aceptado: 16-1-2019

precisó asistencia con presión positiva continua en las vías respiratorias (*continuous positive airway pressure*; CPAP, por sus siglas en inglés), pero luego fue intubado, debido al desarrollo de una insuficiencia respiratoria progresiva, que requirió tres dosis de surfactante. El tercer día de vida, se administró ibuprofeno por *ductus* arterioso persistente y, el día 30 de vida, un ciclo de dexametasona por displasia broncopulmonar. Requiere ventilación de alta frecuencia oscilatoria en varias ocasiones, debido al deterioro respiratorio asociado a infecciones nosocomiales. Todos los intentos de extubación fueron fallidos, por lo que, finalmente, se realizó una traqueostomía en el día 125 de vida.

En el día 42 de vida, se observaron, en la ecocardiografía, signos de hipertensión pulmonar leve-moderada, por lo que se inició el tratamiento con óxido nítrico inhalado de 20 partes por millón (ppm). Dos semanas más tarde, debido a la escasa respuesta al óxido nítrico inhalado y a la milrinona a razón de 0,75 mg/kg/min, se añadieron 2 mg/kg/día de sildenafil. 60 días más tarde, persistía la hipertensión pulmonar, por lo que se inició bosentán a razón de 1 mg/kg/12 h, que fue suspendido por la hipotensión sistémica. Se realizó un estudio con angiografía computada (TC), que descartó la presencia de estenosis de las venas pulmonares y otras anomalías cardiovasculares.

El día 148 de vida, dada la ausencia de mejoría con el tratamiento previo, se inició epoprostenol intravenoso a razón de 2 ng/kg/min, con un incremento progresivo hasta 10 ng/kg/min en dos semanas. Presentó una mejoría gradual, tanto desde el punto de vista clínico, con el descenso de la asistencia respiratoria y la reducción de las necesidades de fracción inspirada de oxígeno (FiO₂) del 100 % al 35 %, como desde el punto de vista ecocardiográfico, con el paso del tabique interventricular de tipo III a tipo I y el descenso en la medición de la insuficiencia tricuspídea de 45 mmHg a 20 mmHg. Por este motivo, se sustituyó el tratamiento con epoprostenol intravenoso por treprostinil subcutáneo en infusión a 3 ng/kg/min, con un aumento progresivo hasta alcanzar los 32 ng/kg/min en 4 semanas. El tratamiento fue bien tolerado y no presentó reacciones locales ni efectos secundarios sistémicos. Tres meses más tarde, el paciente fue dado de alta con ventilación mecánica invasiva conectada a la traqueostomía. Hubo buen aprendizaje y manejo de la bomba de infusión continua por parte de los

cuidadores. Recibió el alta con un peso de 4600 g, con nutrición enteral por vía oral, y completó las tomas por sonda nasogástrica, y con controles domiciliarios tanto por parte de enfermería como del personal médico. Permaneció estable desde el punto de vista respiratorio y hemodinámico, pero, finalmente, falleció a los 10 meses de vida debido a un *shock* hipovolémico secundario a una gastroenteritis aguda.

DISCUSIÓN

El tratamiento de la hipertensión pulmonar secundaria a la displasia broncopulmonar grave debe basarse en un intenso tratamiento de soporte para minimizar el daño pulmonar secundario a la ventilación mecánica, limitar la hiper- e hipoventilación, la hiperhidratación del paciente, y cuidar aspectos, como la nutrición. En relación con el tratamiento farmacológico, el óxido nítrico inhalado y el sildenafil son los fármacos más usados; ambos son eficaces y seguros en niños pretérmino, según los datos disponibles.^{5,6} En los adultos, se han descrito resultados eficaces con el uso del bosentán, antagonista de la endotelina-1, pero la experiencia en los pacientes con hipertensión pulmonar secundaria a la displasia broncopulmonar se limita a series de casos.⁷

El epoprostenol es un análogo de las prostanglandinas I₂ que activa la adenilato ciclasa e incrementa el adenosín monofosfato cíclico (AMPC) de las células musculares lisas de la arteria pulmonar. En el estudio realizado por Yung et al.,⁸ que incluye a 35 lactantes con hipertensión pulmonar, se describe un aumento de la supervivencia al año, a los 5 y a los 10 años, del 94 %, del 81 % y del 61 %, respectivamente. Sin embargo, apenas es usada en neonatos por el riesgo de hipotensión sistémica y de alteración en la relación ventilación-perfusión.⁹ Además, debido a su corta vida media de 6 minutos, debe administrarse en perfusión para evitar cambios bruscos en la dosificación que puedan desencadenar un empeoramiento agudo de la hipertensión pulmonar.¹⁰

El treprostinil, otro análogo de las prostacilinas, muestra una vida media de 3 horas y puede administrarse no solo por vía oral e intravenosa, sino también por vía subcutánea, sin evidenciar efectos secundarios locales significativos.¹¹ La administración subcutánea, que evita el uso de un catéter venoso central, junto con la vida media más larga y los escasos efectos secundarios, representan una ventaja con respecto

al uso de epoprostenol. El treprostínil subcutáneo e intravenoso se administra, generalmente, en una dosis inicial de 1,25-2 ng/kg/min, con un incremento progresivo hasta alcanzar la dosis de mantenimiento de 50-80 ng/kg/min.¹²

En España, el uso tanto de sildenafil como de epoprostenol y de treprostínil son *off label*. El sildenafil está aprobado en los mayores de 1 año, y los otros dos, en los mayores de 18 años. Por este motivo, y debido a los potenciales beneficios terapéuticos para el paciente, fue necesario obtener el consentimiento informado verbal por parte de los padres.

En nuestro paciente, el tratamiento con prostaglandinas I2 evidenció una mejoría clínica y ecocardiográfica muy significativa con descenso de las necesidades de oxígeno y de los parámetros de soporte respiratorio y cambio del tabique interventricular de tipo III a tipo I tras varias semanas de tratamiento.

Según nuestro conocimiento, este es el primer artículo de habla hispana publicado en relación con un lactante con displasia broncopulmonar grave asociada a hipertensión pulmonar no respondedora a óxido nítrico inhalado y sildenafil, tratado con análogos de prostaglandinas I2, con sostenida mejoría clínica y ecocardiográfica.

Aunque nuestro artículo está en consonancia con otras series de casos,^{3,13} son necesarios ensayos multicéntricos controlados aleatorizados con seguimiento a largo plazo para establecer la seguridad, la eficacia y las pautas óptimas del treprostínil en pacientes con hipertensión pulmonar. ■

REFERENCIAS

1. Khemani E, McElhinney DB, Rhein L, Andrade O, et al. Pulmonary artery hypertension in formerly premature infants with bronchopulmonary dysplasia: Clinical features and outcomes in the surfactant era. *Pediatrics*. 2007; 120(6):1260-9.
2. Kumar VHS. Diagnostic Approach to Pulmonary Hypertension in Premature Neonates. *Children (Basel)*. 2017; 4(9):E75.
3. Siehr SL, Ivy DD, Miller-Reed K, Ogawa M, et al. Children with pulmonary arterial hypertension and prostanoid therapy: long-term hemodynamics. *J Heart Lung Transplant*. 2013; 32(5):546-52.
4. Melnick L, Barst RJ, Rowan CA, Kerstein D, et al. Effectiveness of transition from intravenous epoprostenol to oral/inhaled targeted pulmonary arterial hypertension therapy in pediatric idiopathic and familial pulmonary arterial hypertension. *Am J Cardiol*. 2010; 105(10):1485-9.
5. Steinhorn RH. Advances in Neonatal Pulmonary Hypertension. *Neonatology*. 2016; 109(4):334-44.
6. Kumar P, Committee on Fetus and Newborn, American Academy of Pediatrics. Use of Inhaled Nitric Oxide in Preterm Infants. *Pediatrics*. 2014; 133(1):164-70.
7. Krishnan U, Krishnan S, Gewitz M. Treatment of Pulmonary Hypertension in Children with Chronic Lung Disease with Newer Oral Therapies. *Pediatr Cardiol*. 2008; 29(6):1082-6.
8. Yung D, Widlitz AC, Rosenzweig EB, Kerstein D, et al. Outcomes in children with idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Circulation*. 2004; 110(6):660-5.
9. Abman SH, Hansmann G, Archer SL, Ivy DD, et al. Pediatric pulmonary hypertension: guidelines from the American Heart Association and American Thoracic Society. *Circulation*. 2015; 132(21):2037-99.
10. Lakshminrusimha S, Mathew B, Leach CL. Pharmacologic strategies in neonatal pulmonary hypertension other than nitric oxide. *Semin Perinatol*. 2016; 40(3):160-73.
11. Ferdman D, Rosenzweig E, Zuckerman W, Krishnan U. Subcutaneous Treprostínil for Pulmonary Hypertension in Chronic Lung Disease of Infancy. *Pediatrics*. 2014; 134(1):e274-8.
12. Vorhies EE, Ivy DD. Drug Treatment of Pulmonary Hypertension in Children. *Paediatr Drugs*. 2014; 16(1):43-65.
13. McIntyre CM, Hanna BD, Rintoul N, Ramsey EZ. Safety of epoprostenol and treprostínil in children less than 12 months of age. *Pulm Circ*. 2013; 3(4):862-9.

Quiste pulmonar congénito gigante que imita neumotórax a tensión en un niño

Huge congenital cystic lung lesion mimicking tension pneumothorax in a child

Dr. Ning Wang^a, Dr. Xuedong Wu^a, Dra. Shanshan Zhang^a y Dra. Na Li^a

RESUMEN

El tratamiento de los lactantes con quistes pulmonares congénitos conlleva una resección quirúrgica. Las variaciones en la ubicación y el tamaño del quiste de aire en el pulmón afectado implican la selección de diferentes estrategias quirúrgicas. La presencia de quistes pulmonares congénitos gigantes que imitan un neumotórax a tensión no permitiría tomar una decisión precisa y realizar un tratamiento oportuno durante una emergencia respiratoria. Los escasos informes sobre este tipo de experiencia hacen referencia a quistes a tensión durante la niñez. En este artículo, presentamos el caso de un niño con un quiste pulmonar congénito gigante que imita neumotórax a tensión según las manifestaciones clínicas y las evaluaciones del diagnóstico por imágenes. La descompresión instantánea del neumotórax a tensión no logró aliviar la dificultad respiratoria del niño. En los niños que presentan evidencia clínica de neumotórax a tensión, se debe excluir la posibilidad de un quiste pulmonar congénito gigante.

Palabras clave: enfermedad pulmonar, anomalías congénitas, quistes, neumotórax, niño hospitalizado.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2019.e416>

Texto completo en inglés:

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2019.eng.e416>

Cómo citar: Wang N, Wu X Zhang S, Li N. Quiste pulmonar congénito gigante que imita neumotórax a tensión en un niño. *Arch Argent Pediatr* 2019;117(4):e416-e419.

INTRODUCCIÓN

La estrategia de tratamiento de los quistes pulmonares congénitos sigue siendo polémica.^{1,2} La resección quirúrgica continúa siendo una opción para los lactantes sintomáticos con quistes pulmonares congénitos.³ Los síntomas

respiratorios, combinados con los hallazgos positivos en las imágenes, permiten que los pediatras identifiquen a los lactantes sintomáticos con quistes pulmonares congénitos. No obstante, un quiste pulmonar enorme caracterizado por dificultad respiratoria y los cambios particulares en las imágenes producto de una gran lesión expansiva en la cavidad torácica dificultan la identificación de un neumotórax a tensión (NT). Aquí presentamos el caso de un lactante sintomático con un quiste pulmonar congénito gigante que imita NT y que resultó desconcertante cuando el niño se presentó con una emergencia respiratoria.

A propósito de un caso

Se presentó en la sala de emergencias pediátricas un niño de 11 meses de edad con dificultad respiratoria y tos improductiva desde hacía tres días. La madre no había recibido atención prenatal. El niño nació a término y aparentemente sano. Los padres negaron episodios de sibilancias, enfermedades congénitas y antecedentes de traumatismos y de contacto con tuberculosis. El niño era delgado y tenía retraso del crecimiento. Los signos vitales eran frecuencia respiratoria: 38 respiraciones por minuto, pulso: 130 latidos por minuto, presión arterial: 82/40 mmHg, temperatura corporal: 37,2 °C y saturación de oxígeno por pulsioxímetro: 82 %.

El niño tenía disnea y ortopnea. En el examen físico, el lado derecho del tórax estaba hiperinsuflado, el espacio intercostal estaba agrandado y no se hallaban los ruidos respiratorios. Se detectaron pulsos radiales bilaterales rápidos. En la gasometría arterial, se observó lo siguiente: PaO₂: 57 mmHg, PaCO₂: 41 mmHg, HCO₃⁻: 23 mmol/l, exceso de base: -4 mmol/l, pH: 7,35 a temperatura ambiente. En la tomografía computada (TC) de tórax, se observó compresión total del pulmón derecho, vísceras sin hallazgos (incluida la tráquea, el pericardio y el mediastino) y translocación hacia la izquierda (Figuras 1, a1 y a2). El radiólogo de guardia advirtió sobre la presencia de un neumotórax a tensión. El diagnóstico primario fue neumotórax a tensión.

^a Departamento de Cirugía Pediátrica, Primer Hospital Afiliado, Universidad de Dali, Yunnan, China.

Correspondencia:

Dr. Ning Wang: wn20153240@163.com

Financiamiento: Ninguno.

Conflicto de intereses: Ninguno que declarar.

Recibido: 3-9-2018

Aceptado: 11-2-2019

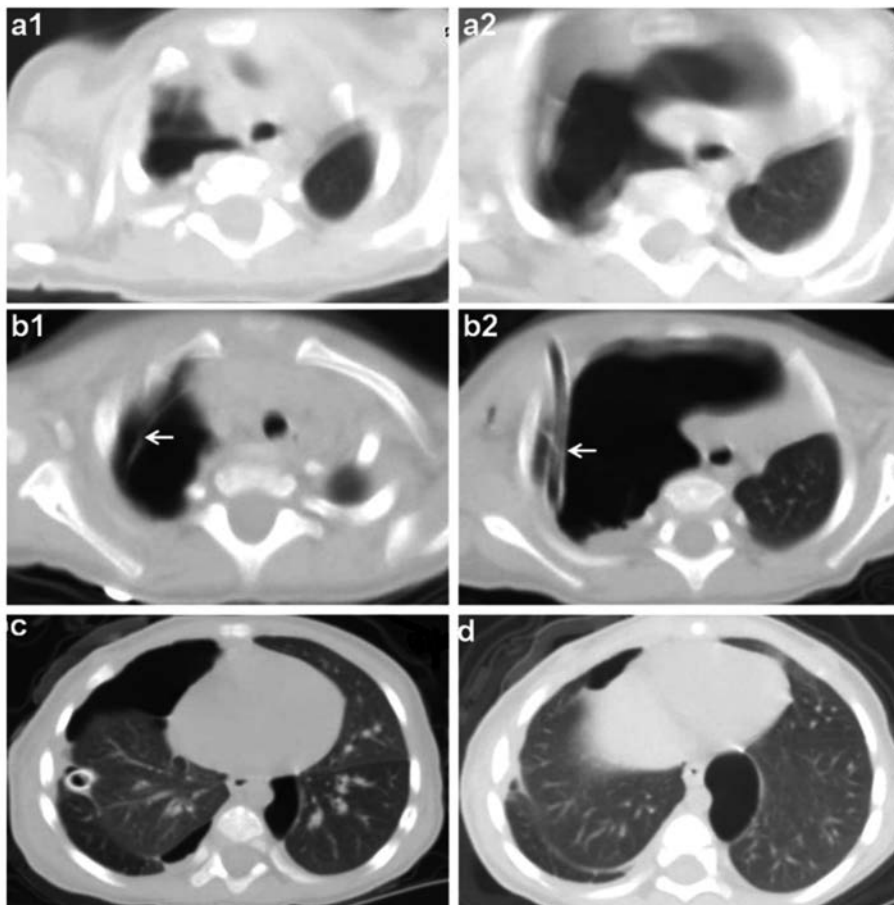
Inmediatamente se llevó al niño al quirófano para colocarle un drenaje torácico con anestesia general. Se le insertó un drenaje de calibre 26F en el segundo espacio intercostal en la línea medioclavicular. Desafortunadamente, el niño continuó presentando disnea y cianosis después de la colocación del drenaje torácico. La fluctuación del nivel del líquido en el frasco cerrado fue menor, y no se observaron fugas en forma de burbujas. Una TC posterior confirmó la correcta colocación del drenaje torácico. Mientras tanto, resultó sospechosa la presencia de una bulla gigante en el lado derecho del tórax y se observó condensación del pulmón derecho (Figuras 1, b1 y b2). Se realizó una torcotomía exploratoria con anestesia general. Se encontró un quiste de aire gigante originado en el lóbulo superior del pulmón derecho que ocupaba prácticamente toda la cavidad. El drenaje torácico se ubicó fuera del quiste de aire. Se retiró el quiste por completo y se

realizó un reclutamiento pulmonar. Después de la segunda intervención quirúrgica, desaparecieron los síntomas de dificultad respiratoria aguda y se corrigió la hipoxemia. En los informes patológicos, se detectó degeneración quística congénita del pulmón derecho. Los días 3 y 7, en las TC posteriores, se observaron reducción del volumen de gas y expansión del pulmón afectado (Figuras 1, c y d). El día 11, el niño recibió el alta sin otras complicaciones. Durante el seguimiento a tres años, el niño no presentó neumonía recurrente, tos, disnea ni otras complicaciones relacionadas. El estado físico y nutricional del niño mejoró significativamente.

DISCUSIÓN

Los quistes pulmonares congénitos son malformaciones poco frecuentes en las que las vías respiratorias terminales se reemplazan con áreas multiquísticas hiperproliferativas y

FIGURA 1. Tomografía computada de tórax durante el pre- y el posoperatorio del paciente. a1-a2: imágenes de la cúpula pleural y de la carina de la tráquea antes del drenaje torácico. b1-b2: imágenes de la cúpula pleural y de la carina de la tráquea después del drenaje torácico. c-d: imágenes del tórax correspondientes a los días 3 y 7 después de la resección del quiste



dilatadas.³ La incidencia de quistes pulmonares congénitos varía entre 1 cada 10 000 y 1 cada 35 000; la mayoría se detectan mediante ecografía a las 20 semanas de gestación.⁴

Las estrategias de tratamiento de los quistes pulmonares congénitos siguen siendo polémicas, ya que existen pocos conocimientos sobre la etiología y el progreso de la enfermedad. Anteriormente, la resección quirúrgica era la opción principal para el tratamiento de los quistes pulmonares congénitos. Según cirujanos pediátricos de Canadá, el 80 % de los neonatos con quistes pulmonares congénitos se sometieron a resección quirúrgica en última instancia.⁵ En la mayoría de los centros quirúrgicos pediátricos de todo el mundo, la implementación de la resección quirúrgica no consideraba el tamaño de los quistes ni los síntomas de los pacientes.⁶ Otros estudios apuntan a seleccionar adecuadamente a los pacientes que requieren intervención quirúrgica. A los pacientes sintomáticos con quistes pulmonares congénitos que no respondieron al tratamiento médico se les recomendó la resección quirúrgica.⁷ A los pacientes asintomáticos con estos quistes se les recomienda un tratamiento no quirúrgico.⁸ Si bien no existe consenso en cuanto al tratamiento quirúrgico de estos quistes, es más probable que los pacientes sintomáticos necesiten la resección quirúrgica.

La mayoría de los pacientes sintomáticos con quistes pulmonares congénitos requieren cirugía de emergencia debido al empeoramiento de su condición respiratoria o hemodinámica.⁶ Se observaron mayores tasas de complicaciones posoperatorias y mortalidad en los casos de cirugía de emergencia.⁶ Estas podrían estar relacionadas con la inestabilidad respiratoria de los pacientes sintomáticos al momento de la cirugía de emergencia. En el caso de los quistes grandes, la colocación de un drenaje transtorácico percutáneo con catéter antes de la resección quirúrgica puede ayudar a resolver la inestabilidad respiratoria y reducir la incidencia de complicaciones posoperatorias.⁹

Los quistes pulmonares congénitos podrían estar acompañados de neumotórax espontáneo (NE).^{10,11} Si bien el NE es poco frecuente en los niños, el 21 % de los casos de NE pediátrico están asociados con quistes pulmonares congénitos.² En los casos de quistes pulmonares congénitos complicados con NE, se requieren tanto la descompresión como la resección quirúrgica del quiste. En los casos de quistes pulmonares congénitos no acompañados de

neumotórax, existe una preocupación razonable por confundir el diagnóstico de los quistes pulmonares congénitos gigantes con un NT, lo que llevaría a la descompresión pleural y a no reducir la mayor presión ejercida por el gran quiste. La descompresión del NT debe garantizar la reducción de la mayor presión en la cavidad pleural. Sin embargo, el drenaje transtorácico percutáneo con catéter se coloca guiado con fluoroscopia, con los tubos o catéteres insertados en la lesión quística.⁹

Es raro encontrar niños asintomáticos con quistes pulmonares congénitos no detectados que presenten dificultad respiratoria repentina y cambios en las imágenes que indiquen un quiste de aire agrandado con características clínicas similares al NT. En este artículo, informamos el caso de un niño con un quiste pulmonar congénito no detectado que no presentó síntomas hasta la aparición de dificultad respiratoria. El agrandamiento repentino del quiste de aire provocó inestabilidad respiratoria y cambios similares a NT en las imágenes. No lograr la descompresión del NT revela la necesidad de distinguir con precisión los quistes pulmonares congénitos gigantes del NT.

Este caso sirve para que los pediatras recuerden considerar la probabilidad de quistes pulmonares congénitos gigantes cuando se presenten niños sintomáticos y hallazgos en las imágenes similares al diagnóstico de NT. En especial, se debe considerar la presencia de quistes pulmonares congénitos en los niños asintomáticos con quistes pulmonares congénitos no detectados que presenten las características clínicas de emergencia respiratoria similares a las del NT. ■

REFERENCIAS

1. Kapralik J, Wayne C, Chan E, Nasr A. Surgical versus conservative management of congenital pulmonary airway malformation in children: A systematic review and meta-analysis. *J Pediatr Surg.* 2016; 51(3):508-12.
2. Dotson K, Timm N, Gittelman M. Is spontaneous pneumothorax really a pediatric problem? A national perspective. *Pediatr Emerg Care.* 2012; 28(4):340-4.
3. Durell J, Lakhoo K. Congenital cystic lesions of the lung. *Early Hum Dev.* 2014; 90(12):935-9.
4. Lakhoo K. Management of congenital cystic adenomatous malformations of the lung. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2009; 94(1):F73-6.
5. Lo AY, Jones S. Lack of consensus among Canadian pediatric surgeons regarding the management of congenital cystic adenomatoid malformation of the lung. *J Pediatr Surg.* 2008; 43(5):797-9.
6. Stanton M, Njere I, Ade-Ajayi N, Patel S, Davenport M. Systematic review and meta-analysis of the postnatal management of congenital cystic lung lesions. *J Pediatr Surg.*

- 2009; 44(5):1027-33.
7. Parikh D, Samuel M. Congenital Cystic Lung Lesions: Is Surgical Resection Essential? *Pediatr Pulmonol.* 2005; 40(6):533-7.
 8. Ng C, Stanwell J, Burge DM, Stanton MP. Conservative management of antenatally diagnosed cystic lung malformations. *Arch Dis niño.* 2014; 99(5):432-7.
 9. Oh SH, Kim CY, Lee BS, Kim DK, et al. Transthoracic catheter drainage for large symptomatic congenital pulmonary airway malformation. *Pediatr Pulmonol.* 2017; 52(12):1572-7.
 10. Attou R, Reper P. Complicated pneumothorax and congenital lung cystic malformation. *Acta Clin Belg.* 2016; 71(5):313-5.
 11. Diaz Pumará E, Mortarini MA. Neumotórax hipertensivo como forma de presentación de una malformación adenomatoidea quística pulmonar. *Arch Argent Pediatr.* 2013; 111(2):e54-7.

Huge congenital cystic lung lesion mimicking tension pneumothorax in a child

Ning Wang, M.D.^a, Xuedong Wu, M.D.^a, Shanshan Zhang, M.S.^a and Na Li, M.S.^a

ABSTRACT

Treats of symptomatic infants with congenital cystic lung lesions (CCLs) need surgical resection. Variable location and size of the air cyst of involved lung mean that different surgical strategies must be selected. The presence of huge CCLs mimicking tension pneumothorax would hamper accurate judgment and timely treatment in dealing with respiratory emergencies. Rare experience reports are coping with childhood tension cystic lung lesion. We present a case of childhood huge CCLs which was similar to tension pneumothorax based on clinical manifestations and imaging evaluations. Implementation of instant decompression measure against tension pneumothorax failed to alleviate respiratory distress of child. We should exclude the possibility of huge lung cystic lesion in children when clinical evidence inclines to the diagnosis of tension pneumothorax.

Key words: lung diseases, congenital abnormalities, cysts, pneumothorax, hospitalized child.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2019.eng.e416>

To cite: Wang N, Wu X, Zhang S, Li N. Huge congenital cystic lung lesion mimicking tension pneumothorax in a child. *Arch Argent Pediatr* 2019;117(4):e416-e419.

INTRODUCTION

The treatment strategy of congenital cystic lung lesions (CCLs) remains controversial.^{1,2} Surgical resection remains a choice for symptomatic infants with CCLs.³ Respiratory symptoms combined with imaging positive findings help pediatricians to identify symptomatic infants with CCLs. However, vast cystic lung lesion characterized by respiratory distress and special

imaging changes resulting from large space occupying lesion in the thoracic cavity causes difficulties in identifying tension pneumothorax (TP). We present a symptomatic infant with huge CCLs mimicking TP that perplexed us in coping with respiratory emergency of child.

CASE REPORT

An 11-month-old boy with respiratory distress and dry cough lasting for three days presented to the pediatric emergency department. The mother had no prenatal control and the child born full term and apparently healthy. His parents denied any episodes of wheeze, history of trauma, congenital diseases, and tuberculosis contact history. He was a thin boy and failed to thrive. His vital signs were the following: respiratory rate, 38 breaths per minute; pulse rate, 130 beats per minute; blood pressure, 82/40 mmHg; body temperature, 37.2 °C; and finger pulse oxygen saturation, 82 %.

The boy had dyspnea and orthopnea. On the physical examination, the thorax on the right side was hyperinflated with the enlargement of the intercostal space and disappearance of breath sound. Rapid radial pulses appeared two-sided. Arterial blood gas analysis showed: PaO₂, 57 mmHg; PaCO₂, 41 mmHg; HCO₃⁻, 23 mmol/L; BE, -4 mmol/L; pH, 7.35 at room temperature. Chest computed tomography (CT) scan showed a fully compressed right lung and clear viscera (including the trachea, pericardium, and mediastinum) leftward translocation (Figure 1 a1, a2). Radiologist on duty warned the presence of tension pneumothorax. The primary diagnosis was tension pneumothorax.

The boy was immediately taken to the operation room for tube thoracostomy under general anesthesia. A 26Fr chest tube was inserted in the second intercostal space at the midclavicular line. Unfortunately, tachypnea and cyanosis of the boy were still existing after placing a chest tube. Fluctuation of fluid level in the sealed water bottle was weak, and no bubble's overflow arose. Sequential CT scan confirmed the correct position of the chest tube. Meanwhile, a

a Department of Pediatric Surgery, the First Affiliated Hospital, Dali University, Yunnan, China.

E-mail address:
Ning Wang, M.D.: wn20153240@163.com

Funding: None.

Conflict of interest: None.

Received: 9-3-2018
Accepted: 2-11-2019

suspected giant bulla presented in the right chest, and the right lung condensed (*Figure 1 b1, b2*). The exploratory thoracotomy was performed under general anesthesia. Giant air cyst originated from the superior lobe of right lung nearly occupied the entire cavity. The chest tube is located outside the air cystic lesion. Cyst was excised completely, and the lung recruitment as well. After second surgical intervention, the acute respiratory distress symptoms disappeared and hypoxemia corrected. Pathological reports revealed congenital cystic degeneration of right lung. On day 3 and 7, the following CT checks indicated reducing gas volume and expansion of impaired lung (*Figure 1 c, d*). In day 11, the boy was discharged without other complications. During a three-year follow-up, the boy had not undergone recurrent pneumonia, cough, dyspnea or other related complications. The physical and nutrition status

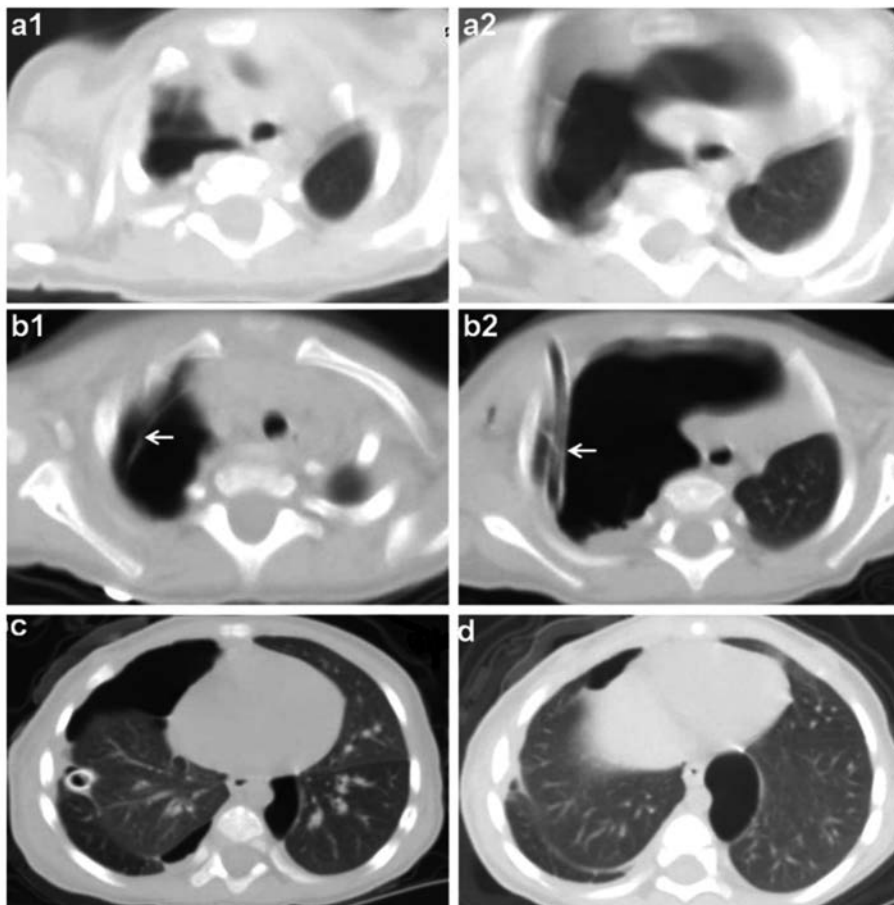
of the child has improved significantly.

DISCUSSION

CCLs are an uncommon developmental malformation of respiratory terminal airway replaced by over-proliferating and dilating multicystic areas.³ The incidence rate of CCLs is between 1 in 10,000 to 1 in 35,000, and most of CCLs are found on antenatal ultrasound in 20-week gestation.⁴

Treatment strategies for CCLs remain controversial as poor understanding in etiology and evolution of the disease. Surgical resection once was a mainstream choice for treating CCLs. Canada pediatric surgeons responded that 80 % neonates with CCLs were ultimately undergone surgical resection.⁵ In most pediatric surgical centers worldwide, the implementation of the surgical resection did not take into account the

FIGURE 1. Chest computed tomography in preoperative and postoperative stages of the case. a1-a2, images of cupula pleurae and trachea carina layer before chest drainage. b1-b2, images of cupula pleurae and trachea carina layer after chest drainage. c-d, on day 3 and 7, images of chest after thoracotomy.



size of the cysts and the symptoms of the patients.⁶ Further studies try to screen out proper patients who need surgical intervention. Symptomatic patients with CCLs failed to the response to medical treatment were recommended to receive surgical excision.⁷ Asymptomatic patients with CCLs are advised to take nonoperative treatment.⁸ Although there is no consensus on surgical treatment of CCLs, symptomatic CCLs are more likely to need operative resection.

Most of the symptomatic patients with CCLs need emergency surgery because of worsening of respiratory or hemodynamic condition.⁶ Higher rates of postoperative complications and mortality appear in emergency surgery.⁶ It may relate to instability of respiratory condition of symptomatic patients when emergency surgery performed. Percutaneous transthoracic catheter drainage (PTCD) for large cystic lesion before surgical resection can rescue instability of respiratory condition and reduce the incidence rate of postoperative complications.⁹

CCLs may accompany with spontaneous pneumothorax (SP).^{10,11} Although SP is uncommon in children, twenty-one percent of pediatric SP are associated with CCLs.² Both of decompression measure and surgical resection of the cystic lesion are necessary to CCLs complicated with SP. For CCLs without pneumothorax, there is a reasonable concern that misdiagnosis of huge CCLs for a TP would lead to pleural decompression and failure to reduce higher pressure in the large cyst. Decompression measure against TP needs to ensure reducing higher pressure in the pleura cavity. However, PTCD performed under fluoroscopy guidance which tubes or catheters are inserted into the cystic lesion.⁹

Asymptomatic children with undetected CCLs appear sudden respiratory distress and imaging changes of an enlarge air-containing cyst similarly to clinical features of TP are rare. In the present report, the boy with undetected CCLs remains symptomless afterbirth until appearance of respiratory distress. A sudden

enlargement of an air-filling cystic lesions causes instability of respiratory condition and similar imaging changes in TP. Failure of decompression measure against TP reveals the need for accurate distinction between huge CCLs and TP.

This case reminds pediatricians to consider the likelihood of happening of huge CCLs when the pediatric symptoms and imaging findings inclined to the diagnosis of TP. Especially, for asymptomatic children with undetected CCLs who present clinical features of respiratory emergency similarly to TP, CCLs should be considered. ■

REFERENCES

1. Kapralik J, Wayne C, Chan E, Nasr A. Surgical versus conservative management of congenital pulmonary airway malformation in children: A systematic review and meta-analysis. *J Pediatr Surg.* 2016; 51(3):508-12.
2. Dotson K, Timm N, Gittelman M. Is spontaneous pneumothorax really a pediatric problem? A national perspective. *Pediatr Emerg Care.* 2012; 28(4):340-4.
3. Durell J, Lakhoo K. Congenital cystic lesions of the lung. *Early Hum Dev.* 2014; 90(12):935-9.
4. Lakhoo K. Management of congenital cystic adenomatous malformations of the lung. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2009; 94(1):F73-6.
5. Lo AY, Jones S. Lack of consensus among Canadian pediatric surgeons regarding the management of congenital cystic adenomatoid malformation of the lung. *J Pediatr Surg.* 2008; 43(5):797-9.
6. Stanton M, Njere I, Ade-Ajayi N, Patel S, Davenport M. Systematic review and meta-analysis of the postnatal management of congenital cystic lung lesions. *J Pediatr Surg.* 2009; 44(5):1027-33.
7. Parikh D, Samuel M. Congenital Cystic Lung Lesions: Is Surgical Resection Essential? *Pediatr Pulmonol.* 2005; 40(6):533-7.
8. Ng C, Stanwell J, Burge DM, Stanton MP. Conservative management of antenatally diagnosed cystic lung malformations. *Arch Dis Child.* 2014; 99(5):432-7.
9. Oh SH, Kim CY, Lee BS, Kim DK, et al. Transthoracic catheter drainage for large symptomatic congenital pulmonary airway malformation. *Pediatr Pulmonol.* 2017; 52(12):1572-7.
10. Attou R, Reper P. Complicated pneumothorax and congenital lung cystic malformation. *Acta Clin Belg.* 2016; 71(5):313-5.
11. Diaz Pumará E, Mortarini MA. Neumotórax hipertensivo como forma de presentación de una malformación adenomatoidea quística pulmonar. *Arch Argent Pediatr.* 2013; 111(2):e54-7.

Compromiso neurológico grave por déficit de vitamina B12 en lactantes hijos de madres veganas y vegetarianas

Serious neurological compromise due to vitamin B12 deficiency in infants of vegan and vegetarian mothers

Dr. Juan A. Aguirre^a, Dra. María L. Donato^a, Dra. Mariela Buscio^a,
Dra. Verónica Ceballos^a, Dra. Marisa Armeno^a, Lic. Luciana Aizpurúa^a y Dra. Lucrecia Arpi^a

RESUMEN

La deficiencia de vitamina B12 es una de las complicaciones más graves del vegetarianismo. Los lactantes hijos de madres veganas tienen mayor riesgo de deficiencia grave y son más lábiles ante sus efectos.

La deficiencia de B12 no es, por lo general, sospechada por el pediatra en lactantes previamente sanos con síntomas neurológicos, ya que las manifestaciones iniciales son inespecíficas: apatía, rechazo del alimento y pérdida de pautas madurativas. La anamnesis nutricional es fundamental para detectar riesgo de déficit de esta vitamina en lactantes.

El objetivo de este trabajo es describir a un grupo de lactantes, hijos de madres veganas, con déficit de B12 y compromiso neurológico grave: apneas centrales, convulsiones, hipotonía, pérdida de conexión con el medio y de pautas madurativas. Nuestro propósito es alertar sobre la importancia de suplir B12 a las madres veganas desde antes de la concepción hasta el fin de la lactancia.

Palabras clave: deficiencia de vitamina B12, vegetarianismo, trastornos neurológicos, pediatría, lactante.

ABSTRACT

Vitamin B12 deficiency is one of the most serious complications of vegetarianism and its variants. Infants born to vegan mothers are at greater risk of serious deficiency, being more vulnerable to their effects.

B12 deficiency is not usually suspected by the pediatrician in healthy infants with neurological symptoms. The manifestations are nonspecific: apathy, rejection of food and loss of maturational patterns. A nutritional history of the mother, mainly if she is vegetarian, to estimate her reserves is fundamental to detect risk of deficiency of this vitamin in the small child.

The objective of this work is to describe a group of infants, children of vegan mothers, with B12 deficiency and serious neurological compromise: central apneas, seizures, hypotonia, loss of connection with the environment and maturational patterns.

Our purpose is to alert about the importance of supplying vegan mothers with B12 before conception until the end of breastfeeding.

Key words: vitamin B12 deficiency, vegetarianism, neurological disorders, pediatrics, infant.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2019.e420>

Cómo citar: Aguirre JA, Donato ML, Buscio M, Ceballos V, et al. Compromiso neurológico grave por déficit de vitamina B12 en lactantes hijos de madres veganas y vegetarianas. *Arch Argent Pediatr* 2019;117(4):e420-e424.

INTRODUCCIÓN

La B12 es una vitamina hidrosoluble que cumple un rol fundamental en nuestro organismo: funciona como cofactor esencial para dos enzimas, metionina sintetasa (cataliza la metilación de homocisteína a metionina) y la enzima metilmalonil-CoA mutasa reductasa (cataliza la conversión de metilmalonil CoA en succinil CoA).¹ Ante el déficit de B12, los productos intermedios, homocisteína y ácido metilmalónico (AMM), aumentan en plasma y orina, lo que constituye uno de los análisis diagnósticos.

La deficiencia de B12 se manifiesta en órganos con recambio celular elevado, como la médula ósea, que regula la eritropoyesis y el sistema nervioso, en el cual afecta la reparación de axones y la síntesis de mielina y neurotransmisores. Los síndromes asociados a deficiencia de B12 incluyen falla medular, anemia megaloblástica, mielopatía, neuropatía, alteraciones neuropsiquiátricas y atrofia óptica. En los niños con deficiencia congénita, el daño del sistema nervioso central (SNC) se caracteriza por la pérdida de sustancia blanca con mielinización retardada.²⁻⁵

La deficiencia de B12 puede deberse a la ingesta insuficiente o ser secundaria a otras enfermedades; se

a. Hospital Nacional de Pediatría SAMIC "Prof. Dr. Juan P. Garrahan", Ciudad Autónoma de Buenos Aires.

Correspondencia:
Dr. Juan A. Aguirre:
jaguirrefm@hotmail.com

Financiamiento:
Ninguno.

Conflicto de intereses:
Ninguno que declarar.

Recibido: 19-6-2018
Aceptado: 24-1-2019

absorbe, principalmente, en íleon distal, por lo que es indispensable el factor intrínseco, secretado por el estómago. Los niños con resección gástrica, ileal o patología grave del intestino delgado pueden tener deficiencia por malabsorción, igual que aquellos con deficiencia de factor intrínseco de Castle o anemia perniciosa.⁶

La B12 se encuentra en carne, vísceras, aves, pescados, mariscos y yema de huevo; la leche humana es una fuente adecuada cuando los niveles maternos son normales.

Los hijos de madres deficientes en B12 pueden nacer con deficiencia o manifestarla después, si reciben lactancia exclusiva. La adecuada ingesta y absorción de B12 durante el embarazo y la lactancia son factores protectores más relevantes que el estado de los depósitos maternos. Otras afecciones maternas de riesgo son la anemia perniciosa, la aclorhidria, el daño ileal y el *bypass* gástrico.

Si bien hay reportes en hijos de madres veganas⁷⁻⁹ y se habían atendido casos esporádicos, la prevalencia en nuestro Hospital ha aumentado rápidamente: 6 casos entre 2006 y 2013¹⁰ (0,85 casos/año), 2 entre 2014 y 2016 (1 caso/año) y 7 en el período 2016-2018 (3,5 casos/año).

El objetivo de este trabajo es describir a un grupo de lactantes, hijos de madres veganas, con déficit de B12 y compromiso neurológico grave: apneas, convulsiones, hipotonía, desconexión y retraso madurativo.

Nuestro propósito es alertar a los obstetras y a los pediatras sobre la necesidad de suplir a las madres veganas desde antes de la concepción y destacar la importancia de considerar el déficit de B12 como diagnóstico diferencial en los niños pequeños con enfermedad neurológica.

NUESTRA EXPERIENCIA

Durante los últimos años, se ha observado, en nuestra Institución, un rápido aumento de la prevalencia en el diagnóstico de esta entidad.

Entre 2016 y 2018, siete niños tuvieron diagnóstico de déficit de B12. Todos consultaron por síntomas neurológicos graves: apneas centrales, convulsiones tónico-clónicas generalizadas, mioclonías generalizadas, hipotonía axial grave, alteraciones de la deglución, pérdida de pautas madurativas, de la fijación de la mirada y de la conexión con el medio. En los estudios por imágenes, se observó atrofia cerebral grave (*Figura 1*); en los niños con convulsiones, el electroencefalograma informó hiparritmia o desorganización generalizada con ondas lentas bilaterales.

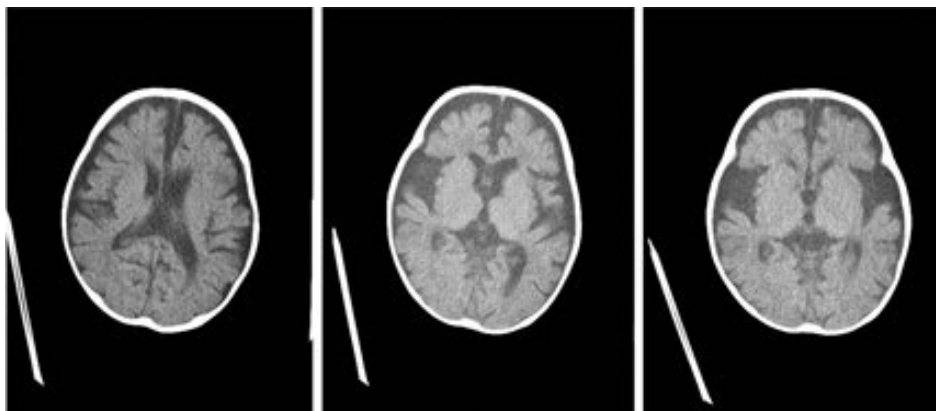
Fueron lactantes previamente sanos, sin complicaciones perinatológicas; ninguna madre recibió suplementos ni consejería nutricional durante el embarazo, a pesar de haberse controlado.

Todos eran amamantados en forma exclusiva. Ninguno recibía alimentos de origen animal ni suplementos. Ninguno realizaba controles de salud y, excepto los menores de dos meses, tenían vacunas incompletas.

Todos habían realizado consultas previas y tenían, en promedio, 2,4 meses de evolución desde el comienzo de los síntomas. Todos consultaron por síntomas neurológicos graves; cuatro tenían anemia megaloblástica grave (dos con pancitopenia); tres tenían desnutrición aguda; la talla y el perímetro cefálico eran normales.

Se realizó el dosaje de B12 plasmática a los pacientes y a sus madres, y se encontraron valores extremadamente bajos y AMM en orina, que

FIGURA 1. Atrofia cerebral grave por déficit de vitamina B12



estaba aumentado en todos los pacientes, excepto en uno.

Se inició el tratamiento con complejo B intramuscular diario, luego semanal, mensual y, finalmente, por vía oral. Todos los padres aceptaron incorporar a sus hijos una dieta mixta y completa; se suplió a las madres B12 oral, pero mantuvieron la alimentación vegana. En todos los casos, en pocos meses, se observó una mejoría clínica, con la desaparición de las convulsiones y las apneas, y la recuperación parcial de las pautas madurativas; el hemograma y el electroencefalograma se normalizaron con el tratamiento.

Es importante destacar que, para obtener un resultado exitoso, el enfoque multidisciplinario resulta fundamental. En el equipo de trabajo, deben estar presentes neurólogos, hematólogos, nutricionistas, psicólogos y trabajadores sociales, que son imprescindibles en todo el proceso de atención, que incluye el seguimiento.

DISCUSIÓN

Existen múltiples variantes de vegetarianismo, la dieta ovolactovegetariana, la lactovegetariana y la vegetariana estricta o veganismo, que excluye cualquier producto de origen animal. La dieta frutariana incluye frutas, frutos secos y semillas. La dieta macrobiótica se basa en alimentos producidos localmente con mínimo procesamiento e incluye aves y pescado en poca cantidad.¹¹

Las dietas vegetarianas planificadas y controladas son adecuadas para todas las etapas de la vida, que incluyen el embarazo, la lactancia, la infancia y la adolescencia.¹² Los vegetarianos pueden incorporar B12 en lácteos y cereales enriquecidos. Según el consumo de alimentos, el médico nutricionista evaluará la necesidad de suplementos (hierro, fólico, B12).

La popularidad de las dietas vegetarianas aumentó en los últimos años. En el Reino Unido, el 12 % de los adultos (7,7 millones) y el 20 % de entre 16 y 24 años son vegetarianos. Entre 2009 y 2013, se duplicó el porcentaje de productos vegetarianos, que alcanzó el 12 % del total. En Alemania, hubo un crecimiento de productos vegetarianos del 633 % y veganos del 1800 % entre 2011 y 2015.¹³

Según el Instituto de Investigación Eurispes, Italia cuenta con más de seis millones de vegetarianos (el 10 % de la población), lo que la convierte en el país de la Unión Europea con la tasa más alta.¹³

En España, un estudio reciente revela que el

4 % de la población es vegetariana, y se declara vegana el 0,8 %. Muchos son padres jóvenes que quieren que sus hijos compartan su estilo de vida, por razones religiosas, éticas o ecológicas.¹³

En Estados Unidos, hay una creciente ola vegetariana. En 1971, solo el 1 % se describía como vegetariano, mientras que, en 2013, lo hizo el 13 %.¹³

En Argentina, se estima que el 1-2 % de la población es vegana, según la Sociedad Argentina de Nutrición, aunque no se cuenta con estadísticas poblacionales.¹⁴

En la población vegetariana, se estima que la deficiencia de B12 afecta al 62 % de las embarazadas, al 25-86 % de los niños y al 21-41 % de los adolescentes.¹¹

La B12 se encuentra en productos animales, no de origen vegetal, salvo que estén enriquecidos. La población vegetariana tiene limitadas fuentes de B12. Las legumbres poseen escasa cantidad con baja absorción. Aunque los veganos tienen mayor riesgo, quienes consumen carne o pescado menos de una vez por semana también tienen riesgo de deficiencia de B12.¹¹

La deficiencia de B12 presenta un amplio espectro de manifestaciones. El compromiso neurológico se produce por alteraciones en la formación de mielina, y se describe la desmielinización de las columnas de la médula espinal, de los nervios craneanos y periféricos, y de la sustancia blanca cerebral.^{2,4,5,11}

La clínica varía desde apatía y rechazo del alimento hasta regresión del desarrollo, neuropatía con compromiso motor y convulsiones. En los adultos, están descritos desórdenes neuropsiquiátricos, muchos, irreversibles. Las neuroimágenes pueden revelar atrofia y desmielinización.^{2,4,5,10,11}

La anemia megaloblástica es la alteración clásica, que se produce por asincronía entre la maduración del núcleo y el citoplasma, con macrocitosis, núcleo inmaduro e hipersegmentación de granulocitos en la sangre periférica. En el hijo de la madre vegetariana, puede coexistir ferropenia con microcitosis, por lo que el volumen corpuscular medio (VCM) elevado puede no apreciarse. Puede haber pancitopenia.^{8,11,15}

Puede existir compromiso neurológico sin anemia; esta no es imprescindible para sospechar el diagnóstico. Otras manifestaciones son glositis, malabsorción, infertilidad, pigmentación cutánea y trombosis, secundaria al aumento de homocisteína plasmática.

El diagnóstico de la deficiencia de B12 es complejo y existe controversia sobre cuál es el método más sensible y específico. La medición de vitamina B12 plasmática tiene falsos positivos, además de no estar muy claro si el punto de corte de 200 pg/ml es correcto para diagnosticar deficiencia. Todos nuestros pacientes y sus madres tuvieron dosajes muy por debajo de este nivel.

El dosaje de AMM en orina tiene alta sensibilidad y bajo costo, pero no está disponible en todos los laboratorios. Casi todos los pacientes con anemia megaloblástica tienen AMM > 500 nmol/l. Todos nuestros pacientes, excepto uno, tuvieron AMM aumentado en orina.¹⁵ La homocisteína no fue medida en esta serie.

Como conclusión, si la anamnesis y la clínica sugieren déficit de B12, debe realizarse el dosaje de B12 a la madre y al niño, y AMM en orina al niño, dado que la medición de vitamina B12 puede dar falsos positivos.^{5,11}

El tratamiento consiste en la administración de B12; se inicia cianocobalamina intramuscular a razón de 1 mg/día de una a dos semanas, dependiendo de la gravedad, y luego, si hay mejoría clínica y de laboratorio, se continúa con dosis parenterales semanales o mensuales u orales en forma diaria.^{8,5}

Los parámetros hematológicos suelen mostrar el aumento de reticulocitos en una semana y la curación de la anemia megaloblástica de uno a dos meses. Los niveles de B12 se normalizan y los de homocisteína y AMM en orina descienden en 3-4 semanas.⁵

Se describe la rápida recuperación clínica durante los primeros días de tratamiento. La reversibilidad de la apatía, hipotonía, anorexia y movimientos involuntarios es muy evidente.^{2,5} La atrofia cerebral y la desmielinización suelen revertirse en varios meses. A pesar del tratamiento precoz, puede haber retardo del desarrollo cognitivo y psicomotor a largo plazo.¹⁶ El único factor pronóstico descrito hasta ahora es la gravedad y la duración de la deficiencia.¹⁰

Ante la aparición de síntomas neurológicos graves, la sospecha es fundamental para orientar el diagnóstico, que se basa en un correcto interrogatorio y una anamnesis profunda.

Es importante destacar que debe incorporarse el déficit de vitamina B12 al algoritmo diagnóstico ante cuadros neurológicos de etiología desconocida. El incremento de los casos puede estar relacionado con la popularidad de las dietas veganas.

CONCLUSIÓN

En los últimos años, el porcentaje de niños nacidos de madres veganas ha aumentado considerablemente por la popularidad de estas dietas. La deficiencia de B12 es una de las complicaciones más graves de los hijos de las mujeres que adoptan el vegetarianismo sin supervisión. Es un desafío para el pediatra y el obstetra observar la alimentación familiar y brindar consejería antes de la concepción para prevenir déficits de micronutrientes esenciales para el desarrollo madurativo. El pediatra debe sospechar la carencia de B12 ante un deterioro neurológico sin causa aparente o la aparición de anemia megaloblástica o pancitopenia. La importancia radica en que una pesquisa y corrección precoz mejora el pronóstico neurológico. ■

REFERENCIAS

1. Ludwig ML, Matthews RG. Structure-based perspectives on B12-dependent enzymes. *Annu Rev Biochem.* 1997; 66: 269-313.
2. Black MM. Effects of vitamin B₁₂ and folate deficiency on brain development in children. *Food Nutr Bull.* 2008; 29(2 Suppl):S126-31.
3. Serin HM, Kara AO, Oğuz B. West syndrome due to vitamin B₁₂ deficiency. *Turk Pediatri Ars.* 2015; 50(4):251-3.
4. Lücke T, Korenke GC, Poggenburg I, Bentele KH, et al. Mütterlicher Vitamin-B₁₂-Mangel: Ursache neurologischer Symptomatik im Säuglingsalter. *Z Geburtshilfe Neonatol.* 2007; 211(4):157-61.
5. Chalouhi C, Faesch S, Anthoine-Milhomme MC, Fulla Y, et al. Neurological consequences of vitamin B12 deficiency and its treatment. *Pediatr Emerg Care.* 2008; 24(8):538-41.
6. Rasmussen AS, Fernhoff PM, Scanlon KS. Vitamin B12 deficiency in children and adolescents. *J Pediatr.* 2001; 138(1):10-7.
7. Shinwell ED, Gorodischer R. Totally vegetarian diets and infant nutrition. *Pediatrics.* 1982 Oct;70(4):582-6.
8. Guez S, Chiarelli G, Menni F, Salera S, et al. Severe vitamin B12 deficiency in an exclusively breastfed 5-month-old Italian infant born to a mother receiving multivitamin supplementation during pregnancy. *BMC Pediatr.* 2012; 12:85.
9. Roed C, Skovby F, Lund AM. Svaer vitamin B12-mangel hos spaedborn brysternaeret af veganere. *Ugeskr Laeger.* 2009; 171(43):3099-101.
10. Racioppi F, Villamayor G, Serrano N. Manifestaciones Neurológicas del Déficit de vitamina B12 en pediatría. *Med Infant.* 2017; 24(1):27-30.
11. Bravo JP, Ibarra CJ, Paredes MM. Compromiso neurológico y hematológico por déficit de vitamina b12 en lactante hijo de madre vegetariana: Caso Clínico. *Rev Chil Pediatr.* 2014; 85(3):337-43.
12. Craig WJ, Mangels AR; American Dietetic Association. Position of the American Dietetic Association: vegetarian diets. *J Am Diet Assoc.* 2009; 109(7):1266-82.
13. Lantern. The Green Revolution. [Consulta: 15 de junio 2018]. Disponible en: <http://www.lantern.es/papers/the-green-revolution-entendiendo-el-auge-del-mundo-veggie>.
14. Murray Sandro. La Sociedad Argentina de Nutrición fija postura sobre el vegetarianismo. *La Gaceta* 04-04-

2014. [Consulta: 5 de septiembre de 2018]. Disponible en: <http://lagaceta-digital.com.ar/la-sociedad-argentina-de-nutricion-fija-postura-sobre-el-vegetarianismo/>.
15. Van Winckel M, Vande Velde S, De Bruyne R, Van Biervliet S. Clinical practice vegetarian infant and child nutrition. *Eur J Pediatr.* 2011; 170(12):1489-94.
16. Graham SM, Arvela OM, Wise GA. Long-term neurologic consequences of nutritional vitamin B12 deficiency in infants. *J Pediatr.* 1992; 121(5 Pt 1):710-4

Validación transcultural del Cuestionario de Enseñanza Clínica de Maastricht

Transcultural validation of the Maastricht Clinical Teaching Questionnaire

Dr. Sergio E. Giannasi^a, Dr. Eduardo Durante^a, Dr. Fernando R. Vázquez^a,
Dra. Claudia E. Kecskes^a, Dra. Roberta Ladenheim^b y Dr. Carlos A. Brailovsky^c

RESUMEN

La evaluación del desempeño del docente clínico permite proporcionar *feedback* para motivarlo a mejorar sus habilidades docentes.

Se realizó la validación transcultural del Cuestionario de Enseñanza Clínica de Maastricht, mediante la guía internacional para la adaptación de los cuestionarios. Se investigó validez de contenido, proceso de respuesta, constructo y confiabilidad. Luego de la adaptación, residentes de dos hospitales universitarios evaluaron a 187 docentes clínicos.

La validación del contenido y del proceso de respuesta fue adecuada. En el análisis factorial confirmatorio, todos los índices y criterios se ajustaron bien con el modelo de 5 factores y 14 ítems. El alfa de Cronbach fue de 0,80. El coeficiente G fue > 0,70, con bajos valores de varianza del error absoluto. Fueron necesarias 6 evaluaciones por docente para una evaluación confiable en cada dominio y en el desempeño global.

La versión en castellano del Cuestionario es válida y confiable para evaluar a los docentes.

Palabras clave: educación médica, adaptación transcultural, reproducibilidad de los resultados, encuestas y cuestionarios.

ABSTRACT

The evaluation of the clinical teacher's performance provides feedback to motivate them to improve their teaching skills.

To perform the cross-cultural adaptation of the Maastricht Clinical Teaching Questionnaire, the International Guide for the Adaptation of the Questionnaires was followed. The validity of content, response process, construct and reliability were investigated. After cross-cultural adaptation, residents of two University hospitals evaluated 187 clinical teachers.

Content and answering process were validated. In the confirmatory factor analysis, all indexes and criteria for a good fit suited the 5 factors and 14 items model. The Cronbach's alpha coefficient was 0.80. The G coefficient was > 0.70, with low variance of the absolute error. Every clinical teacher should receive at least 6 evaluations to achieve a reliable evaluation of every domain and of their global performance.

The Spanish version of the questionnaire is a valid, reliable instrument for medical residents to evaluate teachers.

Key words: medical education, cross-cultural adaptation, reproducibility of results, surveys and questionnaires.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2019.e425>

Cómo citar: Giannasi SE, Durante E, Vázquez F, Kecskes CE et al. Validación transcultural del Cuestionario de Enseñanza Clínica de Maastricht. *Arch Argent Pediatr* 2019;117(4):e425-e432.

INTRODUCCIÓN

La formación de los docentes clínicos (DC) es de larga data, pero se desarrolló más plenamente a partir de la década de los años ochenta y noventa. La raíz de este movimiento fue "enseñar a enseñar", y su foco estuvo, más bien, en la didáctica (enseñanza con pequeños y grandes grupos, observación y *feedback*, enseñanza en distintos lugares de práctica, entre otros). Sin embargo, la mayoría de los programas de formación en enseñanza clínica no han tenido un marco teórico que los fundamente ni evaluaciones adecuadas del desempeño docente.¹

La teoría del aprendizaje cognitivo desarrollada por Collins y col., en 1989² incluye conceptos relacionados con la educación y el aprendizaje de los adultos que pueden aplicarse a la enseñanza clínica.^{3,4} Este modelo propone seis métodos de enseñanza: "modelado, *coaching* y andamiaje" son el corazón del modelo y facilitan la adquisición de habilidades cognitivas y metacognitivas; "articulación y reflexión" son estrategias que los profesores utilizan para exteriorizar los procesos tácitos que subyacen a su pensamiento y a sus acciones en la práctica, y para mostrar las estrategias que usan para resolver los problemas.⁵ Finalmente, mediante

a. Hospital Italiano de Buenos Aires.

b. Centro de Educación Médica e Investigaciones Clínicas.

Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

c. Universidad de Laval, Quebec, Canadá.

Correspondencia:

Dr. Sergio E. Giannasi:
sergio.giannasi@hospitalitaliano.org.ar

Financiamiento:

Ninguno.

Conflicto de intereses:

Ninguno que declarar.

Recibido: 24-7-2018

Aceptado: 20-3-2019

la “exploración”, el docente fomenta que los estudiantes formulen y persigan sus propias metas de aprendizaje.⁶

Además, la evaluación de la calidad docente permite proporcionar *feedback* a los profesores para motivarlos a mejorar sus habilidades de enseñanza.^{7,8} Un *feedback* adecuado requiere que la evaluación sea realizada con instrumentos válidos, confiables⁹ y que cuenten con evidencias de validez de múltiples fuentes.^{10,11}

El Cuestionario de Enseñanza Clínica de Maastricht (*Maastricht Clinical Teaching Questionnaire, MCTQ*) fue construido sobre la base de la teoría del aprendizaje cognitivo y ha mostrado ser válido y confiable para evaluar el desempeño de los DC.¹² Los ítems utilizados en la versión final del instrumento se validaron en 4 de los 6 métodos descritos originalmente: modelado, *coaching*, articulación y exploración, a los que se le sumó la evaluación de “clima de aprendizaje seguro”, fundamental en todo proceso educativo.¹³ La validez y confiabilidad del MCTQ fue probada con estudiantes de Medicina durante sus rotaciones clínicas, en dos hospitales universitarios de Holanda.¹³ Además, demostró ser válido y confiable para evaluar a DC de estudiantes de Veterinaria durante rotaciones cortas de hasta un día.¹⁴

El MCTQ también fue utilizado para evaluar el desempeño de los DC en la residencia de Terapia Intensiva en el Hospital Universitario de Maastricht,¹⁵ de Psiquiatría en Nueva Zelanda¹⁶ y de todas las residencias en la Universidad Javeriana, en Bogotá.¹⁷

Considerando el excelente desempeño del MCTQ y la falta de instrumentos de evaluación del DC en idioma español, el objetivo de la investigación fue realizar su validación transcultural.

MATERIAL Y MÉTODO

Se realizó la adaptación del MCTQ siguiendo las directrices de la Comisión Internacional para la Adaptación de Test.¹⁸ Luego de realizar la traducción al español, se exploró la evidencia de validez de cuatro de las cinco fuentes descritas en los *Estándares para pruebas educativas y psicológicas*:¹⁹ 1^a De contenido mediante un panel de expertos. 2^a Del proceso de respuesta, mediante una prueba piloto. 3^a La estructura interna del test, validez de constructo y confiabilidad, mediante un análisis factorial confirmatorio (AFC), determinación de la validez convergente y discriminante, la varianza media extractada

(VME) y la confiabilidad compuesta. Además, se la evaluó con el coeficiente alfa de Cronbach. Para la evaluación de diferentes aspectos de la varianza total, se realizó un estudio de generalizabilidad (estudio G). 4^a Las relaciones con otras variables se midieron mediante un modelo de ecuaciones estructurales (MEE), la relación entre el puntaje recibido por los DC en cada dominio y el juicio general.

Las consecuencias de la aplicación del instrumento (quinta fuente de validez) no se incluyeron como objetivo en este estudio.

Marco, observadores y docentes clínicos

Médicos residentes de dos hospitales universitarios de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires (CABA), Argentina, participaron como observadores del desempeño de los DC después de completar 4 semanas de rotación clínica. La participación de los residentes y de los DC fue voluntaria y anónima; en todos los casos, se explicaron los objetivos y alcances de la investigación.

Para el cálculo del N de observaciones, se tuvo en cuenta la necesidad impuesta por el AFC y la existencia o no de normalidad multivariada de los datos.²⁰ Dado que un análisis de una muestra parcial reveló que los datos no presentaban normalidad multivariada, se utilizó el método de análisis de *robust maximum likelihood*,²¹ y quedó establecido el N de DC para evaluar en mayor de 120.

Pruebas estadísticas

Para el AFC y el MEE, se utilizaron los siguientes indicadores de buen ajuste: valor de p del estadístico χ^2 ajustado, $\chi^2/\text{grados de libertad}$, *root mean square error of approximation (RMSEA)*, *normed fit index (NFI)*, *non normed fit index (NNFI)*, *comparative fit index (CFI)*, *root mean square residual (RMR)*, *goodness of fit index (GFI)*, *adjusted goodness of fit index (AGFI)*. Se utilizó el programa Lisrel 9.10.²² Se evaluó la validez convergente y discriminante. Para estimar la confiabilidad de cada dominio, se calculó la VME y la confiabilidad compuesta. Se calculó el coeficiente alfa de Cronbach por tratarse de ítems no dicotómicos, y se lo consideró como significativo si era mayor de 0,80. Mediante un MEE, se estableció la relación entre los factores latentes y el rendimiento general, y se compararon los resultados con los del estudio de Stalmeijer y col.¹³ Para determinar si los resultados de la evaluación de los DC por residentes que aplicaban

el MCTQ podrían generalizarse, se realizó un estudio G.²³ La faceta de diferenciación fueron los residentes observadores (O) anidados en los DC (O : DC) y la faceta de generalización, los ítems (I). Para el estudio G, se utilizó el *software* EduG 6.1 y se consideró un coeficiente G satisfactorio igual a 0,70 o mayor. Finalmente, mediante un proceso de optimización, se determinó la menor cantidad de evaluaciones necesarias para evaluar a un DC en cada una de las actividades docentes (modelado, *coaching*, articulación, exploración y establecer un clima seguro) y para el juicio global.

El protocolo fue aprobado por el Comité de Ética de Investigación del Hospital Italiano de Buenos Aires, N° 1776.

RESULTADOS

Dos traductores, nativos de habla hispana, independientes de la investigación, realizaron una traducción individual del MCTQ del inglés al español. Un panel de 7 expertos en educación médica produjo un documento único en español, que representó de la mejor manera posible el constructo de la teoría del aprendizaje cognitivo y la pertinencia de los ítems a cada uno de los modos de enseñanza. Otros dos traductores de habla nativa inglesa, independientes de la investigación, realizaron la traducción inversa al inglés. Fueron analizadas por Renee Stalmeijer (autora del estudio original), quien eligió la versión más adecuada y sugirió algunas correcciones. Ese documento fue la base del primer cuestionario definitivo en español (*Anexo*).

Aporte de evidencia de validez y confiabilidad del Cuestionario de Enseñanza Clínica de Maastricht en español

1. Aporte de evidencia para la validez de contenido: los expertos en educación médica constataron la pertinencia de los ítems en español con los dominios y de estos con el constructo. Consideraron que la estructura gramatical era correcta y que los 14 ítems correspondientes a los 4 modos de enseñanza de la teoría del aprendizaje cognitivo y al clima del aprendizaje eran claros y adecuados para la nueva población.
2. Aporte de evidencia del proceso de respuesta: mediante la técnica de sondeo,⁷ se aplicó el MCTQ a un grupo de residentes de los hospitales intervinientes que no participarían de la investigación final. La comprensión del instrumento y la forma de respuesta fue adecuada y no requirió cambios.
3. Aporte de evidencia de la estructura interna del test y confiabilidad
 - Recopilación de datos. Entre febrero de 2013 y mayo de 2014, se recibió un total de 1078 evaluaciones correspondientes a 187 DC de los dos hospitales intervinientes. Luego de eliminar las respuestas incompletas y las correspondientes a DC con menos de 4 evaluaciones, la muestra final incluyó a 151 DC.
 - Validez de constructo. En el AFC, se probaron 3 modelos con 1, 3 o 5 factores latentes (*Tabla 1*). El modelo de cinco factores mostró el mejor ajuste. Para asegurar la validez del constructo y la estabilidad del modelo, se aplicó un AFC en dos muestras aleatorias de 120 evaluaciones cada una. En ambos casos, los índices mostraron un aceptable ajuste a los datos.
 - La validez convergente fue garantizada, ya que las cargas factoriales estandarizadas en el modelo de 5 factores latentes fueron elevadas ($> 0,7$) y significativas (con valores $t > 1,96$).¹⁸ La validez discriminante también se confirmó fuertemente, ya que la VME (en **negrita**, en la *Tabla 2*) superó el cuadrado de la correlación de cada uno de esos dominios con el resto.²⁰
 - El índice de ajuste para el MEE también fue adecuado (véase la *Tabla 1*). Las pruebas en el MEE, con los cinco factores latentes, produjeron un resultado adecuado (consúltese la 7ª línea en la *Tabla 1*). Los "coeficientes *path*" mostraron fuertes analogías con los resultados de la investigación original, con algunas diferencias (véase la *Figura 1*). En nuestro caso, "coaching" estuvo menos influenciado por "modelado" y más por "clima de aprendizaje seguro". Además, "coaching" tuvo una mayor influencia en "articulación" y menos en "exploración". Finalmente, "articulación" tuvo una incidencia aún mayor en "exploración" que en el estudio original.
 - La confiabilidad de cada dominio fue adecuada, ya que la confiabilidad compuesta y la VME excedieron el 0,7 y el 0,5, respectivamente (véase la *Tabla 2*).²⁰
 - Los resultados del coeficiente alfa de Cronbach fueron adecuados en todos los dominios (véase la *Tabla 2*).
 - Para evaluar las fuentes de varianza, se diseñó un estudio G con tres modelos

Tabla 1. Los 3 modelos de índices de ajuste del análisis factorial confirmatorio con 1, 3 y 5 factores latentes y las dos muestras de 120 de las 151 evaluaciones. Además, en la 7^{ma} línea, están los valores de los índices de ajuste del modelo de ecuaciones estructurales. Método de estimación en todos los casos: robust maximum likelihood

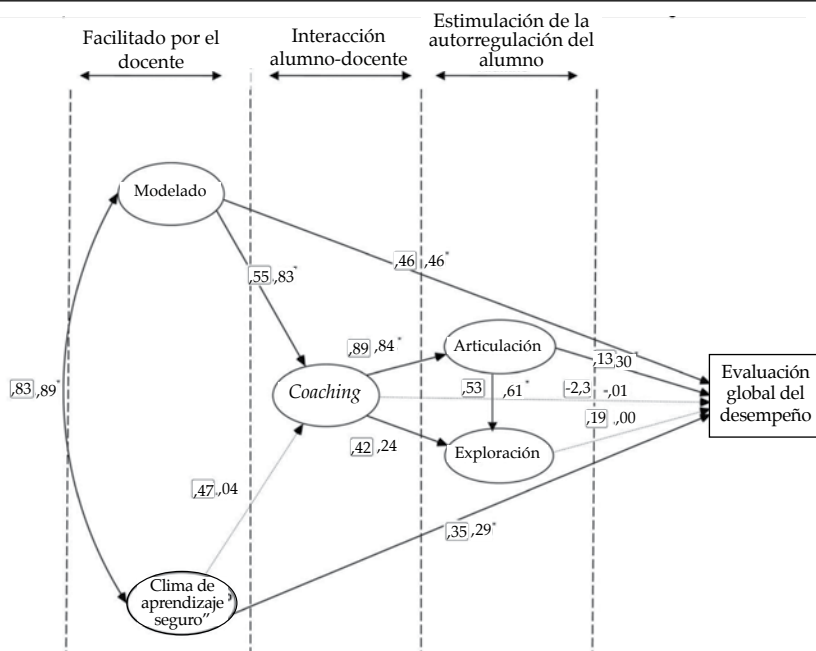
Distintos modelos	Chi ² /g de libertad ^a (< 2)	Valor de p ajustado ^b (> 0,05)(*)	RMSEA ^c (< 0,08 y no mayor de 0,1) ^c	NFI (> 0,90)	NNFI ^e (> 0,90)	CFI ^f (> 0,90)	RMR st. ^g (< 0,08)	GFI ^h (> 0,90)
1 FL	241,32/74 = 3,26	0,0000	0,152	0,96	0,96	0,97	0,049	0,74
3 FL	153,22/71 = 2,15	0,0028	0,116	0,98	0,98	0,99	0,043	0,83
5 FL(**)	95,24/64 = 1,49	0,0642	0,079	0,98	0,99	0,99	0,03	0,902
Primeros 120 al azar (5 FL)	98,97/64 = 1,55	0,0582	0,09	0,98	0,99	0,99	0,04	0,88
Segundos 120 al azar (5 FL)	97,56/64 = 1,52	0,0632	0,09	0,98	0,99	0,99	0,03	0,88
MEE(**)	118,13/75 = 1,57	0,0303	0,08	0,98	0,99	0,99	0,0398	0,885

Encabezando la *Tabla 1*, está abreviado cada índice, y se especifican los valores que debería tener para un buen ajuste. FL: factor latente. ^a Chi² sobre grados de libertad. ^b Valor de p del estadístico chi² ajustado (Satorra-Bentler). ^c RMSEA: error de aproximación cuadrático medio. ^d NFI: índice de ajuste normativo. ^e NNFI: índice ajustado no normado. ^f CFI: índice de ajuste comparado. ^g RMR st.: residuo cuadrático medio estandarizado. ^h GFI: índice de la bondad del ajuste.

(*) Con una muestra de tamaño menor de 250 y teniendo entre 12 y 30 indicadores, como es este caso, la p puede ser significativa y tener un buen ajuste [18].

(**) Todos los errores de medida presentan valores de t mayores de 1,96, como recomienda la literatura. También se aclara que se aceptaron las sugerencias del programa Lisrel acerca de correlacionar los errores de medida de las variables (o ítems) 9 y 10, 9 y 11, y 14 y 16, por considerar que, probablemente, se repetirán en futuros estudios, ya que son razonables desde el punto de vista conceptual (véase el apéndice. Cuestionario definitivo usado para la validación).

Figura 1. Relaciones causales entre los diferentes modos de enseñanza (factores latentes) del Cuestionario de Enseñanza Clínica de Maastricht y la evaluación global



Los valores adjuntos a las líneas que relacionan los diferentes factores corresponden a los coeficientes de regresión estandarizados; los valores que se encuentran recuadrados corresponden al coeficiente del trabajo local, y el otro, al del trabajo original. El esquema o imagen se divide con línea de puntos, de la siguiente forma: "facilitado por el docente", con los dominios "modelado" y "clima de aprendizaje seguro"; "interacción entre el docente y el alumno", con el dominio "coaching", y "estimulación de la autorregulación del alumno", con los dominios "articulación" y "exploración".

El coeficiente de regresión estándar es significativo al nivel 0,01 (también indicado por líneas oscuras). La única diferencia es que, en el estudio local, hay una correlación significativa entre clima de aprendizaje y coaching, algo que no se evidenció en el trabajo original. Si bien la correlación entre articulación y evaluación global es significativa en ambas investigaciones, en la investigación local, esa correlación es pobre.

diferentes de análisis del instrumento siguiendo el plan O : DC / I.

- Análisis del instrumento, que incluyó el juicio global (15 ítems): en la *Tabla 3*, se representan los componentes de la varianza y el error absoluto para cada faceta. La varianza DC fue del 13,5 % y la de observadores anidados en los DC fue del 10,9 %. El coeficiente G absoluto fue 0,83.
- Análisis del instrumento sin el juicio global (14 ítems): el coeficiente absoluto G para los 14 ítems fue de 0,92.
- Análisis de cada dominio: el coeficiente absoluto G para cada dominio independiente fue superior a 0,7 en todos los casos.

Para un G de, al menos, 0,70, se necesitarían seis o más respuestas para evaluar la competencia de los DC en exploración, cinco para articulación y establecer un ambiente de aprendizaje seguro, y cuatro para modelado, *coaching* y obtener un juicio del desempeño global.

4. Evidencia relacionada con la relación con otras variables: todas las correlaciones entre los factores latentes y el juicio global fueron altas y estadísticamente significativas (véase la *Tabla 4*).

DISCUSIÓN

La adaptación transcultural de un test exige no solo una correcta traducción, sino también una adaptación y validación adecuadas. En la traducción, se buscó mantener las equivalencias lingüísticas, considerando las más importantes la conceptual (significado y contenido), la técnica (sintaxis y gramática) y la lectura y comprensión.^{24,25} Luego, se buscó evitar los sesgos más frecuentes que aparecían durante la adaptación.

El sesgo de muestreo se produce cuando las características socioculturales o de educación de los que responden el test son distintas y hacen que los ítems sean interpretados de modo diferente a como ocurrió en la investigación original.²⁶

Se consideró que, en ambos estudios, como los observadores de los DC eran médicos residentes (en nuestro caso) o estudiantes de Medicina (en el estudio original), la capacidad de comprensión de las preguntas era similar. Respecto a los DC evaluados y sus características, tanto de Holanda como de la Argentina, cumplieron tareas clínicas y docentes similares, y, en ambos casos, el nivel de formación docente era heterogéneo.²⁷

TABLA 2. Validez discriminante, convergente y confiabilidad

	Modelado	Coaching	Articulación	Exploración	Clima de aprendizaje seguro	Fiabilidad compuesta	Alfa de Cronbach
Modelado	0,781(*)	0,617(a)	0,558(a)	0,585(a)	0,576(a)	0,92	0,91
Coaching	0,617(a)	0,713(*)	0,654(a)	0,649(a)	0,664(a)	0,88	0,88
Articulación	0,558(a)	0,654(a)	0,731(*)	0,729(a)	0,466(a)	0,89	0,91
Exploración	0,585(a)	0,649(a)	0,729(a)	0,893(*)	0,465(a)	0,95	0,95
Clima de aprendizaje seguro	0,576(a)	0,664(a)	0,466(a)	0,465(a)	0,716(*)	0,87	0,90

Los valores de esta tabla corresponden al modelo de 5 factores latentes (véase la *Tabla 1*).

(*) Valores de VME por dominio.

(a) Cuadrado de las correlaciones entre los dominios.

TABLA 3. Resultados del estudio G. 15 ítems

Facetas	% de la varianza total	% de contribución al error absoluto (I + DI + O : DI)
DC	13,5	
O : DC	10,9	
Ítems	32,1	42,4
DC_I	4,1	5,4
O : DC_I	39,5	52,2

D = docentes clínicos; O : D = residentes observadores anidados en los docentes; I = ítems;

DC_I = interacción entre los docentes y los ítems; O : DC_I = interacción entre los observadores anidados en los docentes y los ítems.

El sesgo de muestreo también puede aparecer por un uso inadecuado del instrumento.²⁸ Mediante una prueba piloto en un grupo de residentes, se comprobó que todos los ítems se consideraban fáciles de entender y el proceso de respuesta era simple. Además, el proceso de implementación final del MCTQ fue el mismo que en el estudio original; se mantuvo la confidencialidad y la participación fue voluntaria.

El sesgo del instrumento aparece cuando las características del test, a causa de las diferencias transculturales, no refleja del mismo modo el constructo por evaluar.²⁶ Se evitó este sesgo mediante la validación del contenido realizado por un panel de expertos en enseñanza clínica y se indicó que todos los elementos incluidos en la versión final del MCTQ eran relevantes para la población que se evaluaba.

Después de completar la adaptación transcultural, se verificaron las propiedades psicométricas del test y se proporcionó evidencia de validez¹⁰ de cuatro de las cinco fuentes propuestas en *Estándares para pruebas educativas y psicológicas*.¹⁹ Se encontró que la versión en español del cuestionario era adecuada para aplicar en nuestra población. La validez de constructo del MCTQ se estableció mediante el AFC, siguiendo el modelo de cinco factores propuesto por Stalmeijer et al.¹³ La validez convergente y discriminatoria también se confirmó en nuestro análisis. La confiabilidad se calculó utilizando el VME, la confiabilidad compuesta y el coeficiente alfa de Cronbach para la consistencia interna, con resultados muy alentadores.

La interacción entre los factores latentes y el juicio global, evaluada con un MEE, fue muy

similar a la reportada en el estudio original, con pequeñas variaciones. En nuestro medio, "coaching" tuvo una mayor influencia sobre "articulación" y menos sobre "exploración". Además, "articulación" tuvo una incidencia aún mayor en "exploración" que en el estudio original. Este hecho podría explicarse por el mayor nivel de competencia de los residentes en comparación con los estudiantes y su necesidad de traducirlo en la práctica (es decir, cuidado del paciente). Esta es solo una hipótesis que puede valer la pena explorar en futuros estudios. Se encontró una relación adecuada entre cada factor latente y el juicio global sobre el desempeño del docente.

Finalmente, el estudio G demostró que la evaluación del DC realizada por los observadores residentes era generalizable, ya que los coeficientes G para el juicio general eran 0,83. Las fuentes de varianza para el error absoluto, para el DC y para los residentes fueron bajas. Se determinó que el 42,4 % de la varianza del error se relacionó con los ítems y el 52,2 %, con la interacción de los estudiantes anidados en los docentes y los ítems; la interacción de los DC con los ítems agregó solo el 5,4 % al error absoluto.

Con estos resultados, se puede suponer que la variabilidad observada deriva de diferencias reales entre los DC y que la variabilidad (confiabilidad interobservador) que aporta el residente en su forma de evaluar es muy baja. La poca variabilidad asociada con los ítems, probablemente, se relaciona con la buena correlación del aprendizaje cognitivo.

El coeficiente G sin el juicio global fue de 0,92 y, para cada uno de los métodos de enseñanza, mayor de 0,70. Se puede concluir que, con, al

TABLA 4. Correlaciones entre cada uno de los factores y la evaluación global (N = 151)

Factores		Valoración global	Coaching	Modelado	Articulación	Exploración	Clima seguro
V. global	CC	1	,720**	,772**	,734**	,715**	,695**
	P		,000	,000	,000	,000	,000
Coaching	CC	,720**	1	,786**	,809**	,806**	,815**
	P	,000		,000	,000	,000	,000
Modelado	CC	,772**	,786**	1	,747**	,765**	,759**
	P	,000	,000		,000	,000	,000
Articulación	CC	,734**	,809**	,747**	1	,854**	,683**
	P	,000	,000	,000		,000	,000
Exploración	CC	,715**	,806**	,765**	,854**	1	,682**
	P	,000	,000	,000	,000		,000
Clima seguro	CC	,695**	,815**	,759**	,683**	,682**	1
	P	,000	,000	,000	,000	,000	

** La correlación es significativa al nivel 0,01 (bilateral). CC: coeficiente de correlación de Pearson.

menos, seis observadores, se puede evaluar, en forma confiable, cada uno de los métodos de enseñanza y que, eliminado el ítem de juicio global, los resultados son aún más generalizables.

Se considera que, tanto con los resultados obtenidos con el análisis de la consistencia interna como con los del estudio G, se puede afirmar que esta investigación aporta evidencia de la confiabilidad del MCTQ en español.

Una limitación de este trabajo es haber validado el cuestionario en dos hospitales universitarios de la CABA de características similares. Dado que la enseñanza clínica está contextualizada por diferentes medios en donde se realiza, para aportar mayor fuente de validez y evitar sesgo de muestreo, es necesario que el MCTQ sea aplicado en otros hospitales de nuestro país y de otros países de habla hispana.

Futuras líneas de investigación podrían estar destinadas a aportar evidencia sobre el impacto de la utilización de este instrumento sobre el desempeño docente luego de brindar *feedback* basado en los resultados de evaluaciones hechas con el MCTQ.

Se concluye que esta investigación cumplió con todos los requisitos formales para una correcta adaptación transcultural del instrumento de evaluación del desempeño del DC y que aportó validez basada en el contenido, en el proceso de respuesta, en la consistencia interna y en la confiabilidad, así como en las relaciones con otras variables. ■

REFERENCIAS

- Steinert Y. Commentary: faculty development: the road less traveled. *Acad Med*. 2011; 86(4):409-11.
- Collins A, Brown J, Newman S. Cognitive apprenticeship: Teaching the crafts of Reading, writing, and mathematics. In Resnick L (ed.). *Knowing, Learning, and Instruction: Essays in honor of Robert Glaser*. Hillsdale, New Jersey: Lawrence Erlbaum Associates; 1989. Págs.453-94.
- Kaufman DM, Mann KV. Teaching and learning in medical education: how theory can inform practice. In: Swanwick T (ed.). *Understanding Medical Education Evidence, Theory and Practice*. 2nd ed. London, UK: Wiley Blackwell; 2014. Págs.7-30.
- Morris C, Blaney D. Work-Based Learning. In Swanwick T (ed.). *Understanding Medical Education: evidence, theory and practice*. 2nd ed. London, UK: Wiley-Blackwell; 2014. Págs.97-109.
- Collins A, Brown J, Holum A. Cognitive Apprenticeship: Making Thinking Visible. *American Educator*. 1991;6(11):38-46.
- Stalmeijer RE, Dolmans DH, Wolfhagen IH, Scherpbier AJ. Cognitive apprenticeship in clinical practice: can it stimulate learning in the opinion of students? *Adv Health Sci Educ Theory Pract*. 2009; 14(4):535-46.
- Litzelman DK, Stratos GA, Marriott DJ, Lazaridis EN, et al. Beneficial and harmful effects of augmented feedback on physicians' clinical-teaching performances. *Acad Med*. 1998; 73(3):324-32.
- Snell L, Tallett S, Haist S, Hays R, et al. A review of the evaluation of clinical teaching: new perspectives and challenges. *Med Educ*. 2000; 34(10):862-70.
- Bowden J, Marton F. Quality and qualities. In Bowden J (ed.). *The University of Learning: Beyond Quality and Competence*. London & New York: Taylor & Francis; 2005. Págs.212-37.
- Beckman TJ, Cook DA, Mandrekar JN. What is the validity evidence for assessments of clinical teaching? *J Gen Intern Med*. 2005; 20(12):1159-64.
- Colliver JA, Conlee MJ, Verhulst SJ. From test validity to construct validity... and back? *Med Educ*. 2012; 46(4):366-71.
- Stalmeijer RE, Dolmans DH, Wolfhagen IH, Muijtjens AM, et al. The development of an instrument for evaluating clinical teachers: involving stakeholders to determine content validity. *Med Teach*. 2008; 30(8):e272-7.
- Stalmeijer RE, Dolmans DH, Wolfhagen IH, Muijtjens AM, et al. The Maastricht Clinical Teaching Questionnaire (MCTQ) as a valid and reliable instrument for the evaluation of clinical teachers. *Acad Med*. 2010; 85(11):1732-8.
- Boerboom TB, Dolmans DH, Jaarsma AD, Muijtjens AM, et al. Exploring the validity and reliability of a questionnaire for evaluating veterinary clinical teachers' supervisory skills during clinical rotations. *Med Teach*. 2011; 33(2):e84-91.
- Van Mook WNKA, Stalmeijer RE, Muijtjens AMM, Scherpbier AJA. A preliminary study on the quality of the intensive care medicine training programmes in the Netherlands. *Neth J Crit Care*. 2016; 24(7):10-5.
- Stephan A, Cheung G. Clinical teaching and supervision in postgraduate psychiatry training: the trainee perspective. *Australasian Psychiatry*. 2017; 25(2):191-7.
- Olmos-Vega F, Dolmans D, Donkers J, Stalmeijer RE. Understanding how residents' preferences for supervisory methods change throughout residency training: a mixed-methods study. *BMC Med Educ*. 2015; 15(1):177.
- Muñiz J, Elosua P, Hambleton RK, International Test Commission. Directrices para la traducción y adaptación de los tests: segunda edición. *Psicothema*. 2013; 25(2):151-7.
- American Education Research Association, American Psychological Association, National Council on Measurement in Education. Standards for Educational and Psychological Testing. Washington: American Psychological Association; 2014.
- Hair JFJ, Black WC, Babin BJ, Anderson RE. *Multivariate Data Analysis*. 8th ed. Upper Saddle River, NJ: Prentice Hall; 2018.
- Li CH. The performance of ML, DWLS, and ULS estimation with robust corrections in structural equation models with ordinal variables. *Psychol Methods*. 2016; 21(3):369-87.
- Jöreskog KG, Sörbom D, Inc S. PRELIS 2 User's Reference Guide: a program for multivariate data screening and data summarization: a preprocessor for LISREL. 3rd ed. Chicago: Scientific Software International; 1996.
- Wiley EW, Webb NM, Shavelson RJ. The Generalizability of test scores. In: Kurt F. Geisinger P (ed.). *APA Handbook of Testing and Assessment in Psychology*. New York: American Psychological Association; 2013. Págs.43-60.
- Gudmundsson E. Guidelines for translating and adapting psychological instruments. *Nordic Psychology*. 2009; 61(2):29-45.
- Fernández A. Adaptación de Tests a Otras Culturas. En: Tornimbeni S, Pérez E, Olaz F (ed.). *Introducción a la Psicometría*. Buenos Aires: Paidós; 2008. Págs.191-205.
- Van de Vijver FJR, Hofer J, Chasiotis A. Methodological aspects of cross-cultural developmental studies. In: Bornstein MH (ed.). *Handbook of cross-cultural developmental science*. Mahwah: Erlbaum; 2010. Págs.21-37.
- Centeno AM. The programs and context of medical education in Argentina. *Acad Med*. 2006; 81(12):1081-4.
- Hambleton RK, Merenda PF, Spielberger CD. *Adapting educational and psychological tests for cross-cultural assessment*: Mahwah, NJ: Psychology Press; 2004.

ANEXO

Cuestionario de Maastricht para la Enseñanza Clínica

Complete el cuestionario luego de haber finalizado su rotación.

Nota: Complete un cuestionario por cada docente clínico.

Nombre y apellido del docente clínico:

1. Especialidad del residente:

2. Especialidad de la rotación:

Este cuestionario tiene como objetivo evaluar la calidad de la enseñanza de su docente clínico. Por favor, responda a cada afirmación marcando lo que considere apropiado. Los docentes clínicos recibirán devolución (*feedback*) anónima respecto a su desempeño docente, luego de haber sido evaluados por 6 o más estudiantes

- 1 = totalmente en desacuerdo.
- 2 = en desacuerdo.
- 3 = ni de acuerdo ni en desacuerdo.
- 4 = de acuerdo.
- 5 = totalmente de acuerdo.

3. El docente clínico:

	1	2	3	4	5
Me demostró cómo realizar las habilidades clínicas de manera consistente.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Creó suficientes oportunidades para que yo pudiera observarlo en su desempeño.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Sirvió como modelo para seguir del tipo de médico en el que me gustaría convertirme.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Me dio una devolución (<i>feedback</i>) útil inmediatamente después de observarme en contacto directo con mis pacientes o durante eso.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ajustó sus actividades de enseñanza a mi nivel de experiencia.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Me ofreció suficientes oportunidades para realizar actividades en forma independiente.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Me pidió que fundamentara mis acciones.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Me formuló preguntas dirigidas a aumentar mi nivel de comprensión.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Me incentivó a explorar mis fortalezas y debilidades.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Me incentivó a formular objetivos de aprendizaje.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Me incentivó a cumplir mis objetivos de aprendizaje.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Generó un clima de aprendizaje favorable (cooperativo, no hostil y saludable).	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Estuvo interesado en mí como estudiante.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Me demostró respeto.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

4. Evalúe el desempeño general de su supervisor como docente.

Escriba el n.º del 1 al 10. ()

Tenga en cuenta que una calificación menor de 6 significa insatisfactorio y 10 es excelente.

5. ¿Cuáles son las fortalezas de este docente clínico?

6. ¿En qué aspectos podría mejorar este docente clínico?

Gracias por completar el cuestionario.

Stalmeijer, R. E., et ál. Maastricht Clinical Teaching Questionnaire (MCTQ) as a Valid and Reliable Instrument for the Evaluation of Clinical Teachers. Academic Medicine. 2010;85(11):1732-1738.

PEDIATRICS. 2019 FEB;143(2).

Hallazgos retinianos en niños pequeños con aumento de la presión intracraneana de causas no traumáticas

Retinal findings in young children with increased intracranial pressure from nontraumatic causes

Shi A, Kulkarni A, Feldman KW, Weiss A, et al.

Resumen

Objetivo: el aumento de la presión intracraneana (PIC) ha sido sugerida en los medios legales como una causa alternativa de hemorragia retiniana en niños pequeños que pueden haber padecido en forma reiterada traumatismos cefálicos abusivos. Se evaluó la prevalencia y las características de las hemorragias retinianas en niños con presión intracraneana elevada.

Método: estudio prospectivo multicéntrico de niños <4 años con diagnóstico reciente de aumento de la PIC determinado por la medición directa y/o criterios clínicos. Los niños prematuros, neonatos y con sospecha de traumatismo craneano abusivo fueron excluidos en base a los hallazgos extraoculares. Se realizó examen del fondo de ojo; se registraron la extensión, número y tipo de hemorragia retiniana en cada una de las 4 zonas retinianas.

Resultados: se estudiaron 56 niños (27 varones) con una media de edad de 15,4 meses; rango 1-43 meses. Todos tenían PIC elevada que requirió intervención. Un niño tenía papiledema. Ningún niño (0%; intervalo de confianza del 95%: 0%-6,4%) u ojo (0%; intervalo de confianza del 95%: 0%-3,3%) presentó hemorragia retiniana. Las causas de PIC elevada incluyeron hidrocefalia, hemorragia intraventricular, malformaciones congénitas, cortocircuitos malfuncionantes y la presencia de lesiones ocupantes del espacio intracraneano.

Conclusiones: aunque la PIC elevada se puede encontrar en niños con un patrón de hemorragia retiniana peripapilar superficial en presencia de papiledema, nuestro estudio apoya la conclusión que las hemorragias retinianas raramente ocurren en ausencia de edema del disco óptico y no se encuentran más allá del área perimacular en las entidades estudiadas.

Comentario

Los hallazgos retinianos en niños pequeños los encontramos generalmente en los traumatismos encefalocraneanos abusivos o intencionales. Estos provocan una lesión cerebral en un niño menor de 5 años como resultado de un temblor violento o un golpe brusco. Entre la sintomatología descrita aparece la clásica tríada: hipertensión endocraneana, hematoma subdural y hemorragia retiniana. La mayoría de las víctimas de traumatismos craneales abusivos son menores de un año, a menudo entre los 3 y los 8 meses de edad.

El resultado varía desde una recuperación completa a un daño cerebral significativo o la muerte. Estas lesiones son causa de discapacidad en niños menores de 2 años.

La hemorragia retiniana se encuentra en el 85% de los niños, a menudo son bilaterales y la causa de la misma es motivo de discusión.

Este estudio incluye a 56 niños (27 niños y 29 niñas) entre 1 y 4 años con hipertensión endocraneana causada por diversos cuadros neurológicos no traumáticos: hidrocefalia, hemorragias intraventriculares y tumores cerebrales). A todos ellos se les realizó fondo de ojo, donde se determinó el tipo, número y tipo de hemorragia en las diferentes regiones de la retina.

Si bien teóricamente existe asociación entre hemorragia retinianas e hipertensión endocraneana, ningún paciente presentaba hemorragia retiniana excepto en la región perimacular. En ningún caso del estudio se presentaron en el polo posterior o periferia de la retina.

La literatura sugiere que las hemorragias retinianas con excepción de las peripapilares son raras en niños con hipertensión endocraneana por lo que existe un amplio consenso en considerar que cuando están presentes sirven para considerar un trauma encefalocraneano abusivo. En este estudio quedaron excluidos aquellas situaciones de aumentos agudos de hipertensión endocraneana como hematomas extradurales o situaciones de accidentes cerebrovasculares.

Lo que se discute en este trabajo es que no sería la hipertensión endocraneana la causa de las manifestaciones retinianas y sí la brusca aceleración y desaceleración encefalocraneal que estaría presente según estos autores en la patogenia de estas situaciones.

Dr. Javier Indart de Arza

Jefe de la Unidad de Violencia Familiar
Hospital General de Niños Dr. Pedro de Elizalde

JAMA PEDIATR. 2019 Jan 28. doi: 10.1001/JAMAPEDIATRICS.2018.5056

Asociación entre el tiempo de pantalla y el desempeño de los niños en una prueba de pesquia de neurodesarrollo

Association between screen time and children's performance on a developmental screening test.

Madigan S, Browne D, Racine N, Mori C, Tough S.

Resumen

Importancia: El tiempo de pantalla excesivo se asocia con retrasos en el desarrollo; sin embargo, no está claro si un mayor tiempo de uso de pantallas puede predecir puntuaciones de rendimiento más bajas en las pruebas de detección del desarrollo o si los niños con un desempeño deficiente en el desarrollo usan más tiempo de pantalla como una forma de modular su comportamiento.

Objetivo: Evaluar la asociación direccional entre el tiempo frente a la pantalla y el desarrollo infantil en una población de madres e hijos.

Diseño: Es una cohorte longitudinal que evaluó a 2441 madres e hijos en Calgary, Alberta, Canadá, extraído del estudio Todas nuestras familias. Los datos se evaluaron a los 24, 36 y 60 meses de edad.

Se evaluó por informe materno la relación entre el tiempo de pantalla de los niños (total de horas por semana) y los resultados del desarrollo (por el Cuestionario *Ages and Stages*).

Resultados: De los 2441 niños incluidos en el análisis, 1169 (47,9 %) eran varones. Un modelo de panel interconectado al azar y con intervalos cruzados reveló que los niveles más altos de tiempo de pantalla a los 24 y 36 meses se asociaron significativamente con un peor desempeño en las pruebas de detección del desarrollo a los 36 meses (β , -0,08; IC del 95 %, -0,13 a -0,02) y 60 meses (β , -0,06; IC del 95 %, -0,13 a -0,02), respectivamente. Estas asociaciones dentro de la persona (que varían con el tiempo) controlan estadísticamente las diferencias entre las personas (estables).

Conclusiones y relevancia: Los resultados de este estudio apoyan la asociación entre el tiempo de pantalla y el desarrollo infantil. Las recomendaciones incluyen fomentar los planes familiares de utilización de los medios de comunicación, así como administrar el tiempo de pantalla, para compensar las posibles consecuencias del uso excesivo.

Comentario

Este artículo evalúa un aspecto que hasta ahora no había sido estudiado, si el aumento del tiempo de uso de pantallas (dispositivos móviles, televisión y/o computadora) se asocia con un bajo rendimiento en las pruebas de evaluación del desarrollo de los niños.

En este estudio de cohorte los autores encontraron, según la encuesta realizada a las madres, que a un mayor uso de pantallas los niños tenían menor desarrollo. A pesar que la evaluación no fue realizada de manera objetiva por un observador independiente y es una de las limitaciones del trabajo. Es importante tomar en cuenta que el uso excesivo de la pantalla puede afectar la capacidad de los niños para desarrollarse de manera óptima no solo a nivel cognitivo sino también en su desarrollo físico y madurativo.¹

Se sabe que la exposición excesiva a pantallas (televisión, tabletas, teléfonos inteligentes, computadoras y consolas de videojuegos), especialmente en edades tempranas, se ha asociado con un menor rendimiento académico, problemas en el sueño, obesidad, problemas de conducta, menor autoestima, depresión y aumento de las conductas de alto riesgo. Sin embargo, el tema no es visto como un problema de salud, sino un tema social.

El uso de dispositivos móviles se ha transformado como algo casi indispensable en la actividad diaria de los adultos, ya que son necesarios para nuestro trabajo, actividades profesionales y personales. Y los niños siguen esa línea, ya que la oferta de entretenimiento multimedia es tentadora en relación al juego tradicional.

La SAP y la AAP ya han recomendado la regulación en el uso de las pantallas y también se recomienda que los pediatras y los profesionales de la salud guíen a los padres sobre las cantidades adecuadas de exposición a la pantalla y discutan las posibles consecuencias del uso excesivo de las mismas.²⁻³

Dra. Paula Otero

Presidenta Subcomisión de TIC de SAP

Referencias

1. American College of Pediatricians. The impact of media use and screen time on children, adolescents, and families. [Consulta: 26 de marzo de 2019]. Disponible en: <http://www.acped.org/the-college-speaks/position-statements/parenting-issues/the-impact-of-media-use-and-screen-time-on-children-adolescents-and-families>.
2. Subcomisión de Tecnologías de Información y Comunicación. Bebés, niños, adolescentes y pantallas: ¿qué hay de nuevo? *Arch Argent Pediatr*. 2017; 115(4):404-6.
3. Council on Communications and Media. Media and young minds. *Pediatrics*. 2016; 138(5):e20162591.

PEDIATRICS. 2019 MAR;143(3). PII: E20182507

Factores asociados con pasajeros infantojuveniles sin sujetar en choques de vehículos automotores

Factors associated with unrestrained young passengers in motor vehicle crashes

Roehler DR, Elliott MR, Quinlan KP, Zonfrillo MR.

Resumen

Introducción y objetivo: Los pasajeros infantojuveniles sin sujetar tienen un riesgo importante de lesiones relacionadas con los choques. Investigaciones previas, donde se revisaron datos representativos a nivel nacional de choques entre 1992 y 1993, encontraron una asociación entre el uso de cinturón de seguridad por el conductor y el pasajero. El objetivo fue investigar los factores asociados con pasajeros infantojuveniles sin sujetar, en choques de vehículos fatales y no fatales según los datos nacionales actualizados.

Métodos: Se analizaron los datos 2011-2015 del Sistema de Notificación de Análisis de Fatalidad y del Sistema Nacional de Muestreo Automotor que incluían un pasajero ≤ 19 años en un choque. Se compararon las características del conductor y los pasajeros mediante análisis bivariado, en forma separada para los choques fatales y no fatales. Se realizó análisis de regresión múltiple sobre un conjunto de datos combinados para predecir el uso de sistemas de sujeción por parte del pasajero.

Resultados: En los modelos no ajustados bivariados, los conductores sin sujetar tuvieron una mayor probabilidad de llevar un pasajero sin sujetar en todos los grupos de edades tanto en choques fatales como no fatales. En los modelos multivariados de regresión logística que incluyeron choques fatales y no fatales, ajustados por algunas características de los conductores y de los pasajeros, los conductores sin sujetar tuvieron un mayor riesgo de llevar un pasajero infantojuvenil sin sujetar en todos los grupos de edades.

Conclusiones: Tanto en choques fatales como en los no fatales, un conductor sin sujetar es un predictor fuerte de tener un pasajero infantojuvenil sin sujetar. Las políticas y la regulación para asegurar mejor que los conductores estén adecuadamente sujetos (por ejemplo por la expansión de las leyes sobre uso de cinturón de seguridad a todos los estados) pueden servir como medio efectivo para aumentar los

índices de uso adecuado de sistemas de sujeción para los niños.

Comentario

Las muertes por tránsito en los menores experimentaron en los EE. UU. un descenso importante, debido a cambios de conducta y medidas de seguridad. En los últimos años se observó estancamiento en el descenso de la curva de fallecidos.

El artículo se refiere a la relación que existe entre las características y las conductas de los conductores de vehículos, y el uso de sistemas de retención (SRI) en los niños y adolescentes que transportan.

Se sabe que los SRI ofrecen un elevado nivel de protección en la prevención de las muertes por tránsito.¹

Se analizaron dos grandes bases de datos nacionales de EE. UU. que registran los eventos ocurridos entre 2011 y 2015. Se encontró un elevado número de niños y jóvenes que no usaban SRI.

Tanto en los choques no fatales como en los que comprendían fatalidades era más probable que los pasajeros sin sistemas de sujeción fueran guiados por un conductor que no usaba cinturón de seguridad.

En los choques con fatalidades con pasajeros sin sujeción era más probable que el conductor fuera varón, de 20 años de edad o menor, estuviera alcoholizado y no utilizara el cinturón.

Los pasajeros no sujetados tenían más probabilidades de morir en el choque que los que sí usaban SRI.

La conclusión de los autores es que incentivar la utilización del cinturón de seguridad en los conductores puede ser una medida eficaz para aumentar el porcentaje de niños o jóvenes transportados que utilizan SRI.

Esto trae varias ventajas: los controles policiales en las rutas son más simples si se limitan a observar el uso del cinturón por el conductor, y además se podría actuar sobre conductas modificables de los mismos.

En Argentina el uso del cinturón es obligatorio en todas las rutas del país, aunque no sucede lo mismo con la utilización de los SRI. Su utilización es muy baja² por diversas causas:³ desconocimiento de las ventajas en materia de seguridad, falta de hábito, legislación anárquica, controles inadecuados y costo del equipamiento. También aquí² quien está al volante determina conductas seguras al interior del vehículo.

Recientemente el decreto 32/18 modificó la Ley Nacional de Tránsito,⁴ para hacer obligatorio su uso hasta los 10 años. Sin embargo, esta ley no está reglamentada y las provincias deben adherir, lo que dificulta su aplicación.

Dra. Ingrid Waisman
Comité Nacional de Prevención de Lesiones
de la Sociedad Argentina de Pediatría

Referencias

1. Navarro L. ¿Qué deben saber los pediatras sobre las sillitas para autos? Sistemas de retención infantil para automóviles. *Arch Argent Pediatr*. 2013; 111(3):247-50.
2. Argentina. Seguridad vial. Ministerio de Transporte. Situación de la seguridad vial en Argentina. Marzo de 2018. [Acceso: 25 de abril de 2019]. Disponible en: https://www.argentina.gob.ar/sites/default/files/ansv_observatorio_situacion_seguridad_vial_arg.pdf
3. Dirección Nacional de Observatorio Vial. Ministerio del interior y Transporte. ¿Por qué los niños se trasladan de manera insegura en la Argentina? Identificación de las barreras que inhiben el traslado seguro de los niños en vehículos particulares. Junio de 2018. [Acceso: abril de 2019]. Disponible en: https://www.argentina.gob.ar/sites/default/files/barreras_que_inhiben_los_traslados_seguros_de_ninos_en_vehiculos_0.pdf
4. Boletín oficial de la República Argentina. [Acceso: abril de 2019]. Disponible en: <https://www.boletinoficial.gob.ar/#!DetalleNorma/181901/20180418>

J DEPRESS ANXIETY 2018;7:1

El impacto del uso de dispositivos electrónicos en niños

The impact of using gadgets on children.

Sundus M.

Resumen

La tecnología juega un rol vital en la vida diaria. Estas incluyen juegos, computadoras en el hogar, dispositivos portátiles y de diferentes tipos. Los dispositivos son populares entre los niños e incluso entre los adultos. Por eso, no podemos mantener a los niños lejos de ellos. Este artículo muestra el impacto positivo y negativo que los dispositivos tienen sobre los niños. Se realizó una investigación sobre cómo impactan en sus habilidades cognitivas y motoras. También se describen las maneras que tienen los padres para monitorear a sus hijos, limitando el tiempo de uso de estos dispositivos.

Dado que su uso aumenta día a día, están llevando a los niños a la adicción tecnológica. El artículo concluye con recomendaciones para futuros estudios sobre la mejor comprensión de otros problemas de los niños por el creciente impacto del uso de computadoras.

Comentario

La tecnología cumple un rol vital en nuestra vida cotidiana tanto en niños como en adultos. No se puede alejar a los niños de la tecnología, pero sí se puede minimizar el impacto que genera su uso. Este artículo trata de analizar los aspectos positivos y negativos del uso de dispositivos electrónicos.

Como factores negativos:

- Irritación ocular y miopía.
- Retraso en la adquisición del lenguaje: el lenguaje se adquiere por imitación y contacto interpersonal.
- Déficit de atención.
- Problemas de aprendizaje: si no hablan ni interactúan por estar con pantallas no aprenden.
- Ansiedad: favorecen el nerviosismo, la tensión y en algunos casos la agresividad.
- Depresión.
- Impacto negativo en el carácter.

Como factores positivos:

- Mejores habilidades motoras finas.
- Mejores habilidades cognitivas: estimulan la memoria y el progreso del lenguaje a través de la incorporación y el procesamiento de la información, el razonamiento y la capacidad de recordar.
- Diversión: en algunos casos, la enseñanza es más didáctica que los libros.
- Complemento de la educación escolar: acceso más rápido a la información.
- Adquisición de espíritu competitivo.

Dentro de los consejos para el uso de dispositivos electrónicos, el autor concluye que se deben poner límites en el horario de exposición a pantallas, fomentar el juego al aire libre y regular las horas de sueños de nuestros niños para lograr un buen descanso. La Academia Americana de Pediatría y la Sociedad Argentina de Pediatría han propuesto recomendaciones en el uso de dispositivos electrónicos, para preservar el crecimiento integral de los niños.¹⁻³

Dr. Fernando Lamas
Subcomisión de Tecnologías de Información y Comunicación
Sociedad Argentina de Pediatría

Referencias

1. Council on Communication and Media. Media Use in School-Aged Children and Adolescents. *Pediatrics*. 2016; 138(5):e20162592.
2. Reid Chassiakos YL, Radesky J, Christakis D, Moreno MA, et al. Children, Adolescents and Digital Media. *Pediatrics*. 2016; 138(5):e20162593.
3. Subcomisión de Tecnología de Información y Comunicación. Bebés, niños, adolescentes y pantallas. *Arch Argent Pediatr*. 2017; 115(4):404-8.

PEDIATRICS. 2019 JAN;143(1). PII: E20183348.

Eligiendo el juguete adecuado para los niños en la era digital

Selecting appropriate toys for young children in the digital era

Healey A, Mendelsohn A; Council on Early Childhood

Resumen

El juego es esencial para el desarrollo óptimo del niño dado que contribuye al bienestar cognitivo, físico, social y emocional del niño y del adolescente. También es una oportunidad ideal e importante para los padres y otros cuidadores para relacionarse plenamente con los niños mediante los juguetes como instrumentos de juego e interacción. La evolución de las percepciones sociales sobre los juguetes desde simples objetos de juego hasta facilitadores críticos del desarrollo temprano del cerebro y del desarrollo infantil, ha sido un desafío para los cuidadores que deben elegir cuál juguete es el más adecuado para sus niños.

Este estudio clínico trata de proveer a quienes brindan atención de salud pediátrica, información basada en la evidencia que pueda utilizarse para ayudar a los cuidadores en la elección de los juguetes para sus niños. Se resalta la amplia definición de un juguete, se consideran los beneficios potenciales y los posibles efectos riesgosos de la elección de un juguete sobre el desarrollo del niño y se promueve el cuidado positivo y del desarrollo cuando los juguetes se usan para incluir al cuidador en interacciones basadas en el juego con sus niños, ricas en lenguaje, simulación, resolución de problemas y creatividad. El informe trata de encarar el proceso de reemplazo de los juguetes tradicionales por "juguetes" virtuales basados en los medios digitales y la falta de evidencia sobre beneficios similares en el desarrollo del niño. Además, se enfoca brevemente el rol de los juguetes en las propagandas y/o programas incentivos; trata de llamar la atención sobre la seguridad y los riesgos para la salud asociados con la disponibilidad y accesibilidad en lugares públicos, incluidos algunos centros de salud.

Comentario

Los juguetes son importantes para el desarrollo infantil. Su uso está fuertemente vinculado a la

autorregulación y al desarrollo de las funciones ejecutivas. La interacción con los padres a través del uso de los juguetes favorece el desarrollo del lenguaje, la intencionalidad, la resolución de conflictos, la reciprocidad, la cooperación y la creatividad.

El uso exclusivo de juguetes digitales se asocia con disminución de interacción padre-hijo, menor estimulación del lenguaje y menor frecuencia de actividades motoras gruesas. Todo esto con implicancias en el desarrollo infantil y consecuencias en la salud (ej. obesidad).

Se define como juguete al objeto (hecho a mano, comprado y encontrado en la naturaleza) que se utiliza para que los niños jueguen.

Los juguetes tradicionales se clasifican en 5 categorías:

1. *Simbólicos y/o con intencionalidad: muñecas, figuras de acción, etc.*
2. *Motor fino, adaptativos y/o manipulativos: bloques, rompecabezas, etc.*
3. *Artísticos: masas, colores, etc.*
4. *Lenguaje y/o conceptos: juegos de cartas, juegos de mesa, etc.*
5. *Motor grueso y/o físicos: triciclos, juegos de arrastre, etc.*

La elección de juguetes en niños con capacidades diferentes debe orientarse en su funcionalidad (juguetes que se activen fácilmente y ofrezcan estímulos lumínicos y sonoros) y no en el juego simbólico.

Se debe limitar el uso de juguetes digitales en la primera y segunda infancia para lograr un desarrollo íntegro del niño.¹

La utilidad del juguete como favorecedor del neurodesarrollo de los niños, siempre ha sido valorada por nosotros, los pediatras.²

El artículo concluye con una serie de consejos en la elección de juguetes para padres, cuidadores, maestros y profesionales de la salud.

Dr. Fernando Lamas

Subcomisión de Tecnologías de Información y Comunicación
Sociedad Argentina de Pediatría

Referencias

1. Council on Communications and Media. Media and Young Minds. *Pediatrics*. 2016; 138(5):e20162591.
2. Feinbloom R, Wolff P. Toys and learning. *Pediatrics*. 1968; 41(6):1144-5.

PEDIATRICS. 2018 DEC;142 (6). PII: E20182119.

Tener sobrepeso u obesidad y el desarrollo del asma

Being overweight or obese and the development of asthma

Lang JE, Bunnell HT, Hossain MJ, Wysocki T, Lima JJ, Finkel TH, Bacharier L, Dempsey A, Sarzynski L, Test M, Forrest CB.

Resumen

Objetivos: La obesidad en adultos está relacionada con casos de asma y se estima que conduce a 250 000 nuevos casos anuales. No se han efectuado estimaciones similares de incidencia y riesgo atribuible (RA) para niños. Buscamos describir la relación entre el sobrepeso y la obesidad y la incidencia de asma en la infancia y cuantificar el RA en los Estados Unidos para el sobrepeso y la obesidad en el asma pediátrica.

Métodos: La red de investigación clínica PEDSnet fue utilizada para realizar un estudio de cohorte retrospectivo (enero de 2009 a diciembre de 2015) para comparar incidencia de asma en sobrepeso y/u obesidad versus peso saludable en niños de 2 a 17 años de edad. La incidencia de asma se definió como ≥ 2 consultas con un diagnóstico de asma y ≥ 1 prescripción de medicación para el control del asma. Criterios diagnósticos más estrictos incluyeron confirmación por espirometría. Utilizamos análisis de regresión multivariable de Poisson para estimar las tasas de asma y las tasas de riesgo y fórmulas aceptadas para RA.

Resultados: Se incluyeron datos de 507 496 niños y 19 581 972 consultas. El periodo medio de observación de los participantes fue de 4 años. El riesgo ajustado para episodio de asma aumentó entre los niños con sobrepeso (riesgo relativo [RR]:1,17; Intervalo de confianza [IC] del 95 %: 1,10-1,25) y obesos (RR: 1,26; IC del 95 %:1,18-1,34). El riesgo ajustado de asma confirmada por espirometría aumentó entre los niños con obesidad (RR: 1,29; IC 95 %: 1,16-1,42). Un estimado de 23 % a 27 % de nuevos casos de asma en niños con obesidad es directamente atribuible a la obesidad. En ausencia de sobrepeso y obesidad, el 10 % de todos los casos de asma podrían evitarse.

Conclusiones: La obesidad es un importante factor de riesgo prevenible para el asma pediátrica.

Comentario

El estudio de Lang y col. describe la relación entre la obesidad y la aparición de nuevos casos de asma pediátrica en Estados Unidos. Se trata de un estudio de cohortes, retrospectivo, metodológicamente bien diseñado. Se comparó la incidencia de asma en 507 496 niños de 2 a 17 años con sobrepeso y/u obesidad versus peso acorde a edad, seguidos en 8 centros durante 4 años. El diagnóstico de asma fue riguroso considerando parámetros clínicos y función pulmonar, dato clave recurrentemente omitido en estudios poblacionales en los que la confirmación diagnóstica está basada en cuestionarios autoadministrados.

La obesidad se asoció a mayor riesgo de asma. La incidencia de asma en no obesos fue 2,4 por 1000 pacientes/año y en obesos 3,2 por 1000 pacientes/año (riesgo relativo 1,29; IC 95 % 1,16-1,42). Se documentó la influencia mínima de comorbilidades (rinitis alérgica, alergia alimentaria, reflujo gastroesofágico) en el riesgo de asma incidental en niños obesos.

En Estados Unidos y en general en todo el mundo, la prevalencia de asma se mantiene estable en 10 % aproximadamente (en Argentina 10,9-16,4 %), a pesar los programas de diagnóstico precoz y de las terapéuticas disponibles. Lang y col., muestran una prevalencia de obesidad de aproximadamente 20 % y un aumento del riesgo de asma incidental en obesos del 23-28 %. Estiman entonces, un incremento del 5 % en el asma pediátrica debido a la obesidad.

El asma asociada a obesidad no es alérgica, suele ser de difícil manejo, con una respuesta pobre a los tratamientos clásicos. Debe mencionarse, sin embargo, que no todos los niños con obesidad desarrollarán asma. Aún se requiere mayor información para la identificación de factores que puedan predecir qué niño desarrollará asma por la obesidad y qué niño se transformará en obeso por causa del asma.

La obesidad puede ser el primer factor de riesgo modificable para el desarrollo de asma, generando una oportunidad para la prevención primaria de esta enfermedad. Ya no hay dudas del mayor riesgo de compromiso endocrinológico y cardiovascular que presentan los niños obesos. Es momento de reconocer los efectos de la obesidad en el sistema respiratorio.

Dra. Verónica Giubergia
Pediatra Neumónologa
Hospital de Pediatría "Prof. Dr. Juan P. Garrahan"
Buenos Aires. Argentina

Referencias

- Forno E, Han YY, Libman IM, Muzumdar RH, Celedón JC. Adiposity and asthma in a nationwide study of children and adults in the United States. *Ann Am Thorac Soc.* 2018; 15(3):322-30.

- Chen Z, Salam MT, Alderete TL, Habre R, et al. Effects of childhood asthma on the development of obesity among school-aged children. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017; 195(9):1181-8.
- Lang JE, Hossain MJ, Lima JJ. Overweight children report qualitatively distinct asthma symptoms: analysis of validated symptom measures. *J Allergy Clin Immunol*. 2015; 135(4):886-93.
- Bush A, Fleming L, Saglani S. Severe asthma in children. *Respirology* 2017; 22(5):886-97.
- Comité Nacional de Neumonología, Comité Nacional de Alergia, Comité Nacional de Medicina Interna, Comité Nacional de Familia y Salud Mental. Guía de diagnóstico y tratamiento: asma bronquial en niños ≥ 6 años. Actualización 2016. Sociedad Argentina de Pediatría. [Consulta: 2 de mayo de 2019]. Disponible en: <https://www.sap.org.ar/uploads/consensos/gu-iacutea-de-diagn-oacutestico-y-tratamiento-asma-bronquial-en-ni-ntildeos-ge-6-a-ntildeos-actualizaci-oacuten-2016.pdf>

Año XV

JULIO DE 1944

TOMO XXII. N° 1

ARCHIVOS ARGENTINOS DE PEDIATRIA

PUBLICACIÓN MENSUAL

Organo Oficial de la Sociedad Argentina de Pediatría

*Facultad de Ciencias Médicas de Buenos Aires. Instituto de Pediatría y Puericultura
Profesor Dr. Juan P. Garrahan*

SOBRE EL GRANULOMA EOSINOFILO Y LA ENFERMEDAD
DE HAND-SCHULLER-CHRISTIAN *

POR LOS

DRES. J. P. GARRAHAN, J. C. LASCANO GONZALEZ, A. GAMBIRASSI
Y A. MAGALHAES

Traemos a consideración de la Honorable Academia esta observación clínica y anatómopatológica, no sólo porque interesa en sí, como hallazgo y comprobación, sino también para difundir más el conocimiento de una entidad anatómoclinica recientemente reconocida y discutida en cuanto a su autonomía, entidad que contribuye a renovar el planteo de un problema aún no resuelto, cual es, el de la génesis de las lipodosis.

En julio 17 de 1942, ingresa al Instituto de Pediatría y Puericultura Hospital de Clínicas, Sala VI), el niño J Ricardo A., de 2 años y 5 meses de edad. (Historia Clínica N° 421 No tiene antecedentes hereditarios y familiares dignos de mención. Padres y seis hermanos sanos. Hasta el momento de su ingreso, el crecimiento y el desarrollo se cumplió en forma normal. A los 18 meses de edad, tuvo un absceso en la región hioidea

Hace cinco meses advierten los padres una hinchazón de la encía superior izquierda, que sangraba fácilmente. Luego de transcurrido un mes, comienza a hincharse también la parte externa de la órbita izquierda, cosa que progresa lentamente, llegando a desviar el ojo hacia abajo y adentro

En vista de esa situación, es traído de Salta, donde residía. El niño llega en discreto estado de nutrición. Es más vale de tamaño pequeño: pesa 11.900 gr y tiene 84½ cm. de talla. Piel blanca, sana.

De inmediato llama la atención al examinarlo, su exoftalmia y la desviación hacia adentro del glóbulo ocular izquierdo, determinadas por un tumor que asienta en la parte externa de la órbita. Tiene él, el tamaño de una nuez, sin límites precisos, su consistencia es un poco mayor que el de las partes blandas, no adhiere a la piel que lo recubre, que se presenta normal,

* Comunicado a la Academia Nacional de Medicina, el 1° de junio de 1944

pero está fijo al plano óseo subyacente. No es doloroso, ni late. Al nivel del tragus y en el ángulo del maxilar del mismo lado, se palpan pequeños ganglios.



En la cabeza, bien conformada y osificada, no se encuentran otros tumores. El resto del examen de cabeza y cara resulta normal, salvo en lo que respecta a la cavidad bucal. Igualmente negativo resulta el prolijo examen clínico general.

En la boca se comprueba lo siguiente: dentición completa, 20 dientes en buen estado de conservación, la encía a nivel del segundo molar superior izquierdo, está tumefacta y sangra. Uvula bífida. Hipertrofia de amígdalas. Aliento fétido.

Figura 1.—Julio 1942

Exoftalmia y tumoración de la pared externa de la órbita. La cicatriz a nivel de la cola de la ceja corresponde a la incisión para obtener la biopsia

Se practican las investigaciones siguientes

Pruebas tuberculínicas (Mantoux), reiteradamente negativas.

Reacciones de Kahn y de Kline, en sangre, negativas.

Eritrosedimentación 1ª hora, 70, 2ª hora, 90

Exámenes de sangre Citológico: rojos, 4.250.000, blancos, 9.300, hemoglobina, 82 %, neutrófilos, 39 %, eosinófilos, 0, basófilos, 0, monocitos, 9, linfocitos, 52 %, colesterol, 1,25 %, fósforo, 5,4 %, calcio, 10,8 %, fosfatasa, 77 unidades Bodanski. Lípidos totales, 562 mgr %. El examen de médula ósea (punción esternal) resulta normal.

Los exámenes de orina son normales. Proteínas de Bence Jones: negativo. El examen de fondo de ojo también resulta normal

La radiografía del cráneo revela la existencia de una zona de destrucción ósea que asienta en la pared externa de la órbita. Este foco destructivo tiene límites precisos y no origina reacción ósea ni perióstica de vecindad.

Biopsia de encía.—Granuloma inflamatorio con gran reacción histiocitaria. Sin aclaración de su etiología. (Dr. Lascano González, ver informe al final)

Frotis y cultivo de la lesión ulcerosa de encía.—Elementos micelianos de muguet. (Dr. Flavio Niño)

Biopsia de la lesión ósea de órbita.—Se incide piel y pericráneo, descubriéndose una masa redondeada, blanduzca, rosadoamarillenta, que no sangra ni invade los tejidos vecinos. Se enuclea, dejando una cavidad cuyas paredes laterales están constituídas por el hueso que ha sido destruido como con un sacabocado, el fondo lo constituye la duramadre. Se cierra la piel con crin.

El estudio histológico, practicado por el Dr. Lascano González y cuyo

GARRAHAN y COLAB.—GRANULOMA EOSINOFILO

informe detallado se transcribe al final, revela como caracteres más destacados:

1º Tejido rico en células y escaso en estroma, reducido a delgados vasos.

2º Abundante cantidad de células histiocitarias grandes.

3º Polinucleares eosinófilos extendidos en todos los campos.

4º Zonas de células con núcleos picnóticos y caracteres regresivos hasta llegar a la necrosis.

5º Grandes células macrófagas polinucleares, que no tienen los caracteres ni de las mieloplaxas ni de los megacariocitos.

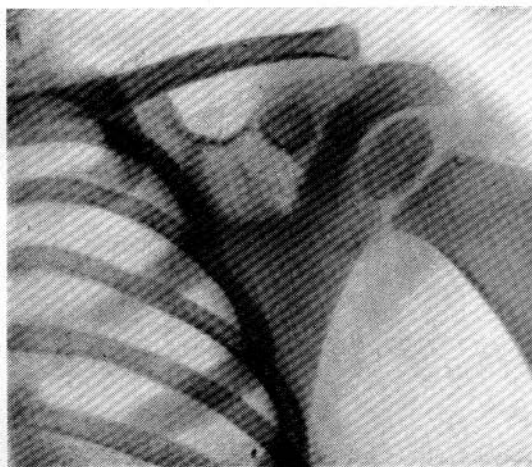
La herida operatoria (biopsia) cierra por primera intención. Bajo la acción de la radioterapia (ver informe del Dr. Pons al final), mejoran sensiblemente las lesiones orbitarias y de la encía. Esta recidiva cuatro meses después, en cuya época (noviembre de 1942) aparece a nivel de la región escapular derecha, sobre la espina del omoplato, una tumefacción dolorosa del tamaño de una mandarina, sin límites precisos y con los mismos caracteres que la lesión orbitaria.



Figura 2.—Julio 1942

Dstrucción de la apófisis orbitaria externa del frontal

Las radiografías (frente y lateral) revelan, como en la radiografía neonata, la existencia de un foco de destrucción ósea a nivel de la espina omoplato, del tamaño de una moneda de veinte pesos, de bordes bien definidos, sin reacción de vecindad.



La biopsia de nuevo proceso revela lesiones que presentan los mismos caracteres macroscópicos e histológicos ya criptos a nivel de la órbita.

Figura 3.—Noviembre 1942

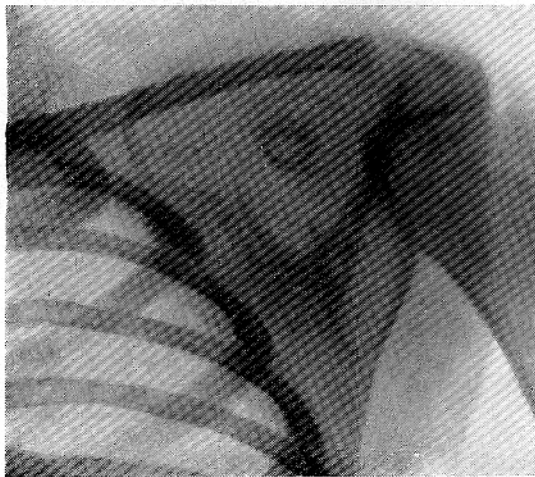
Dstrucción de la espina omoplato; lesión de bordes bien definidos y sin reacción ósea de vecindad

Además, con este material se practicaron cultivos e inoculaciones al cobayo, con resultados negativos. (Dr. Flavio Niño)

Como las paredes que quedaron después de curetear el tumor, sangraban en napa y en abundancia, se consideró oportuno practicar un taponamiento de la cavidad residual. El tejido de granulación fué llenando en forma exuberante la pérdida de substancia, exteriorizándose sobre el plano cutáneo como una masa roja del tamaño y aspecto de un pequeño tomate que sangraba al menor contacto. A pesar de las reiteradas excisiones se mantuvo exuberante y con los mismos caracteres, como puede apreciarse en la figura 5. Solamente la radioterapia pudo curar esta lesión, y lo hizo en el plazo de un mes. (Los detalles técnicos se informan al final)

El estudio histológico de este tejido evidenció un gran predominio de histiocitos que a primer golpe de vista hacían pensar en un posible sarcoma. (Ver informe del Dr. Lascano González).

A los seis meses del ingreso, cuando las lesiones anteriores estaban curadas



o por lo menos detenidas en su evolución, se descubre en la región parietal izquierda un tumor con iguales características que los presentados anteriormente, del tamaño de una avellana y también adherido al hueso.

Figura 4.—Junio 1943

La lesión escapular, que no fué sometida a ningún tratamiento, excepto el curetaje, 6 meses después, como lo demuestra esta radiografía, había aumentado extraordinariamente

La radiografía del cráneo evidencia a nivel del parietal izquierdo, una pérdida de substancia ósea, de límites bien precisos, en sacabocado, y del tamaño de una moneda de diez centavos. La biopsia repite por tercera vez en su aspecto macro y microscópico, los caracteres de las anteriores.

También esta nueva localización es tratada con rayos X y evoluciona hacia la curación, como las otras. Las radiografías ulteriores (un año después) muestran que, lograda la curación, las zonas destruidas no han sido rehabilitadas por hueso nuevo, y que en torno a dichas zonas, el hueso permanece de estructura normal, o en partes ligeramente condensado.

Ulteriormente se practica un estudio radiográfico de todo el esqueleto, estudio que no descubre otras lesiones.

Hasta febrero de 1944, es decir durante 19 meses, no presenta otros síntomas dignos de mención. No tuvo fiebre, sino con motivo de la varicela y el sarampión que padeció, evolucionando ambas como formas benignas. Reiterados exámenes de sangre (citológicos y químicos) y de orina, no revelaron particularidades dignas de mención, fuera de la anesoinofilia y las elevadas cifras de eritrosedimentación.

Se le instituyó tratamiento antisifilítico de prueba, sin resultado. Igual-

mente ineficaz resultó el tratamiento con yoduro de potasio. La radioterapia en cambio, tuvo decidida eficacia.

El crecimiento durante el primer año de observación fué normal, pero en el segundo año se produjo una verdadera detención:

Julio 1942	84,5 cm.	11.900 ks.
Julio 1943	88,5 „	12.300 „
Mayo 1944	90,0 „	12.300 „

Coincidiendo con esto, desde enero de 1944 se comprueba un aumento de la diuresis que obliga al niño a una gran ingestión de agua. Su diuresis llega a ser de 6 a 7 litros diarios, y es posible controlar con inyecciones de tanato de pitresin. Está actualmente en estudio la diabetes insípida de nuestro niño. La radiografía no revela anormalidad alguna de la silla turca. Las dosis de rayos irradiados sobre la lesión orbitaria no son suficientes como para haber lesionado la hipófisis. (Véase el informe del Dr. Pons, al final)



Figura 5.—Junio 1943

Efectuado el curetaje, la herida se fué llenando de un tejido de granulación que se exteriorizó sobre la piel como una masa roja, del aspecto de un tomate, que sangraba fácilmente. La figura 4 muestra la radiografía en este momento

Nuestra observación puede sintetizarse del modo siguiente: A los dos años de edad, un niño que hasta entonces pareció normal, inicia un proceso, que se caracteriza por lesiones óseas destructivas que ocasionan pequeños tumores en la órbita, en un parietal y en un omoplato, tumores de aparición sucesiva, en el curso de seis meses, que curan por completo mediante la radioterapia. Histológicamente, dichos tumores, tienen caracteres de granuloma inflamatorio con neto predominio de eosinófilos. La búsqueda de laboratorio y las pruebas biológicas no logran descubrir una etiología segura. Al comienzo el niño presentó exoftalmía y a los dos años de iniciado el proceso sufre de diabetes insípida, sin alteraciones radiográficas de la silla turca, pero con retardo de crecimiento. En los últimos 16 meses de observación no se han evidenciado nuevas

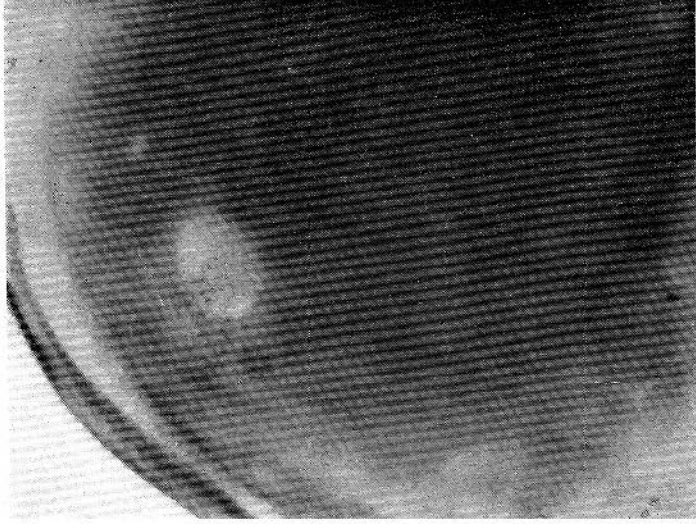


Figura 7.—Enero 1943

Lesión en sacabocado del parietal izquierdo

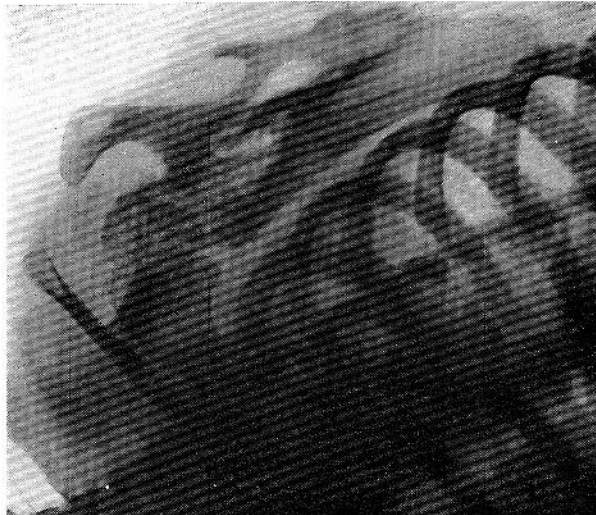


Figura 6.—Agosto 1943

Después de 10 sesiones de radioterapia el tumor desaparece clínicamente y en la radiografía las lesiones destructivas están más circunscriptas

lesiones óseas. El niño, ahora de 4 años, parece curado de su enfermedad ósea pero perdura en él la poliuria y crece más lentamente que antes.



Figura 8.—Julio 1943

Un año después de iniciado el proceso y de irradiarse 3.000 r la lesión se ha curado clínicamente, pero la zona de destrucción a nivel de la pared externa de la órbita no se ha rellenado con hueso nuevo

Al llegar el niño a nuestra observación, se planteó el problema diagnóstico, nosológico y etiológico, de una lesión ósea destructiva que no se presentaba en un niño tuberculoso ni sifilítico ni tenía características que inclinaran hacia esas posibles causas. Tampoco era lógico pensar en una osteítis piógena. Y los exámenes de sangre, más la biopsia medular, alejaban la sospecha de mieloma o cloroma.

No podía en cambio excluirse tan fácilmente la xantomatosis ósea, de iguales caracteres radiográficos, y que suele originar exoftalmía, como en nuestro caso. Cabía pensar entonces, en probable Schüller Christian. Pero pronto, la biopsia evidenció que no existían en el tumor las clásicas "células espumosas" Y el examen histológico era típicamente el de un granuloma inflamatorio. El estudio histológico reiterado, de los tres focos óseos y de encía, permitió afirmar bien fundadamente que no se trataba de xantomatosis, no obstante las apariencias clínicas y radiográficas. En tal situación, creímos que pudiéramos estar en presencia de una micosis ósea (puerta de entrada a nivel de la encía, caracteres de las lesiones óseas, curación por los rayos X), no obstante los cultivos negativos (Ombredanne). Sabíamos, por cierto, que nuestro diagnóstico era provisorio y sólo de probabilidad. Lo registrado en los tratados hasta el presente no permitía darle ubicación segura al interesante caso. Pero, tiempo después, un trabajo de conjunto de Gross y Jacox (1942), nos informó de hallazgos similares al nuestro: igual cuadro clínico, radiológico e histológico,

curación con radioterapia. Con esta información, nos sentimos apoyados por las comprobaciones de otros observadores, y resolvimos establecer que se trataba del "granuloma eosinófilo" recientemente caracterizado, opinión que fué confirmada en el Instituto de Anatomía y Fisiología Patológica de la Facultad.

Gross y Jacox han reunido 22 casos de granuloma eosinófilo en la literatura universal, publicados desde el año 1930 hasta 1942, de los cuales la mitad lo han sido en forma incompleta. En la bibliografía nacional no hemos encontrado ningún caso similar. Sólo hacen referencia al tema, Muscolo y Paterson Toledo, en una comunicación reciente sobre un caso de Schüller Christian en un niño de tres años, que a nuestro entender estaba afectado por una retículoendoteliosis infecciosa, enfermedad descrita últimamente por Abt, Letterer y Siwe y conocida con el nombre de estos autores. Los primeros casos publicados fueron denominados en forma imprecisa: mieloma con predominio de células eosinófilas (Finzi), o tumor granulomatoso del hueso frontal (Mignon). En realidad, las comunicaciones hechas por Otani y Ehrlich, y una semana después por Lichtenstein y Jaffe a mediados del año 1940, son las primeras que dan autonomía a la enfermedad.

La enfermedad consiste en una lesión destructiva del hueso, que nace en la medular, crece rompiendo la cortical y da la impresión radiográfica de un tumor maligno. Al practicarse la biopsia, se encuentra un tejido blando, rosado amarillento, que el microscopio muestra constituido por cuatro clases de elementos celulares: 1º Gran cantidad de células de protoplasma abundante, teñido pálidamente, con núcleos pequeños. 2º Gran cantidad de leucocitos eosinófilos. 3º Células macrófagas, gigantes, algunas multinucleares, con restos de hematíes y eosinófilos en su protoplasma. 4º Elementos celulares del tejido conjuntivo, especialmente fibroblastos, que al parecer aumentan en cantidad cuando las lesiones envejecen. En ningún caso se encontraron depósitos grasos ni células espumosas.

La etiología es desconocida; Otahi destaca el traumatismo que han sufrido los enfermos por él estudiados, pero reconoce que la producción del tejido que nos ocupa no es la forma habitual de reaccionar del hueso traumatizado. Lichtenstein cree que pueda tratarse de algún virus y se propone investigarlo en el próximo caso que llegue a su estudio.

Se manifiesta clínicamente como una simple tumefacción, a veces dolorosa, del hueso, que se constituye en pocas semanas. El resto del examen clínico no presenta ninguna particularidad. Los cultivos y la inoculación al animal han sido siempre negativos.

La enfermedad es benigna. Todos los casos estudiados hasta hoy han terminado curando; como no se ha practicado ninguna autopsia de estos enfermos, nada se sabe de sus posibles lesiones viscerales.

La curación se ha obtenido con la extirpación quirúrgica, por simple curetaje, o por la radioterapia; algunos casos han curado espontáneamente.

La curación se hace por tejido fibroso o por regeneración ósea. Del estudio casuístico hecho por Gross y Jacox se deduce que la enfermedad afecta especialmente a los niños y adolescentes, ya que sólo tres de los enfermos han sido mayores de 21 años. En 11 de ellos la lesión asentaba en los huesos del cráneo; en 5 en los huesos largos; en otros 5 en las costillas, y en 1 en la escápula. Sólo 7 de los enfermos tuvieron dolores. En 6 se encontró reacción perióstica, en la radiografía, mientras otros tantos no la presentaban.

En la sangre se halló en 7 casos una eosinofilia que oscilaba entre el 4 y el 11 %; en los otros 4 el porcentaje fué normal. En el caso estudiado por nosotros, en cambio, como se ha visto, la eosinofilia fué constante en los reiterados exámenes de sangre.

No habiéndose aclarado su etiología ni su génesis, cabe mantener, provisoriamente, la denominación propuesta por Lichtenstein y Jaffe: "granuloma eosinófilo de los huesos", en mérito al principal carácter histológico de la lesión ósea. En cuanto a la denominación propuesta por Otani y Ehrlich: "granuloma solitario de los huesos", no se puede sostener ya, desde que los casos estudiados por Gross y Jacox, y el estudiado por nosotros, presentan localizaciones múltiples.

Pero antes de clasificar esta lesión como una nueva entidad es necesario comparar sus características con las de otras enfermedades similares con el fin de dar fundamentos a su autonomía nosológica.

La enfermedad con quien el granuloma eosinófilo tiene mayor similitud es la de Schüller-Christian. Radiográficamente las lesiones del esqueleto son idénticas y en ambos procesos existe destrucción ósea y reemplazo del tejido normal por tejido de granulación en el que predominan las células de retículo endotelio; este tejido de granulación forma masas tumorales especialmente en los huesos del cráneo y de la órbita, originando típicas exoftalmias. Finalmente tanto en uno como en otro puede presentarse la diabetes insípida.

Nos encontramos, pues, ante un síndrome caracterizado por exoftalmia, diabetes insípida y destrucción del tejido óseo. Hasta hace poco un síndrome tal era casi patognomónico de la lipoidogranulomatosis, ya sea como sostiene Tannhauser, por alteración primaria del metabolismo intracelular de los lípidos, o como sostiene Letterer y Chester por depósitos secundarios de los mismos en el tejido de granulación. Pero cualquiera fuera la interpretación patogénica valedera siempre se encontró un cuadro histológico caracterizado por la abundancia de células espumosas cargadas de grasa.

El mismo síndrome, aunque más frecuentemente sin exoftalmia y sin diabetes insípida, parece ser producido —de acuerdo a nuestro caso y a las observaciones extranjeras ya citadas— por una lesión granulomatosa sin células espumosas y con muchos eosinófilos. Y este proceso tiene en

general evolución muy favorable, lo que no ocurre en la xantomatosis de Schüller-Christian, frecuentemente mortal.

Se ha planteado, sin embargo, recientemente, el problema de la autonomía del granuloma eosinófilo, pues cabe concebir que pudiera constituir una etapa inicial o estado evolutivo particular de la xantomatosis de Schüller-Christian. En la reunión anual de patólogos, en la Universidad de Nueva York (año 1941), S. Farber hace una comunicación sobre la naturaleza del granuloma eosinófilo de los huesos, manifestando haber observado en los últimos diez años, diez enfermos afectados por procesos similares y en los cuales pudo demostrarse, por las biopsias estudiadas, diversas gradaciones entre una reacción granulosa pura y un definido proceso xantomatoso. En esa sesión quedó planteada la cuestión entre los partidarios de la teoría unicista y dualista.

Farber llega a la conclusión de que el granuloma eosinófilo y la enfermedad de Schüller-Christian son etapas de evolución y localización del mismo proceso. Gross y Jacox sostienen que no se justifica la creación de una nueva entidad clínica ya que la presencia o ausencia de lípidos no es causa suficiente para separar las afecciones del sistema retículo-endotelial, desde que es variable la intensidad con que ellos se presentan en las retículoendoteliosis. Sostienen que no en todos los casos descriptos como enfermedad de Schüller-Christian se han encontrado estos depósitos de grasas; dice Gross que en el análisis de 84 casos de esta enfermedad, nueve no presentaban células espumosas, ni en el material de biopsias, ni en el de autopsias, y que en 26 de los casos no se mencionaba la presencia o ausencia de dichas células. Además, la participación de los eosinófilos es común a ambos procesos.

Lichtenstein y Otani, en la sesión científica citada, sostuvieron que el cuadro histológico caracterizado por la presencia de gran cantidad de eosinófilos, células macrófagas gigantes, grandes células pálidas y la ausencia completa de células espumosas, es motivo más que suficiente para individualizar a esta nueva enfermedad, que además tiene un carácter benigno y un comienzo rápido, casi agudo, manifestado por dolor y tumefacción ósea, caracteres todos que no se encuentran en la lípido-granulomatosis.

Jaffe termina la discusión diciendo "yo no puedo comprender como un proceso puede ser considerado como una variante de la enfermedad de Schüller-Christian, cuando él tiene un curso clínico y una anatomía patológica completamente diferente".

Nosotros nos inclinamos a pensar como los últimos observadores mencionados. Quizás los casos citados por Gross de enfermedad de Schüller-Christian sin células espumosas y sin averiguación histológica completa, hayan sido en rigor de granuloma eosinófilo. ¿Qué se hubiera pensado de nuestro caso, clínicamente, sin estudio histológico precoz? Y, ¿cuál hubiera sido su evolución a no mediar la terapéutica temprana

con rayos X? Hemos encontrado, por ejemplo, un caso de Lehndorff diagnosticado "xantomatosis monosintomática del esqueleto", solamente en base al estudio clínico y radiográfico de una zona de destrucción ósea en el cráneo. Bien pudo tratarse del granuloma eosinófilo.

Llama naturalmente la atención en nuestro niño, la aparición de la diabetes insípida. Ello ocurrió también en el segundo caso presentado por Farber: triada sintomática de Schüller-Christian (poliuria, exoftalmia, lesiones óseas) con histología de granuloma eosinófilo; curación de las lesiones óseas, persistencia de la diabetes insípida. ¿Se tratará de una concómitancia casual? ¿O la sospechada lesión hipotálamo hipofisaria será también granulomatosa? Porque en nuestro caso no había radiográficamente lesión ósea de base de cráneo. Todo esto queda sin resolver. Así como el problema debatido más arriba.

Pero, de cualquier modo puede decirse, que no está demostrado que el proceso que nos ocupa sea una etapa previa de la xantomatosis; y agregarse, que la nueva noción del granuloma eosinófilo tiene sumo interés práctico.

Instituto de Fisiología y Anatomía Patológica "Telémaco Susini"
Profesor: Dr. Pedro I. Elizalde

INFORME DEL ESTUDIO REALIZADO

POR EL PROF. DR. JULIO C. LASCANO GONZÁLEZ

Al enfermo se le han practicado cuatro biopsias en distintos momentos de su evolución y de las diferentes localizaciones que ha presentado el proceso.

La primera, efectuada el 30 de julio de 1942, corresponde a la encía y en ella no se encontró entonces nada que hiciera pensar en la afección que luego se definió, conservando los mismos caracteres en los exámenes siguientes.

Esta primera biopsia —que lleva el N° B. 11.934 del Instituto "Telémaco Susini"— mostró lesiones banales de gingivitis, con el desarrollo en la superficie del micelio de un hongo cuya clasificación no se hizo.

El resultado negativo de esta primera biopsia indujo a repetirla, esta vez sobre la lesión de la pared orbitaria, intervención que se practicó el 10 de agosto de 1942 y fué estudiada en el Instituto de Anatomía Patológica, con el N° B. 11.980.

En esta lesión, cuyo estudio histológico se detalla más adelante, ya se encontraron los elementos que luego permitieron identificarla con el granuloma eosinófilo definido claramente en la descripción de Lichtenstein y Jaffe.

Posteriormente como la lesión de la encía continuara desarrollándose se practicó, el 24 de agosto del mismo año 1942, una nueva biopsia a su nivel que lleva el N° B. 12.061 y presenta una estructura semejante a la anterior con un predominio de grandes histiocitos uniformemente repartidos alternando con focos de eosinófilos que a su vez infiltran en forma difusa a todo el tejido que constituye la lesión.

La cuarta y última biopsia practicada corresponde a una localización escapular; lleva el N° B. 12.675 y se recibió en el Instituto el 1° de diciembre de 1942. Sus caracteres generales son muy parecidos a los de las dos

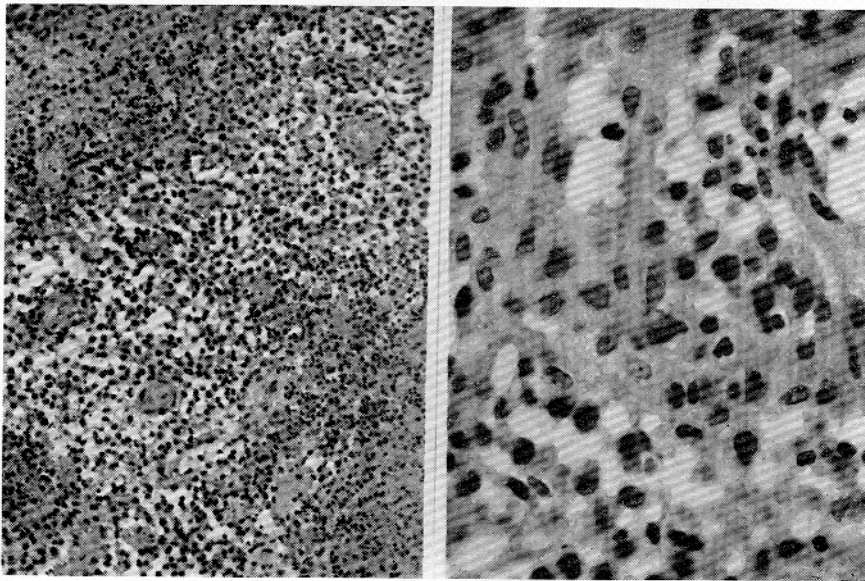
anteriores, predominando en ella una proliferación de histiocitos pequeños, células gigantes multinucleadas y los eosinófilos que le dan el sello característico.

Analizaremos por separado cada una de las biopsias para puntualizar posteriormente sus analogías y diferencias prescindiendo de la primera que no aporta ningún dato de interés para el diagnóstico.

2ª *Biopsia*: Recibida el 10 de agosto de 1942. Inclusión B. 11.980.

El tejido extraído de la pared de la órbita es de color blanco amarillento mate y quebradizo, presentándose por esta razón en varios fragmentos irregulares de superficie anfractuosa; se fijan en formol y se incluyen conjuntamente en parafina.

Los preparados histológicos muestran un tejido cuyo carácter fundamental es la riqueza en células y escasez de estroma que se reduce a delgados ejes vasculares de neoformación como los de cualquier granuloma inflamatorio. (Microf. 1).



Microfotografía 1

Microfotografía 2

Las células dominantes en este caso son mononucleares pequeños (linfocitos y plasmocitos) y polinucleares, particularmente eosinófilos. Las células histiocitarias grandes no son muy abundantes; se las encuentra en zonas de poca aglomeración y rodeando a los capilares neoformados del granuloma. (Microf. 2)

En estas zonas histiocitarias se ven aparecer de trecho en trecho nidos de eosinófilos (Microf. 3) y grupos de células con núcleo picnótico e indicios de una evolución regresiva que llega a la necrosis. (Microf. 4)

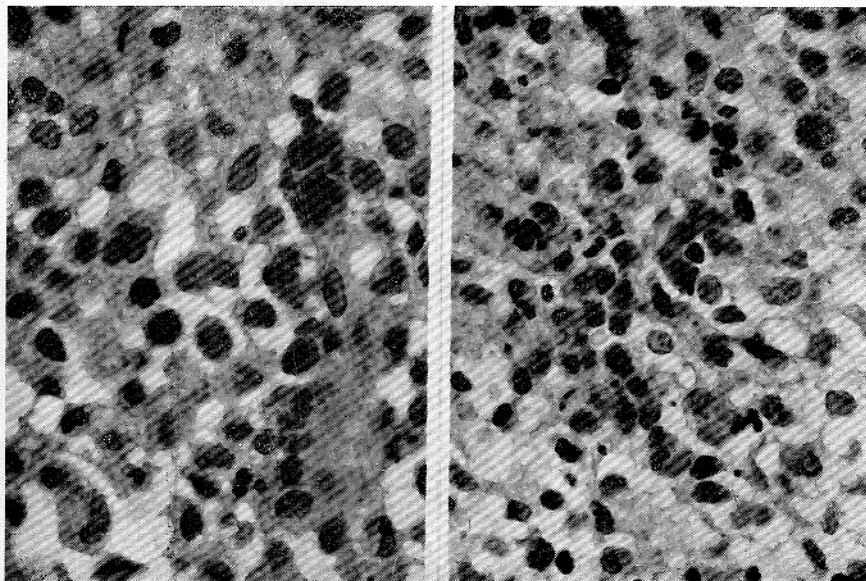
La presencia de estos focos de necrosis es un hecho interesante en nuestra observación y que la diferencia un tanto de las anteriormente publica-

das en las que sólo se habla de figuras de desintegración celular sin mencionar ni reproducir en las figuras verdaderos focos de necrosis.

La observación de nuestros preparados lleva a la idea de que estas lesiones regresivas son las responsables de la aparición de histiocitos gigantes multinucleados encargados de fagocitar las células destruidas y prueba de ello es la presencia en su protoplasma de restos celulares y de pigmento hemático que ya ha sido señalado en sus observaciones por Lichtenstein y Jaffe.

La microf. 5 muestra un foco de acumulación de estas células gigantes que pueden verse a mayor aumento en la N^o 6.

Estas células son histiocitos adaptados a la función macrofágica y se diferencian perfectamente de las microploxas u osteoclastos, por una parte, y de los megacariocitos, por otra, que podrían encontrarse dada la localización ósea del proceso.



Microfotografía 3

Microfotografía 4

En síntesis: el tejido examinado concuerda en sus caracteres con los del granuloma eosinófilo de los huesos bien definido por Lichtenstein y Jaffe.

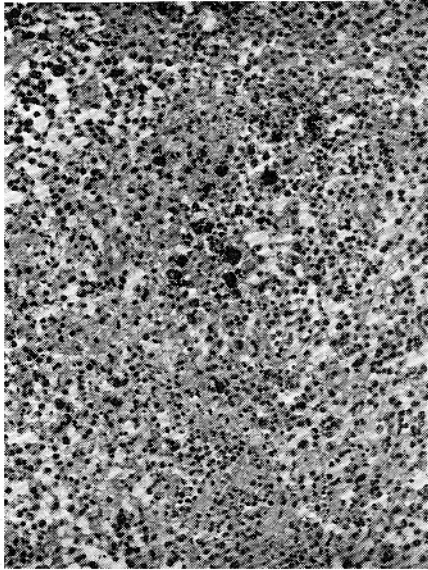
3^a *Biopsia*: Procedencia: encía, fecha de recepción, 24 de agosto de 1942. Inclusión B. 12.061.

En esta biopsia los caracteres macroscópicos del tejido en el granuloma son los mismos que la anterior y presenta zonas diferentes que corresponden a la mucosa gingival, la que se encuentra poco modificada por ser profunda la localización del granuloma.

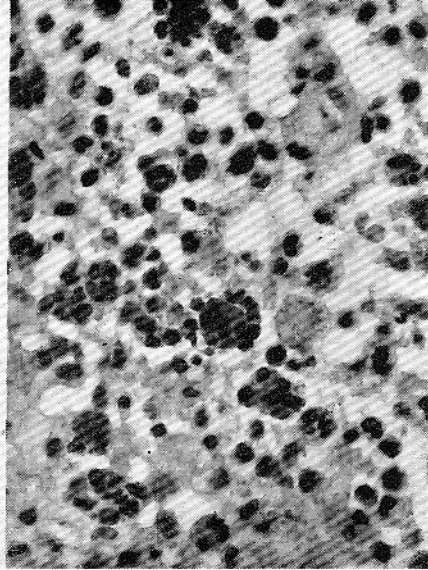
Microscópicamente se encuentran en general los mismos caracteres que en la lesión orbitaria, pero predominan en forma llamativa los histiocitos que se destacan por su tamaño grande y citoplasma claro; su proliferación se evidencia por la aparición de figuras de mitosis (Microf. 7).

Los eosinófilos no faltan en esta localización del proceso e infiltran de

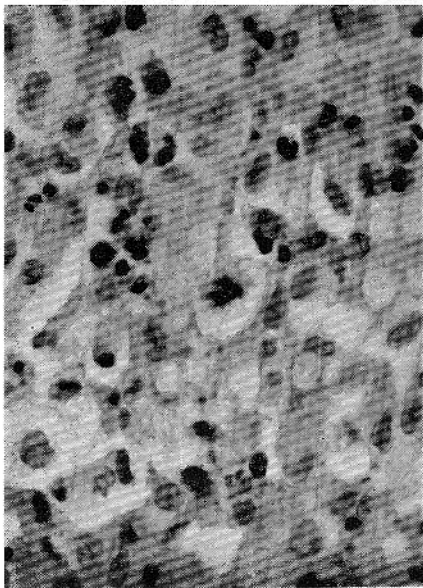
manera difusa al tejido histiocitario concentrándose también en grupos numerosos o nidos.



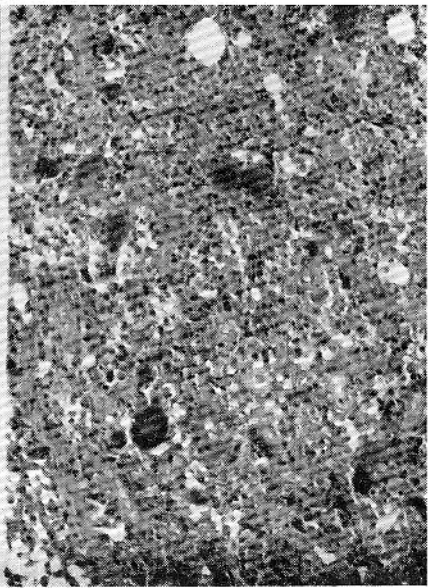
Microfotografía 5



Microfotografía 6



Microfotografía 7



Microfotografía 8

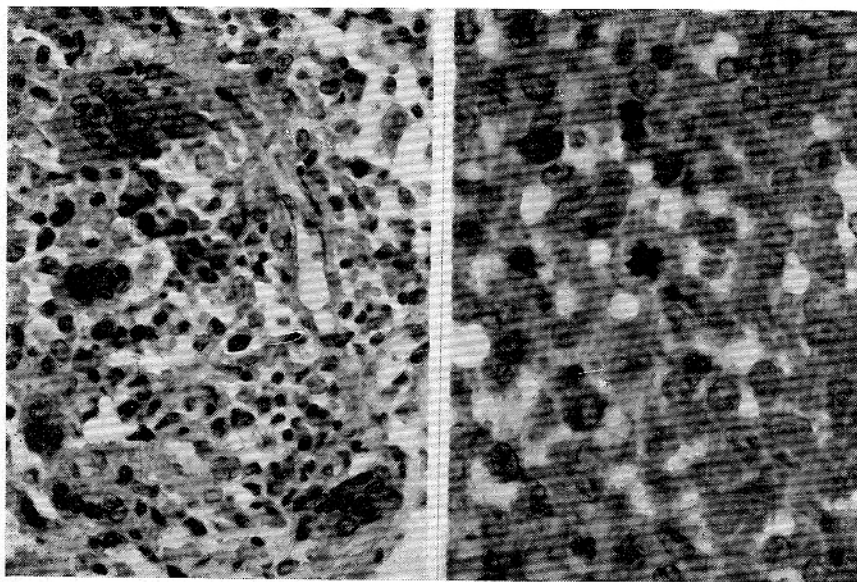
El predominio histiocitario, su disposición en grupos apretados y la presencia de mitosis permiten establecer un remoto parecido con un proceso

tumoral que acompañaría a la apariencia clínica de la lesión; pero esto no deja de ser un simple parecido sin nada que justifique su identificación; se trata en este caso, como en la biopsia anterior, de un granuloma inflamatorio histiocitario y eosinófilo en el que faltan solamente las células gigantes.

4º *Biopsia*: Procedencia: tejido de granulación exuberante de la lesión del omoplato. Fecha de recepción, 1º de diciembre de 1942. Inclusión B. 12.675.

El tejido es idéntico en este caso al de la segunda biopsia; se recibe en varios fragmentos irregulares de color blanco amarillento mate y friables.

Histológicamente repite los caracteres globales de las dos biopsias anteriores y se destaca por tres hechos fundamentales que no hacen sino acercarla a los casos ya publicados. Estos hechos son: 1º La multiplicidad de focos de eosinófilos a los que se agregan focos de necrosis; 2º La gran cantidad de células gigantes multinucleadas y 3º La proliferación histiocitaria intensa con caracteres embrionarios.



Microfotografía 9

Microfotografía 10

Los focos de eosinófilos y de necrosis ya se han visto en la segunda biopsia, y algunos macrófagos también, pero estos se destacan particularmente en esta última toma, pues se los encuentra dominando en algunos campos (Microf. 8), donde se los ve generarse en la transformación de los histiocitos comunes cuya abundancia llama la atención.

Los caracteres de estas células gigantes permiten diferenciarlas como ya se ha dicho, de las miceloxas u osteoclastos y de los megacariocitos.

La miceloxa es de dimensiones muy superiores a las de estas células (Microf. 9) y las superan ampliamente en la cantidad de núcleos que frecuentemente pasa del centenar. El megacariocito en cambio, puede compararse por sus dimensiones, pero nunca tiene núcleos múltiples sino que es polimorfonucleado y su citoplasma es más basófilo.

La proliferación histiocitaria es más llamativa en estas biopsias que en la anterior y con caracteres más embrionarios a tal punto que algunos campos tomados aisladamente (Microf. 10), podrían confundirse con los de un sarcoma.

Esta última biopsia confirma y complementa los resultados a que ya habían llevado las dos anteriores; entre las tres se reúnen todos los caracteres necesarios para clasificar al proceso que analizamos como un caso más del granuloma eosinófilo de los huesos.

Por lo general los pocos casos publicados de esta lesión han correspondido a manifestaciones solitarias pero —a pesar de la existencia de los tres focos mencionados— el nuestro puede clasificarse sin vacilaciones como tal por la suma de todos los otros caracteres clínicos, radiológicos y anatómicos.

Con respecto a las diferentes hipótesis sobre si se trata de una afección totalmente independiente o si es sólo una etapa de la enfermedad de Schüller-Christian, carecemos de elementos suficientes para dar una opinión y sólo podemos decir que por una parte, se presenta como una afección francamente inflamatoria como lo prueba el mismo polimorfismo del granuloma y, por otra, presenta de pronto aspectos puramente histiocitarios como el de la microf. 7 que recuerdan aunque sólo sea morfológicamente a la enfermedad de Schüller-Christian.

No deja de llamar la atención el hecho de que coincidan varios de los elementos reaccionales que caracterizan a las inflamaciones que producen modificaciones del terreno del tipo alérgico.

Es sabido que las expresiones morfológicas más constantes de la alergia en el organismo son los granulomas histiocitarios, las reacciones a base de eosinófilos y las necrosis focales. Encontramos en nuestra observación, y en las anteriormente publicadas, en forma constante estas manifestaciones que estamos acostumbrados a encontrar en las llamadas inflamaciones específicas que lo son, precisamente, por producir las modificaciones alérgicas que condicionan la morfología de sus respectivos granulomas.

Es indudable que el granuloma que estudiamos, corresponde a una afección inflamatoria y aunque nosotros no hayamos cultivado ningún germen ni practicado inoculaciones a animales de experiencia, estas investigaciones se han hecho en forma parcial por otros autores con resultado negativo y es fácil presumir que el responsable sea un virus todavía indeterminado.

Como conclusión final creemos lógica la posición de los que consideran al proceso que estudiamos como un granuloma inflamatorio del cual sería responsable un virus desconocido y que no tiene con la enfermedad de Schüller-Christian más que un parecido clínico que no ratifica la anatomía patológica.

Iguales consideraciones deben hacerse con respecto a su parecido con las enfermedades neoplásicas que se descartan apenas se inicia el estudio histológico de la lesión.

INFORME DEL DR. LUIS PONS

Radioterapeuta del Instituto de Clínica Quirúrgica (Prof. O. Ivanissevich)

El niño J. A., ha sido sometido a radioterapia para el tratamiento de las lesiones óseas y mucosas desde el 23 de septiembre de 1942 hasta el 7 de agosto de 1943. Durante estos once meses recibió cinco series de tratamiento:

1ª. Entre el 23 de septiembre de 1942 y el 30 de octubre de 1942, quince sesiones sobre la primera lesión cráneo-facial izquierda. Técnica: condi-

ciones de la radioterapia profunda. Voltage, 200.000. Filtro, 1 mm. de cobre. Distancia, 50 cm. Campo que encierra la lesión. Dosis por sesión, entre 100 y 150 r. Dosis total en este mes de tratamiento, 2000 r.

2ª Entre el 13 de noviembre de 1942 y el 27 de noviembre de 1942, sobre la misma lesión 1000 r en siete sesiones. Las mismas condiciones del tratamiento anterior.

3ª Mayo 2 de 1943 hasta el 12 de junio de 1943 siete sesiones con un total de 1050 r sobre la lesión parietal derecha.

4ª Junio 15 de 1943 hasta el 15 de julio de 1943, 1800 r en doce sesiones, sobre la mucosa del paladar.

5ª Julio 17 de 1943 hasta el 7 de agosto de 1943, 2000 r en diez sesiones sobre la lesión escapular.

Las condiciones técnicas fueron siempre las mismas. Las lesiones mucosas se mostraron más sensibles que las óseas. En suma la irradiación total fué de 5900 r en casi un año. La tolerancia fué perfecta. La dosis que puede haber llegado a actuar sobre la hipófisis (que es de 3000 r de superficie y que puede valuarse en unas 1200 r sobre la misma glándula), no parece, de acuerdo a los estudios experimentales de acción de las radiaciones sobre la hipófisis (Lacassagne), ser suficiente para provocar alteraciones. Sin embargo, tratándose de un niño, no podría negarse en absoluto su posible influencia, bien que esto parece muy difícil.

BIBLIOGRAFIA

- Chester*. Uber lipoidgranulomatose. "Virchow's Arch. f. Path. Anat.", 1931:279:561.—*Chester y Kugel*. Lipoidgranulomatosis (type, Hand-Schüller-Christian). Report of a case. "Arch. Path.", 1932:14:595.—*Farber S.* "New England J. Med.", 1941:224:832.—*Farber S.* The Nature of Solitary or eosinophilic granuloma of bone. "Am. J. Path.", 1941:17:625. Discusión: Lichtenstein. Jaffe. Gross. Otani.—*Finzi*. (Cit. por Lichtenstein).—*Freund M. y Ripp M.* Hand-Schüller-Christian Disease. A case in wich lymphadenopathy was a predominant feature. "Am. J. Dis. Child.", 1941:61:759.—*Gross y Jacox*. Eosinophilic granuloma and certain other reticuloendothelial hiperplasias of bone. "Am. J. Med. Sc.", 1942:1:673.—*Lehndorff L.* Para el diagnóstico precoz de la forma monosintomática de la xantomatosis del esqueleto. "Wien. Med. Wchnschr.", 1932:49:1513.—*Lichtenstein L. y Jaffe H.* Eosinophilic granuloma of bone. "Am. J. Path.", 1940:16:595.—*Marottoli O.* Lipoido granulomatosis ósea. "Soc. Cir. de Rosario", 1935:2:139.—*Mignon*. (Cit. por Lichtenstein). *Muscolo D. y Paterson Toledo A.* Consideraciones sobre un caso de enfermedad de Schüller-Christian. "Bol. y Trab. Soc. Arg. Cir. Ort.", 1943:8:177.—*Otani S. y Ehrlich J.* Solitary Granuloma of bone. Simulating primary neoplasm. "Am. J. Path.", 1940:16:479.—*Thanhauser S.* Lipidoses: diseases of the cellular lipid metabolism. "Oxford Med. Public.", 1940.

Impacto clínico, epidemiológico y ecológico de la varicela en niños

Clinical, epidemiological and ecological impact of varicella in children

Sr. Editor.

Con respecto al artículo de la Dra. Neyro et al. "Impacto clínico y epidemiológico de las infecciones por varicela en niños previo a la introducción de la vacuna al Calendario Nacional de Argentina", (*Arch Argent Pediatr* 2019;117(1):12-18), señalaremos que, así como Argentina incluye desde julio del 2015, la inmunización contra la varicela en dosis única (15 meses de vida), el Perú desde febrero del 2018, la incluye en su Esquema Nacional de Vacunación, igualmente en dosis única en mayores de 12 meses.^{1,2}

La varicela, conocida a lo largo de la historia con diversas denominaciones: "viruelas locas, viruela del viento, petite verole volante, chicken pox, viruela ovina, viruela del agua, lechina, peste cristal", ha sido tradicionalmente considerada una enfermedad benigna de la infancia en países de clima templado y grupos de mayor edad en países tropicales y subtropicales;³ sin embargo esta apreciación tradicional ha cambiado en relación a nuevos estudios epidemiológicos principalmente en países, con altos ingresos económicos (de clima templado) y en menor número en países con ingresos medios o bajos (de clima tropical o subtropical).⁴ En la era de las vacunas, es evidente el beneficio de políticas de prevención de las enfermedades infecciosas, incluso aquellas consideradas benignas como la varicela, por ello trabajos como el presentado por la Dra. Neyro et al., contribuyen al análisis de una enfermedad de impacto no sólo regional, sino global.

En el estudio realizado en dos hospitales pediátricos y un hospital general, (2011-2013) argentinos, el índice de hospitalización por varicela fue 4,9 % siendo la edad promedio 31 meses, 52 % sexo masculino, 87,6 % inmunocompetentes, 81,7 % hospitalizados en promedio 4 días. La mayoría, entre los meses de junio y noviembre (invierno y primavera) por varicela complicada: infecciones de piel y partes blandas (60,8 %), compromiso respiratorio (11,8 %) y neurológico (8,5 %), varicela hemorrágica (3,3 %), sepsis (2 %), vómitos y diarrea (1,3 %), ningún fallecido. No se reportó procedencia o nivel socio económico. Contrastándolo con un estudio realizado por Miranda-Choque et al., en el Instituto de Nacional de Salud del Niño,

Lima- Perú (2001-2011) - hospital pediátrico de referencia nacional - el índice de hospitalización por varicela fue de 27 %, la mayoría procedente de distritos de alto índice de pobreza, edad promedio 30 meses, 54 % niños, 6 días de estancia hospitalaria promedio, la mayoría de ellos atendidos en el período: de septiembre a marzo (primavera y verano), por varicela complicada: infecciones de piel y partes blandas (72 %), complicaciones neurológicas (18 %), oculares (6 %), gastrointestinales (3 %), presentación severa, incluyendo inmunodeprimidos (6 %), fallecidos 1,2 % (estos últimos menores de 5 años).^{1,5}

Comparando el patrón de variación estacional de los estudios mostrados, se observa una aparente "continuidad estacional" en el reporte de casos de varicela: (Neyro et al.: invierno-primavera, Miranda-Choque et al.: primavera-verano) con porcentaje similar de infecciones de piel y partes blandas, pero mayor proporción de complicaciones respiratorias en el estudio argentino, en comparación con el estudio peruano, que muestra mayor proporción de complicaciones neurológicas y presencia de casos mortales. En el aspecto ecológico, los niños en el estudio argentino proceden de la provincia costera de Buenos Aires y de la provincia andina de San Juan, mostrando un patrón epidemiológico semejante a los reportes de países de clima templado; pero no muy diferentes en lo referente a edad, tiempo de hospitalización y tipo de complicaciones más frecuentes, del patrón mostrado por los niños peruanos, en su mayoría procedentes de las provincias costeras de Lima y del Callao (clima subtropical). Encontrándose en la estación primaveral un patrón común de incidencia en ambos grupos de estudio.

Al observar la carga global de enfermedad por varicela, en particular la mortalidad, ésta es considerablemente menor que la del sarampión. Sin embargo, merece resaltar que estimaciones conservadoras de la carga anual mundial por varicela para el 2014, reportaron 4,2 millones de complicaciones severas, gastos de hospitalización y 4200 muertes.⁴

En la era pre-vacunación se hospitalizaban 30,9/100 000 casos de varicela en Estados Unidos de América (EUA), con una mortalidad de 0,41/1 000 000, pero gracias a una política de vacunación universal, EUA redujo la mortalidad por varicela, 92 % en niños de 1 a 4 años y 74 a 89 % en menores de 1 año y personas de 5 a 49 años y diversas investigaciones muestran

descenso en las tasas de hospitalización por varicela de 23 % a 93 % en un lapso de 4 a 14 años, especialmente en menores de 15 años. Otros trabajos muestran menores tasas de descenso de las tasas de hospitalización, posiblemente debido a bajas coberturas de vacunación o períodos de estudio más breves.⁴

Rodolfo Rolando Paredes Palacios^a
Segundo Luis Zavaleta-Medina^b

- a. Bachiller en Medicina. Pediatra. Hospital Belén de Trujillo. Perú. Universidad Privada Antenor Orrego. E-mail: rodolfoparedespalacios@gmail.com.
- b. Magister en Docencia Universitaria. Pediatra. Hospital Víctor Lazarte Echegaray. Perú. Universidad Privada Antenor Orrego. E-mail: luzavaleta@hotmail.com.

REFERENCIAS

1. Neyro SE, Ferolla FM, Molise C, Stach P, et al. Impacto clínico y epidemiológico de las infecciones por varicela en niños previo a la introducción de la vacuna al Calendario Nacional de Argentina. *Arch Argent Pediatr*. 2019; 117(1):12-8.
2. Perú. Ministerio de Salud. Norma Técnica de Salud que establece el Esquema Nacional de Vacunación. Resolución Ministerial N° 068-2018/MINSA. Lima, 2018. [Acceso: abril de 2019]. Disponible en: <https://www.gob.pe/institucion/minsa/normas-legales/178240-719-2018-minsa>
3. Laval RE. Sobre "viruelas locas o del viento": la llamada varicela. *Rev Chil Infect*. 2004; 21(4):355-8.
4. Wutzler P, Bonanni P, Burgess M, Garshon A, et al. Varicella vaccination - the global experience. *Expert Rev Vaccines*. 2017; 16(8):833-43.
5. Miranda-Choque E, Candela-Herrera J, Díaz- Pera J, Farfán-Ramos S, et al. Varicela complicada en un hospital pediátrico de referencia, Perú, 2001-2011. *Rev Peru Med Exp Salud Publica*. 2013; 30(1):45-8.

En respuesta

Sr Editor.

En respuesta a la carta al editor emitida por los Dres. Rodolfo Rolando Paredes-Palacios y Segundo Luis Zavaleta-Medina de Perú, los autores del artículo "Impacto clínico y epidemiológico de las infecciones por varicela en niños previo a la introducción de la vacuna al Calendario Nacional de Argentina"¹ queremos, en primer lugar, agradecer los comentarios

realizados sobre la situación de la varicela en su país; y en segunda instancia felicitar a Perú por la incorporación de la vacuna contra varicela en el calendario nacional de inmunizaciones en febrero de 2018.

En cuanto a sus observaciones respecto a que "no se reportó el nivel socio económico" de los pacientes incorporados en nuestro estudio, queremos comentar que la gran mayoría de los hospitales públicos de Argentina prestan atención a grupos de bajos ingresos. No obstante, cabe recordar y destacar que varicela es una enfermedad que no respeta grupos sociales, si bien es posible que los grupos más vulnerables puedan tener más riesgo de complicarse y de internarse. Los datos de la publicación de Perú (Miranda-Choque et al.) que refieren los autores en su carta avalan el concepto mencionado.

Los restantes comentarios de los Dres. Rodolfo Rolando Paredes-Palacios y Segundo Luis Zavaleta-Medina son coincidentes con los nuestros en lo referente a que la carga de la enfermedad por varicela es importante en la mayoría de los países de América Latina, si bien pueden variar las localizaciones de la complicaciones (respiratorias, neurológicas, etc.), como bien ellos han referido. Así, en consonancia con lo enunciado en nuestro trabajo, los datos peruanos expuestos por nuestros colegas avalan la necesidad de incorporar la vacuna contra varicela en los calendarios nacionales de los países de América Latina.

Dra. Silvina Neyro^a
Dr. Eduardo L. López^b

- a. Servicio de Infectología, Hospital de Niños Dr. Ricardo Gutiérrez, Ciudad Autónoma de Buenos Aires.
- b. Departamento de Medicina, Hospital de Niños Dr. Ricardo Gutiérrez, Ciudad Autónoma de Buenos Aires.

REFERENCIA

1. Neyro SE, Ferolla FM, Molise C, Stach P, et al. Impacto clínico y epidemiológico de las infecciones por varicela en niños previo a la introducción de la vacuna al Calendario Nacional de Argentina. *Arch Argent Pediatr*. 2019; 117(1):12-8.

Consenso Nacional de Enfermería sobre el manejo del niño con lesión cerebral por traumatismo de cráneo grave

National Nursing Consensus on management of severe traumatic brain injury in children

Dr. José M. Palacio^a, Lic. Karina Rojas^a, Lic. Berta Balmaceda^a, Lic. Adrián Bustamante^b, Lic. Vanesa Mogro^a, Lic. Edith Cavallo^a, Lic. Yanina Durán^a, Lic. Cristina Ulloa^a, Lic. Pedro Villarreal^a, Lic. Diana Roopel^b, Dr. Roberto Jaimovich^c, Dra. Eugenia Kenny^d, Dr. Edgardo Rodríguez^d, Dr. Guillermo Moreno^d, Dr. Martín Truszkowski^d, Dr. Tomás Iolster^d, Dr. Germán Bonetto^d y Dra. Susana Ciruzzi^e
Colaboradores: Dr. Andrés Fessia^f, Dr. Miguel Grijalba^c y Lic. Paola Díaz^f

RESUMEN

El profesional de enfermería que atiende a niños críticamente enfermos con lesión cerebral es un miembro clave dentro del equipo intensivista pediátrico, ya que, mediante la evaluación exhaustiva, planifica cuidados de enfermería de manera integral dirigidos al niño y a la familia. La enfermería como una profesión que entiende la salud de la persona humana desde una mirada integral cumple un rol esencial (indispensable) en el cuidado de los pacientes, principalmente, a nivel hospitalario (como domiciliario). Por ende, el rol que juega la enfermería en la atención de un niño con traumatismo encefalo-craneano grave es crucial en la gestión del cuidado infantil. Esta guía ofrece recomendaciones de enfermería sobre los cuidados neurocríticos focalizando una mirada sistémica basada en diagnósticos de enfermería según la Asociación Americana de Diagnósticos de Enfermería.

Palabras clave: cuidados críticos, lesión cerebral, procesos de enfermería, niño.

- Grupo Nacional de Enfermería Pediátrica (GRUNEP) de la Sociedad Argentina de Pediatría.
- Grupo Nacional de Enfermería Pediátrica (GRUNEP) de la Sociedad Argentina de Pediatría, filial Córdoba.
- Hospital de Pediatría Prof. Dr. Juan. P. Garrahan, Servicio de Neurocirugía.
- Comité Nacional de Emergencias y Cuidados Críticos de la Sociedad Argentina de Pediatría.
- Subcomisión Nacional de Derechos del Niño de la Sociedad Argentina de Pediatría.
- Hospital Nacional de Pediatría Prof. Dr. Garrahan, Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2019.S157>

Cómo citar: Palacio JM, Rojas K, Balmaceda B, Bustamante A, et al. Consenso Nacional de Enfermería sobre el manejo del niño con lesión cerebral por traumatismo de cráneo grave. *Arch Argent Pediatr* 2019;117 Supl 4:S157-S174.

Comunicación a través de medios electrónicos en pediatría. Recomendaciones de uso

Communication through electronic media in pediatrics. Use recommendations

Dra. Laura Krynski^a, Dra. Silvina Ghersin^b, Dr. Miguel Del Valle^c y Dr. Gustavo Cardigni^d
Colaboradores en asesoramiento jurídico: Dr. Ignacio Maglio^e y Dr. Ricardo Kilidjian^f

RESUMEN

Las nuevas tecnologías de información y comunicación, como parte de la revolución digital, han impactado en nuestras vidas en general y han atravesado la práctica pediátrica. Consideramos esencial establecer un primer encuadre para este tipo de interacciones entre médicos y pacientes a los fines de brindar la seguridad necesaria a todas las partes involucradas. El vacío legislativo, hasta la fecha, no es un impedimento para la utilización de estas tecnologías en la comunicación médica, pero es necesario establecer cuáles son las responsabilidades, obligaciones y derechos de cada parte, emergentes de su utilización. Este documento describe brevemente los distintos canales de comunicación electrónica disponibles con sus respectivas ventajas y desventajas, y se generan recomendaciones para el uso responsable y seguro de cada herramienta. Su objetivo es enmarcar esta nueva modalidad de interacción médico-paciente, resaltar su valor y, a su vez, reconocer sus limitaciones.

Palabras clave: tecnologías de la información y comunicación, consulta remota, telemedicina, aplicaciones móviles, Internet.

- Subcomisión de Tecnologías de Información y Comunicación.
- Comité de Pediatría Ambulatoria.
- Subcomisión de Ética Clínica.
- Subcomisión de Ejercicio Profesional. Sociedad Argentina de Pediatría.
- Departamento de Riesgo Médico-Legal, Hosp. Fco. J. Muñiz.
- Asesor letrado, Sociedad Argentina de Pediatría.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2019.S175>

Cómo citar: Krynski L, Ghersin S, Del Valle M, Cardigni G. Comunicación a través de medios electrónicos en pediatría. Recomendaciones de uso. *Arch Argent Pediatr* 2019;117 Supl 4:S175-S179.

Textos completos como Suplemento de Archivos Argentinos de Pediatría, en formato electrónico, en su sitio web (véase sección "Suplementos")