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

¿Por qué sigue siendo tan alta la frecuencia de errores en el cuidado de los pacientes?
J. M. Ceriani Cernadas

Comentario

Día Mundial de los Defectos Congénitos
B. Groisman, et al.

Artículos originales

Oxigenoterapia con cánula nasal de alto flujo en lactantes con infección respiratoria baja aguda. Experiencia en hospitales de la Ciudad de Buenos Aires
E. Monteverde, et al.

¿Sirven los hallazgos prequirúrgicos para interpretar las lesiones ováricas neoplásicas y no neoplásicas e influir en las decisiones quirúrgicas en niñas y adolescentes?
I. R. User, et al.

Propiedades psicométricas y características operativas de la versión adaptada al castellano del cuestionario CRAFFT en adolescentes del conurbano bonaerense
D. Colica, et al.

¿Existe una asociación entre la concentración de vitamina D y la alergia a la proteína de la leche de vaca durante la lactancia?
N. Ercan, et al.

Percepciones de los adolescentes del Bajo Boulogne, Buenos Aires, Argentina, sobre el embarazo en la adolescencia, estudio cualitativo
M. A. Weisbrot, et al.

Evolución de la función pulmonar en niños con fibrosis quística durante los primeros 3 años de vida
J. E. Balinotti, et al.

Caracterización clínica y molecular de niños con síndrome de Noonan y otras RASopatías en Argentina
J. Chinton, et al.

Desenlace de 102 pacientes con linfoma de Hodgkin menores de 5 años
A. N. Karhan, et al.

Factores de riesgo asociados a exacerbaciones respiratorias en pacientes pediátricos con fibrosis quística
S. Lubovich, et al.

Comunicaciones breves

Pilomatrixomas en niños: a propósito de 149 casos. Estudio retrospectivo en dos centros pediátricos
J. A. Laffargue, et al.

Detección de hipertensión arterial y su relación con otros factores de riesgo cardiovascular en adolescentes que concurren a realizar el apto físico escolar
M. Amor, et al.

Artículos especiales

Trisomía 9p. Una breve descripción clínica, diagnóstica y terapéutica
F. Cammarata-Scalisi

Evaluación pre- y postaller de sexualidad en estudiantes de un colegio secundario
A. Eymann, et al.

Presentación de casos clínicos

Pediatría práctica

Pantallas: discordancias entre las recomendaciones y el uso real
A. Melamud, et al.

Artículos seleccionados

Resúmenes y comentarios

Archivos hace 75 años

Los glúcidos en la alimentación artificial del lactante
J. M. Albores

Cartas al editor

SUPLEMENTO 5

Subcomisiones, Comités y Grupos de Trabajo

Manejo del dolor en Neonatología
Grupo de Trabajo de Dolor en Neonatología, Comité de Estudios Feto-Neonatales (CEFEN)

Hipoglucemia neonatal: revisión de las prácticas habituales
Comité de Estudios Feto-Neonatales

Sociedad Argentina de Pediatría

Por un niño sano en un mundo mejor

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

COMISIÓN DIRECTIVA

Presidente
Dra. Stella Maris Gil

Vicepresidente 1º
Dr. Omar Leonardo Tabacco

Vicepresidente 2º
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 Arpí

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 1º
Dra. Fabiana Gabriela Molina

Vocal 2º
Dr. Juan Bautista Dartiguelongue

Vocal 3º
Dra. María Ernestina Reig

Coordinación Técnica
Dra. Alicia Nora Luis

Director del Consejo de Publicaciones y Biblioteca:
Dr. José M. Ceriani Cernadas

Producción gráfica
IDEOGRAFICA SERVICIOS EDITORIALES ☎ 4327-1172
ideografica1988@gmail.com

Archivos Argentinos de Pediatría

Publicación oficial de la Sociedad Argentina de Pediatría

ISSN 0325-0075

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 (Institulo 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: Nº 682.782. Registro Nacional de Instituciones: Nº 0159. Inscripción Personas Jurídicas: NC 4029 - Resolución Nº 240/63. Inscripción Derecho de Autor Nº 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 trasmitida 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

Índice

Octubre 2019;117(5):281-352

ACCESO ABIERTO

Archivos Argentinos de Pediatría
Publicación oficial de la Sociedad Argentina de Pediatría

Editorial

282 ¿Por qué sigue siendo tan alta la frecuencia de errores en el cuidado de los pacientes?
José M. Ceriani Cernadas

Comentario

284 Día Mundial de los Defectos Congénitos
Boris Groisman, María P. Bidondo, Agustina Piola, Ana L. Tellechea, Pablo Barbero y Rosa Liascovich

Artículos originales

286 Oxigenoterapia con cánula nasal de alto flujo en lactantes con infección respiratoria baja aguda. Experiencia en hospitales de la Ciudad de Buenos Aires
Ezequiel Monteverde, Analía Fernández, Fernando Ferrero, Cristian Barbaro, Leonardo De Lillo, Mariana Lavitola y Ariel Golubicki

294 ¿Sirven los hallazgos prequirúrgicos para interpretar las lesiones ováricas neoplásicas y no neoplásicas e influir en las decisiones quirúrgicas en niñas y adolescentes?
İdil R. User, Süleyman C. Karakuş, Bülent H. Özokutan, Vedat Akçaer, Bayram Burulday y Haluk Ceylan

301 Propiedades psicométricas y características operativas de la versión adaptada al castellano del cuestionario CRAFFT en adolescentes del conurbano bonaerense
David Colica, Verónica Campana, Fernando R. Vázquez Peña, Pascual Barán Cegla y Valeria Vietto

306 ¿Existe una asociación entre la concentración de vitamina D y la alergia a la proteína de la leche de vaca durante la lactancia?
Nazli Ercan, İlknur B. Bostanci, Serap Ozmen y Mustafa A. Tekindal

314 Percepciones de los adolescentes del Bajo Boulogne, Buenos Aires, Argentina, sobre el embarazo en la adolescencia, estudio cualitativo
Mariela A. Weisbrot, Laura Fraguas, María E. Espósito, Juliana Camoirano, Sofía Sciarreta, Mariano Granero, Alan Gauna y María V. Weisbrot

323 Evolución de la función pulmonar en niños con fibrosis quística durante los primeros 3 años de vida
Juan E. Balinotti, Daniel V. Chang, Silvina Lubovich, Viviana Rodríguez, Silvina Zaragoza, Natalia Escobar, Carlos Kofman, Gabriela L. Pérez, Victoria Ardiles y Alejandro Teper

330 Caracterización clínica y molecular de niños con síndrome de Noonan y otras RASopatías en Argentina
Josefina Chinton, Victoria Huckstadt, Angélica Moresco, L. Pablo Gravina y M. Gabriela Obregon

e459 Desenlace de 102 pacientes con linfoma de Hodgkin menores de 5 años
Asuman N. Karhan, Ali Varan, Canan Akyüz, Burça Aydın, Bilgehan Yalçın, Tezer Kutluk y Münevver Büyükpamukçu

e466 Factores de riesgo asociados a exacerbaciones respiratorias en pacientes pediátricos con fibrosis quística
Silvina Lubovich, Silvina Zaragoza, Viviana Rodríguez, Jefferson Buendía, Bethy Camargo Vargas, Jessica Alchundia Moreira, Laura Galanternik, Patricia Ratto y Alejandro Teper

Comunicaciones breves

340 Pilomatrixomas en niños: a propósito de 149 casos. Estudio retrospectivo en dos centros pediátricos
Jorge A. Laffargue, Paola C. Stefano, Jésica L. Vivoda, Mónica L. Yarza, Ana G. Bellelli, María N. Castro, Adriana N. Torres Huamani, Sebastián N. Apa, Daniel Navacchia, María Centeno, Andrea B. Cervini y Susana A. Grees

344 Detección de hipertensión arterial y su relación con otros factores de riesgo cardiovascular en adolescentes que concurren a realizar el apto físico escolar
Micaela Amor, Luciana Pronsky, Carla Irazabal, Sofía Ortiz de Latierro, María B. Tapia y Eugenia Sarcona

Artículos especiales

e473 Trisomía 9p. Una breve descripción clínica, diagnóstica y terapéutica
Francisco Cammarata-Scalisi

e477 Evaluación pre- y postaller de sexualidad en estudiantes de un colegio secundario
Alfredo Eymann, Ferney Baquero, María M. Bellomo, Julio Busaniche, Ignacio Usandivaras, Cristina Catsicaris y Valeria Mulli

Presentación de casos clínicos

e485-e539

Pediatría práctica

349 Pantallas: discordancias entre las recomendaciones y el uso real
Ariel Melamud e Ingrid Waisman

Artículos seleccionados

e540 Resúmenes y comentarios

***Archivos* hace 75 años**

e545 Los glúcidos en la alimentación artificial del lactante
José M. Albores

Cartas al editor

e555-e556

SUPLEMENTO 5

Subcomisiones, Comités y Grupos de Trabajo

S180 Manejo del dolor en Neonatología
Grupo de Trabajo de Dolor en Neonatología, Comité de Estudios Feto-Neonatales (CEFEN)

S195 Hipoglucemia neonatal: revisión de las prácticas habituales
Comité de Estudios Feto-Neonatales

Contents

October 2019;117(5):281-352

OPEN ACCESS

Archivos Argentinos de Pediatría
Publicación oficial de la Sociedad Argentina de Pediatría

Editorial *(full text in e-version)*

282 Why are patient care errors still so frequent?
José M. Ceriani Cernadas

Comment *(full text in e-version)*

284 World Birth Defects Day
Boris Groisman, María P. Bidondo, Agustina Piola, Ana L. Tellechea, Pablo Barbero and Rosa Liascovich

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

286 High-flow nasal cannula oxygen therapy in infants with acute lower respiratory tract infection. An experience in hospitals of the City of Buenos Aires
Ezequiel Monteverde, Analía Fernández, Fernando Ferrero, Cristian Barbaro, Leonardo De Lillo, Mariana Lavitola and Ariel Golubicki

294 Can preoperative findings help to interpret neoplastic and non-neoplastic lesions of ovary and affect surgical decisions in children and adolescents?
İdil R. User, Süleyman C. Karakuş, Bülent H. Özokutan, Vedat Akçaer, Bayram Burulday and Haluk Ceylan

301 Psychometric properties and operating characteristics of the Spanish-adapted version of the CRAFFT questionnaire in adolescents from Greater Buenos Aires
David Colica, Verónica Campana, Fernando R. Vázquez Peña, Pascual Barán Cegla and Valeria Vietto

306 Is there an association between vitamin D levels and cow's milk protein allergy at infancy?
Nazli Ercan, İlknur B. Bostanci, Serap Ozmen and Mustafa A. Tekindal

314 Perceptions of adolescents from Bajo Boulogne, Buenos Aires, Argentina, on teenage pregnancy: A qualitative study
Mariela A. Weisbrot, Laura Fraguas, María E. Espósito, Juliana Camoirano, Sofía Sciarreta, Mariano Granero, Alan Gauna and María V. Weisbrot

323 Course of lung function in children with cystic fibrosis in their first 3 years of life
Juan E. Balinotti, Daniel V. Chang, Silvina Lubovich, Viviana Rodríguez, Silvina Zaragoza, Natalia Escobar, Carlos Kofman, Gabriela L. Pérez, Victoria Ardiles and Alejandro Teper

330 Clinical and molecular characterization of children with Noonan syndrome and other RASopathies in Argentina
Josefina Chinton, Victoria Huckstadt, Angélica Moresco, L. Pablo Gravina and M. Gabriela Obregon

e459 Outcome of 102 patients under 5 years of age with Hodgkin lymphoma
Asuman N. Karhan, Ali Varan, Canan Akyüz, Burça Aydın, Bilgehan Yalçın, Tezer Kutluk and Münevver Büyükpamukçu

e466 Risk factors associated with pulmonary exacerbations in pediatric patients with cystic fibrosis
Silvina Lubovich, Silvina Zaragoza, Viviana Rodríguez, Jefferson Buendía, Bethy Camargo Vargas, Jessica Alchundia Moreira, Laura Galanternik, Patricia Ratto and Alejandro Teper

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

340 Pilomatrixomas in children: Report of 149 cases. A retrospective study at two children's hospitals
Jorge A. Laffargue, Paola C. Stefano, Jésica L. Vivoda, Mónica L. Yarza, Ana G. Bellelli, María N. Castro, Adriana N. Torres Huamani, Sebastián N. Apa, Daniel Navacchia, María Centeno, Andrea B. Cervini and Susana A. Grees

344 Detection of hypertension and its relation to other cardiovascular risk factors in adolescents who request a medical fitness certificate for school
Micaela Amor, Luciana Pronsky, Carla Irazabal, Sofía Ortiz de Latierro, María B. Tapia and Eugenia Sarcona

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

e473 Trisomy 9p. A brief clinical, diagnostic and therapeutic description
Francisco Cammarata-Scalisi

e477 Before and after assessment of a sexuality workshop in high-school students
Alfredo Eymann, Ferney Baquero, María M. Bellomo, Julio Busaniche, Ignacio Usandivaras, Cristina Catsicaris and Valeria Mulli

Case reports
e485-e539

Practical pediatrics

349 Screens: discrepancy between recommendations and actual use
Ariel Melamud and Ingrid Waisman

Selected papers from current literature
e540 Abstracts and commentaries

***Archivos* 75 years ago**
e545 Carbohydrates in the artificial feeding on the infant
José M. Albores

Letters
e555-e556

SUPPLEMENT 5
Commissions, Committees and Working Groups

S180 Pain management in Neonatology
Neonatology Pain Working Group, Committee on fetal and neonatal studies

S195 Neonatal Hypoglycemia: Review of usual practices
Committee on fetal and neonatal studies

¿Por qué sigue siendo tan alta la frecuencia de errores en el cuidado de los pacientes?

Why are patient care errors still so frequent?

Sin duda, desde hace miles de años ya era conocido que los errores que cometían las personas, formaban parte y eran propios de la naturaleza humana. Por lo tanto, indefectiblemente ocurren con frecuencia, y seguirán ocurriendo en todas las actividades de nuestras vidas. En forma cotidiana, encaramos múltiples acciones, la mayoría son comunes y rutinarias, tomamos decisiones y emitimos nuestro juicio clínico; pero en forma simultánea y por diversos y complejos motivos, cometemos numerosos errores en aspectos o acciones que suponemos conocer. El que comete un error cree que su acción, su juicio o su hipótesis suelen ser adecuados y por lo tanto, esa creencia continuará hasta que nos percatemos que el error indefectiblemente volverá a ocurrir. Ese es el momento oportuno para poder cambiar esa creencia equivocada y reconocer que después de cometer un error lo importante es aprender por qué ocurrió el error y de ese modo, es probable que no se repita. Lamentablemente, esta actitud no es la que predomina en muchas personas ya que suponen que no pasará de nuevo, siendo que sin ninguna duda, el error volverá a ocurrir. Si no adquirimos una actitud crítica en el cuidado de los pacientes, los errores continuarán aumentando y así habrá más eventos adversos que pueden ser de gravedad, incluso en provocar la muerte.

Este tema ha merecido múltiples estudios en distintas disciplinas, pero aún así persisten varios interrogantes acerca de por qué cometemos errores con tanta frecuencia. Las investigaciones se orientaron principalmente hacia dos ejes, el factor humano y la psicología cognitiva.

Los factores humanos han sido estudiados especialmente por ingenieros en áreas tales como la aviación y el control de plantas nucleares. Los psicólogos cognitivos se han concentrado en desarrollar el modelo de la cognición en el ser humano. A través de los avances en las neurociencias se ha logrado conocer mejor los diversos aspectos fisiológicos de la cognición. Asimismo, se pudo determinar que varios errores ocurren por una disfunción o alteración de la función cognitiva. Esto ha llevado a disponer de teorías razonablemente coherentes sobre por qué los humanos frecuentemente cometemos errores y a partir de eso, debemos diseñar las posibles estrategias para disminuir o minimizar su ocurrencia.

En medicina, la alta frecuencia de errores ocurre por diferentes y complejos aspectos. Una de nuestras acciones que incrementa la ocurrencia de errores es que tanto los médicos como otros profesionales del cuidado de la salud, tienen grandes dificultades en enfrentar y aceptar el error humano. En la mayoría de las escuelas de medicina y en las residencias, al igual que en las escuelas de enfermería y farmacia, el tema del error no se trata y de esa forma no llegan preparados cuando ya deben cuidar a los pacientes. Varios artículos, han observado que la tasa de errores médicos son más frecuentes en la residencia.

Para que se pueda lograr una disminución de errores en la práctica médica, el imprescindible primer paso es que se genere un cambio en la cultura tradicional en el abordaje del error en medicina. Esa cultura, que lamentablemente aún sigue siendo muy frecuente en las instituciones de la salud, se basa en el ocultamiento del error y en el castigo o punición a quien lo comete. Este denigrante y no honesto modelo, estaría presente en la medicina desde hace mucho tiempo, y en caso que siga predominando, sin ninguna duda, no será posible reducir los errores. Las evidencias de hoy en día, muestran que si no hay un mayor cambio de cultura, los errores seguirán aumentando.

Asimismo, aun en los países más desarrollados persiste la cultura tradicional y por lo tanto no logran disminuir los errores y sus eventos adversos, siendo que no alcanzan una menor frecuencia, tal como ellos desean. En EE. UU., los errores que ocurren en los cuidados de los pacientes hospitalizados constituyen la tercera causa de muertes anualmente, luego de los trastornos cardíacos y el cáncer. En años recientes, se observó que alrededor de 300 000 pacientes fallecen en los hospitales anualmente por causa de errores que llevaron a que el paciente tuviera un evento adverso grave. No hay ninguna otra causa en todo el mundo que alcance esa enorme cantidad de muertos.

El Dr. Lucian Leape de la Universidad de Harvard fue quien por primera vez en la medicina

conformó un excelente grupo que estudiaron cuáles eran las causas de la mortalidad en pacientes hospitalizados en la Ciudad de New York, publicado en 1991. Luego de unos años en una entrevista mencionó esta pregunta: ¿Cuán peligrosos son los cuidados médicos?, y los comparó con las múltiples situaciones que el ser humano puede pasar en su vida (terremotos, inundaciones, accidentes, etc.); y manifestó que *"el riesgo de muerte más peligroso para cualquier persona es internarse en un hospital"*.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) creó en octubre de 2004 una iniciativa especial denominada Alianza Mundial para la Seguridad del Paciente con el deseo de establecer las políticas necesarias, entre otras el cambio de cultura, para mejorar la seguridad de los pacientes. Posteriormente, en 2007 la OMS envío un texto donde se solicitaba que hubiera más investigaciones para mejorar la seguridad del paciente. Asimismo, señaló que más de 10 millones de enfermos que mueren o sufren trastornos graves cada año como consecuencia de "prácticas médicas inseguras".

La iniciativa de la OMS en su Alianza Mundial para la Seguridad del Paciente trajo varios avances en los progresos de acciones y programas especiales para disminuir los errores en el cuidado de los pacientes, debido a los inadecuados sistemas en las instituciones médicas.

El segundo tema que encaró la OMS dentro de la Alianza fue el de la seguridad en los pacientes que se someten a una intervención quirúrgica. Bajo el lema: *"Cirugía segura salva vidas"* se implementó un programa mundial para disminuir los errores en cirugía y en 2008 se difundieron las guías para poder alcanzar esa meta (*WHO guidelines for safe surgery*). Los errores en cirugía son frecuentes, aun cuando se ignora su verdadera prevalencia, y afectan a millones de personas. Se calcula que no menos de 250 millones de cirugías mayores se realizan anualmente en el mundo, por lo cual las posibilidades que ocurran descuidos que ocasionen errores son muy altas.

Por lo tanto, es absolutamente necesario que los profesionales de la salud continúen en el camino que puede llegar el cambio de una nueva cultura, donde los errores se aceptan y de esa forma se aprende como ocurrieron con el fin de disminuirlos. Esa cultura llevará a generar mejores sistemas en los hospitales mediante las medidas de prevención de errores para que el error no llegue a las personas.

Lamentablemente, la gran mayoría de los hospitales de nuestro país no se ocupan del problema de los errores y, no cuentan con un Comité de Seguridad del Paciente. Por lo cual no logran mejorar los sistemas que son múltiples; y así persisten las notorias deficiencias que incrementan que los errores ocurran con mucha frecuencia.

Es muy probable que esto se debe a que muchas instituciones médicas no avanzaron en la seguridad del paciente ya que no reconocen o no aplican la nueva cultura en el enfoque del error. Además, no suelen tener en cuenta que los errores ocurren principalmente a causa de los sistemas hospitalarios deficientes, y no en el individuo.

Debemos continuar bregando para mejorar con todo esfuerzo los cuidados de los pacientes hospitalizados, solo así vamos a poder respetar esa milenaria acción que dice "primero no dañar". ■

José María Ceriani Cernadas
Editor

http://dx.doi.org/10.5546/aap.2019.282
Texto completo en inglés: http://dx.doi.org/10.5546/aap.2019.eng.282

Cómo citar: Ceriani Cernadas JM. ¿Por qué sigue siendo tan alta la frecuencia de errores en el cuidado de los pacientes?. *Arch Argent Pediatr* 2019;117(5):282-283.

REFERENCIAS

- DiNardo D, Tilstra S, McNeil M, Follansbee W, et al. Identification of facilitators and barriers to residents' use of a clinical reasoning too. *Diagnosis (Berl).* 2018;5(1):21-8.
- Sexton JB, Adair KC, Leonard MW, Frankel TC, et al. Providing feedback following Leadership WalkRounds is associated with better patient safety culture, higher employee engagement and -lower burnout. *BMJ Qual Saf.* 2018;27(4):261-70.
- Bradley EH, Brewster AL, McNatt Z, Linnander EL et al. How guiding coalitions promote positive culture change in hospitals: a longitudinal mixed methods interventional study. *BMJ Qual Saf.* 2018;27(3):218-25.
- Sammer C, Hauck LD, Jones C, Zaiback-Aldinger J, et al. Examining the relationship of an all-cause harm patient safety measure and critical performance measures at the frontline of care. *J Patient Saf.* 2018. Epub ahead of print Feb 7, 2018.
- Austin JM, Pronovost PJ. "Never events" and the quest to reduce preventable harm. *Jt Comm J Qual Patient Saf.* 2015;41(6):279-88.
- Cheung R, Roland D, Lachman P. Reclaiming the systems approach to paediatric safety. *Arch Dis Child*. 2019;pii: archdischild-2018-316401. Epub ahead of print Feb 23, 2019.
- Stockwell DC, Landrigan CP, Toomey SL, Loren SS, et al. Adverse events in hospitalized pediatric patients. *Pediatrics*. 2018;142(2):e20173360.

Why are patient care errors still so frequent?

Without a doubt, for thousands of years now, it has been known that errors are typical of human nature, a part of it. Therefore, errors are inevitably frequent, and will continue happening, in all of our everyday activities. We routinely undertake multiple actions, mostly common and usual, and make decisions and use our clinical judgment; however, at the same time, and for different and complex reasons, we make several errors in aspects or actions that we assume we have mastered. When someone makes an error, they believe their action, judgment or hypothesis is usually correct and, therefore, such belief will remain until they realize that such error will invariably happen again. That is the appropriate time to change our erroneous belief and admit that after making a mistake, it is important to learn the reason for it and, this way, we may not repeat it. Unfortunately, not many people share this behavior because they assume they will not repeat the error, but it will undoubtedly happen again. If we do not cultivate a critical attitude towards patient care, errors will continue increasing and leading to more potentially serious adverse events, including death.

Several studies in different fields have focused on this issue, but still many questions remain about the reason for such frequent errors. Those studies were mainly targeted at two topics: the human factor and cognitive psychology.

Human factors have been studied especially by engineers working with aviation and nuclear power plant control. Cognitive psychologists have focused on developing the human cognition model. The advances made in neuroscience have improved the knowledge of the different physiological aspects of cognition. In addition, it has been determined that several errors are the result of a cognitive dysfunction or alteration. This has produced reasonably coherent theories of why humans make frequent errors. Strategies should be designed based on these theories in order to reduce or minimize their occurrence.

In the field of medicine, the high frequency of errors is the result of different and complex aspects. One of the actions leading to a higher incidence of medical errors is that both physicians and other health care providers have problems facing and accepting human errors. In most schools of medicine and in residency or fellowship training, as well as in schools of nursing and pharmacy, students do not discuss errors and are therefore not prepared once they have to deal with patient care. Several articles have shown that medical errors are more common during residency programs.

In order to reduce the number of mistakes in medical practice, it is critical to take a first step towards a change in the traditional culture of how medical errors are approached. Such culture, which is still unfortunately very common in health care facilities, is based on hiding the error and punishing or disciplining those responsible for it. This is a degrading and dishonest model which has been present in the medical field for a long time. If it continues to prevail, without a doubt, errors will not be reduced. The current evidence shows that, unless there is a major cultural change, errors will continue to increase.

Still, the traditional culture persists even in developed countries, which, therefore, have not been able to reduce errors and the associated adverse events, not being able to achieve the desired reduction. In the United States, errors in relation to hospitalized patients are the third most common cause of death every year, after heart disease and cancer. In recent years, approximately 300 000 patients have died annually in hospital settings due to errors leading to a serious adverse event. No other cause worldwide has resulted in such a large number of deaths.

Lucian Leape, M.D., from Harvard University, first established an excellent team to study the causes of death among hospitalized patients in New York City, whose work was published in 1991. A few years later in an interview, Leape raised the question "How hazardous is health care?", and compared it to various situations that humans may go through in their lives (earthquakes, floods, accidents, etc.); he concluded that *"the most dangerous risk for death for any person is being hospitalized."*

In October 2004, the World Health Organization (WHO) launched a special initiative called the World Alliance for Patient Safety, for the purpose of establishing the necessary policies to improve patient safety, including a cultural change. Then, in 2007, the WHO published a text requesting more investigations aimed at improving patient safety. Likewise, it pointed out that more than 10 million patients die or suffer severe disorders each year as a result of "unsafe medical practices."

The WHO initiative under the World Alliance for Patient Safety brought about several advances in actions and special programs to reduce patient care errors resulting from the inadequate systems in place at health care facilities.

The second topic handled by the WHO was the safety of patients who undergo surgery. Under the slogan "Safe surgery saves lives", a worldwide program was implemented to reduce surgery errors; in 2008, the WHO Guidelines for Safe Surgery were published. Surgery errors are common, even when their actual prevalence is unknown, and affect millions of people. It has been estimated that at least 250 million major surgeries are performed each year worldwide, so the possibility of a mistake is much higher.

Therefore, it is absolutely necessary for health care providers to continue on the path towards a new culture, where errors are admitted and their cause is studied in order to reduce them. Such culture will lead to better hospital systems through the implementation of error prevention measures aimed at preventing errors from reaching patients.

Unfortunately, most hospitals in Argentina do not deal with errors and do not even have a Patient Safety Committee (PSC). For this reason, the multiple systems remain unimproved and, thus, the marked deficiencies that increase error frequency persist.

Most likely, this is because many health care facilities have made no progress in relation to patient safety given that they do not recognize nor implement the new culture for approaching errors. Besides, in general, they do not consider that errors are mainly the result of deficient hospital systems and not of individual responsibilities.

We should continue advocating for the improvement of care for hospitalized patients; only this way, we will be respecting the "first, do no harm" principle.

José María Ceriani Cernadas
Editor

http://dx.doi.org/10.5546/aap.2019.eng.282

To cite: Ceriani Cernadas JM. Why are patient care errors still so frequent?. *Arch Argent Pediatr* 2019;117(5):282-283.

REFERENCES

- DiNardo D, Tilstra S, McNeil M, Follansbee W, et al. Identification of facilitators and barriers to residents' use of a clinical reasoning too. *Diagnosis (Berl).* 2018;5(1):21-8.
- Sexton JB, Adair KC, Leonard MW, Frankel TC, et al. Providing feedback following Leadership WalkRounds is associated with better patient safety culture, higher employee engagement and lower burnout. *BMJ Qual Saf.* 2018;27(4):261-70.
- Bradley EH, Brewster AL, McNatt Z, Linnander EL et al. How guiding coalitions promote positive culture change in hospitals: a longitudinal mixed methods interventional study. *BMJ Qual Saf.* 2018;27(3):218-25.
- Sammer C, Hauck LD, Jones C, Zaiback-Aldinger J, et al. Examining the relationship of an all-cause harm patient safety measure and critical performance measures at the frontline of care. *J Patient Saf.* 2018. Epub ahead of print Feb 7, 2018.
- Austin JM, Pronovost PJ. "Never events" and the quest to reduce preventable harm. *Jt Comm J Qual Patient Saf.* 2015;41(6):279-88.
- Cheung R, Roland D, Lachman P. Reclaiming the systems approach to paediatric safety. *Arch Dis Child*. 2019;pii: archdischild-2018-316401. Epub ahead of print Feb 23, 2019.
- Stockwell DC, Landrigan CP, Toomey SL, Loren SS, et al. Adverse events in hospitalized pediatric patients. Pediatrics. 2018;142(2):e20173360.

Día Mundial de los Defectos Congénitos

World Birth Defects Day

En artículos previos, en esta revista, se destacó el impacto sanitario de los defectos congénitos en Argentina.[1-3] Estos defectos o anomalías congénitas son alteraciones estructurales o funcionales, de origen prenatal, con impacto médico o social significativo. En nuestro país, son la segunda causa de mortalidad infantil y una importante causa de morbilidad. De las 6579 defunciones de niños menores de un año ocurridas en 2017, 1864 (el 28,3 %) se debieron a defectos congénitos.[4] Entre 2007 y 2016, la mortalidad infantil disminuyó un 27 %; sin embargo, la reducción fue diferente según sus principales causas. Las defunciones de causa perinatal descendieron un 23,5 % y aquellas debidas a afecciones respiratorias, infecciosas y parasitarias o externas decrecieron alrededor del 40 %. Sin embargo, las defunciones infantiles debidas a defectos congénitos se redujeron solamente un 8,4 % en dicho período.[5] Entre noviembre de 2009 y diciembre de 2017, la Red Nacional de Anomalías Congénitas de Argentina (RENAC), el sistema nacional de vigilancia de anomalías estructurales mayores,[3] registró 30 678 casos sobre un total de 1 937 689 nacimientos, lo cual representó una prevalencia del 1,58 % (intervalo de confianza: 1,57-1,60). Extrapolando esta prevalencia a los 704 609 nacimientos ocurridos en el país, en 2017, se esperan por año, aproximadamente, unos 11 100 recién nacidos con anomalías congénitas mayores.

El objetivo de este comentario es dar a conocer el Día Mundial de los Defectos Congénitos, una estrategia de difusión para incentivar su investigación, prevención y vigilancia. Desde 2013, se conmemora todos los años el 3 de marzo. En 2019, contó con más de 160 organizaciones participantes, que realizaron actividades de concientización a nivel global. Las de Argentina incluyeron la RENAC, el Departamento de Salud Materno-Infantil de la Ciudad de Buenos Aires, asociaciones de padres y pacientes, e instituciones de salud. En el sitio web del Día Mundial (www.worldbirthdefectsday.org), se detallan las organizaciones participantes, las actividades realizadas en el marco de este día y una serie de recursos y mensajes sobre esta conmemoración. Dichas organizaciones buscan llegar a la población con mensajes en español y en inglés, utilizando redes sociales a través de las cuentas con el nombre *world BD day* en Facebook, Twitter e Instagram.

Entre los mensajes clave, se destaca que los defectos congénitos tienen alto impacto en la morbimortalidad y pueden prevenirse, por ejemplo, a través de la planificación del embarazo, el consumo periconcepcional de ácido fólico, el control preconcepcional de enfermedades crónicas, la vacunación antirrubeólica, la prevención de la exposición a teratógenos durante el embarazo, entre otras medidas.

Los pediatras tienen un rol importante en la prevención de los defectos congénitos. Al interactuar con las familias, pueden informar sobre medidas de prevención primaria para evitar la aparición de nuevos casos.

A continuación, se enumeran algunas:[6-8]

- Planificación de los embarazos.
- Prevención de infecciones maternas a través de la vacunación contra rubéola.
- Práctica de buena higiene para prevenir infecciones congénitas.
- Cese de exposición a agentes teratogénicos conocidos: tabaquismo materno, consumo de alcohol y drogas.
- Atención clínica adecuada de las mujeres con diabetes y epilepsia desde antes de la concepción.
- Asesoramiento previo al uso de medicamentos potencialmente de riesgo durante el embarazo.
- Resguardo de picaduras de mosquitos: se deben usar repelentes, ropa adecuada; si es factible, posponer un viaje a zonas con zika.
- Mejoría de la alimentación de las mujeres y promoción del suplemento con ácido fólico (400 mcg, que se inicia en la etapa preconcepcional).
- Reducción de la exposición a contaminantes ambientales.
- Alcance de un peso saludable antes del embarazo.
- Asesoramiento genético para las familias con antecedentes de defectos congénitos.

Cuando la prevención primaria falla o no ha sido posible, la prevención secundaria y terciaria se enfocan en el diagnóstico precoz y el tratamiento oportuno de los niños afectados, así como en evitar las complicaciones, aumentar

la sobrevida y mejorar la calidad de vida de los pacientes. A través de la detección temprana de los defectos congénitos, los pediatras tienen un rol preponderante.

En el marco del Día Mundial de los Defectos Congénitos, se invita a los lectores a sumarse a través de la realización de actividades y difusión de contenidos relacionados con este importante problema de salud. ■

Dr. Boris Groisman, Dra. María P. Bidondo, Estud. Agustina Piola, Dra. Ana L. Tellechea, Dr. Pablo Barbero y Dra. Rosa Liascovich
Red Nacional de Anomalías Congénitas de Argentina (RENAC), Centro Nacional de Genética Médica (CNGM), Administración Nacional de Laboratorios e Institutos de Salud (ANLIS), Ministerio de Salud y Desarrollo Social.

http://dx.doi.org/10.5546/aap.2019.284
Texto completo en inglés:
http://dx.doi.org/10.5546/aap.2019.eng.284

Cómo citar: Groisman B, Bidondo MP, Piola A, Tellechea AL, et al. Día Mundial de los Defectos Congénitos. *Arch Argent Pediatr* 2019;117(5):284-285.

REFERENCIAS

1. De Sarasqueta P. Mortalidad infantil por malformaciones congénitas y prematurez en la Argentina: análisis de los criterios de reducibilidad. *Arch Argent Pediatr*. 2006; 104(2):153-8.
2. Bronberg R, Alfaro E, Chaves E, Dipierri J. Mortalidad infantil por malformaciones congénitas en Argentina: análisis del quinquenio 2002-2006. *Arch Argent Pediatr*. 2009; 107(3):203-11.
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. Ministerio de Salud de la Nación. Dirección de Estadísticas e Información en Salud. Anuario 2017. [Consulta: 3 de abril de 2019]. Disponible en: http://www.deis.msal.gov.ar/index.php/anuario-2017/.
5. Ministerio de Salud de la Nación. Regionalización de la atención perinatal en la Argentina: barreras, experiencias y avances en el proceso de regionalización perinatal. 2018. [Consulta: 4 de abril de 2019]. Disponible en: http://www.msal.gob.ar/images/stories/bes/graficos/0000001280cnt-regionalizacion-2018.pdf.
6. Taruscio D, Mantovani A, Carbone P, Barisic I, et al. Primary prevention of congenital anomalies: recommendable, feasible and achievable. *Public Health Genomics*. 2015;18(3):184-91.
7. Brent RL. Counseling women and men regarding exposures to reproductive and developmental toxicants before conception or women during pregnancy. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2014; 19(3):139-52.
8. Organización Mundial de la Salud (OMS). Defectos Congénitos: informe de la secretaría. 63.ª Asamblea Mundial de la Salud. Ginebra, 2010. [Consulta: 4 de abril de 2019]. Disponible en: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/4849/A63_10-sp.pdf?sequence=1&isAllowed=y.

World Birth Defects Day

Previous articles published in this journal have underlined the health impact of congenital anomalies in Argentina.[1-3] These are structural or functional alterations that are present at birth and have a significant medical or social impact. In Argentina, they are the second leading cause of infant mortality and a major cause of morbidity. Out of 6579 deaths of infants younger than one year old in 2017, 1864 (28.3 %) were caused to congenital anomalies.[4] Between 2007 and 2016, infant mortality decreased approximately 27 %; however, such reduction varied depending on the specific cause. Perinatal deaths reduced 23.5 %, whereas those related to respiratory, infectious, and parasitic diseases or external causes decreased about 40 %. However, infant deaths caused by congenital anomalies reduced only 8.4 % in the same period.[5] Between November 2009 and December 2017, the National Registry of Congenital Anomalies (*Red Nacional de Anomalías Congénitas de Argentina*, RENAC), the national surveillance system for major structural anomalies,[3] recorded 30 678 cases out of 1 937 689 births, which accounted for a prevalence of 1.58 % (confidence interval: 1.57-1.60). Extrapolating such prevalence to the 704 609 births occurred in Argentina in 2017, approximately 11 100 newborns with major congenital anomalies are expected per year.

The objective of this comment is to promote the World Birth Defects Day, an outreach strategy to encourage congenital anomalies research, prevention, and surveillance. Since 2013, every year, the World Birth Defects Day is celebrated on March 3rd. In 2019, more than 160 organizations participated in activities to raise global awareness. In Argentina, the RENAC, the Department for Maternal and Child Health of the Autonomous City of Buenos Aires, parent and patient associations, and health institutes were involved. The official World Birth Defects Day website (www.worldbirthdefectsday.org) details every participating organization and activities in relation to this day, and provides a toolkit of related resources and messages. These organizations seek to reach the population with messages in Spanish and English through Facebook, Twitter, and Instagram under the handle *World BD Day*.

Some relevant key messages are that birth defects cause a high morbidity and mortality and can be prevented, for example, with pregnancy planning, periconceptional intake of folic acid, preconceptional management of chronic conditions, rubella vaccination, and avoiding exposure to teratogenic agents during pregnancy, among other measures.

Pediatricians play a key role in the prevention of congenital anomalies. By interacting with families, they have a chance to provide information about primary prevention measures to avoid the occurrence of new cases.

Some of those measures are described below:[6-8]

- Planning for pregnancy.
- Prevention of maternal infections through rubella vaccination.
- Practice of good hygiene to prevent congenital infections.
- Cessation of exposure to known teratogenic agents: maternal smoking, alcohol and drug use.
- Adequate health care of women with diabetes and epilepsy since preconception.
- Counseling prior to the use of potentially harmful medication during pregnancy.
- Protection against mosquito bites: use of insect repellents, adequate clothing and, if possible, delaying any trip to areas with risk of Zika.
- Improvement of women's diet and promotion of folic acid supplementation (400 mcg, starting in the preconceptional period).
- Reduced exposure to environmental pollutants.
- A healthy weight before pregnancy.
- Genetic counseling to families with a history of congenital anomalies.

If primary prevention fails or is not feasible, secondary and tertiary prevention measures focus on an early diagnosis and timely management of affected newborns, as well as on the prevention of complications, the establishment of a longer survival, and a better quality of life for patients. The early detection of congenital anomalies is a major role of pediatricians.

In the setting of the World Birth Defects Day, we invite our readers to join this celebration by participating in activities and spreading messages in relation to this major health problem.

Boris Groisman, M.D., María P. Bidondo, M.D., Agustina Piola, Student, Ana L. Tellechea, M.D., Pablo Barbero, M.D., and Rosa Liascovich, M.D.
National Registry of Congenital Anomalies (*Red Nacional de Anomalías Congénitas de Argentina*, RENAC), National Genetic Medicine Center (*Centro Nacional de Genética Médica*, CNGM), National Administration of Health Institutes and Labs (*Administración Nacional de Laboratorios e Institutos de Salud*, ANLIS), Ministry of Social Welfare and Health.

http://dx.doi.org/10.5546/aap.2019.eng.284

To cite: Groisman B, Bidondo MP, Piola A, Tellechea AL, et al. World Birth Defects Day. *Arch Argent Pediatr* 2019;117(5):284-285.

REFERENCES

1. De Sarasqueta P. Mortalidad infantil por malformaciones congénitas y prematurez en la Argentina: análisis de los criterios de reducibilidad. *Arch Argent Pediatr*. 2006; 104(2):153-8.
2. Bronberg R, Alfaro E, Chaves E, Dipierri J. Mortalidad infantil por malformaciones congénitas en Argentina: análisis del quinquenio 2002-2006. *Arch Argent Pediatr*. 2009; 107(3):203-11.
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. Ministerio de Salud de la Nación. Dirección de Estadísticas e Información en Salud. Anuario 2017. [Accessed on: April 3rd, 2019]. Available at: http://www.deis.msal.gov.ar/index.php/anuario-2017/.
5. Ministerio de Salud de la Nación. Regionalización de la atención perinatal en la Argentina: barreras, experiencias y avances en el proceso de regionalización perinatal. 2018. [Accessed on: April 4th, 2019]. Available at: http://www.msal.gob.ar/images/stories/bes/graficos/0000001280cnt-regionalizacion-2018.pdf.
6. Taruscio D, Mantovani A, Carbone P, Barisic I, et al. Primary prevention of congenital anomalies: recommendable, feasible and achievable. *Public Health Genomics*. 2015; 18(3):184-91.
7. Brent RL. Counseling women and men regarding exposures to reproductive and developmental toxicants before conception or women during pregnancy. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2014; 19(3):139-52.
8. Organización Mundial de la Salud (OMS). Defectos Congénitos: informe de la secretaría. 63.ª Asamblea Mundial de la Salud. Ginebra, 2010. [Accessed on: April 4th, 2019]. Available at: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/4849/A63_10-sp.pdf?sequence=1&isAllowed=y.

Oxigenoterapia con cánula nasal de alto flujo en lactantes con infección respiratoria baja aguda. Experiencia en hospitales de la Ciudad de Buenos Aires

High-flow nasal cannula oxygen therapy in infants with acute lower respiratory tract infection. An experience in hospitals of the City of Buenos Aires

Dr. Ezequiel Monteverde[a], Dra. Analía Fernández[b], Dr. Fernando Ferrero[c], Dr. Cristian Barbaro[a], Dr. Leonardo De Lillo[c], Dra. Mariana Lavitola[b] y Dr. Ariel Golubicki[d]

Colaboradores: *Héctor Cairoli, Edgardo Checacchi, Gustavo Debaisi, Hernán Gaviño, Emiliano Gigliotti, Patricia Landa, Claudia Meregalli, Pablo Neira, Miriam Peralta, Javier Potasznik, Ana Belén Reiner, Alejandra Retta, Julián Rodríguez Kibrik, Guillermo Schwartz y Claudio Zeltman.*

RESUMEN

Introducción. Durante el invierno, los lactantes con infecciones respiratorias agudas bajas (IRAB) sobrecargan los recursos sanitarios. En la Ciudad Autónoma de Buenos Aires, 35 000 niños son asistidos anualmente en hospitales; se interna el 8-10 % en unidades generales, y el 5-12 % de ellos, en unidades de terapia intensiva. En 2017, el Departamento de Salud Materno-Infantil de dicha ciudad incluyó la oxigenoterapia por cánula nasal de alto flujo (CNAF) en el protocolo IRAB en unidades generales de tres hospitales. El objetivo de este trabajo es describir los resultados y explorar potenciales factores relacionados con el fracaso terapéutico.

Métodos. Estudio prospectivo descriptivo que incluyó a lactantes < 18 meses hospitalizados por IRAB en 3 hospitales (Durand, Elizalde, Gutiérrez), de junio a septiembre de 2017. Todos los niños incapaces de cumplir los objetivos terapéuticos con bajo flujo recibieron CNAF, y se consideró fracaso de soporte el ingreso a Terapia Intensiva.

Resultados. De 522 pacientes hospitalizados por IRAB, el 39,7 % requirieron CNAF. No se observaron diferencias basales significativas entre pacientes con CNAF y con oxigenoterapia convencional.

Solo el 8,7 % de los pacientes con CNAF presentaron fracaso. Los pacientes con éxito del soporte mostraron un descenso de la frecuencia respiratoria significativamente mayor y más sostenido en el tiempo que aquellos con fracaso ($p < 0,01$). No se registraron complicaciones.

Conclusión. La implementación protocolizada de CNAF en unidades generales fue una medida segura. Los pacientes con fracaso del soporte mostraron una menor disminución en la frecuencia respiratoria a lo largo del tratamiento.

Palabras clave: *bronquiolitis, infecciones del sistema respiratorio, terapia por inhalación de oxígeno, insuficiencia respiratoria.*

a. Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez, Ciudad Autónoma de Buenos Aires.
b. Hospital General de Agudos Carlos Durand, Ciudad Autónoma de Buenos Aires.
c. Hospital de Niños Pedro de Elizalde, Ciudad Autónoma de Buenos Aires.
d. Departamento de Salud Materno-Infantil, Ministerio de Salud, Ciudad Autónoma de Buenos Aires.

Correspondencia:
Dr. Ezequiel Monteverde: ezequielmonteverde@gmail.com

Financiamiento:
Ninguno.

Conflicto de intereses:
Ninguno que declarar.

Recibido: 9-10-2018
Aceptado: 17-4-2019

http://dx.doi.org/10.5546/aap.2019.286
Texto completo en inglés:
http://dx.doi.org/10.5546/aap.2019.eng.286

Cómo citar: Monteverde E, Fernández A,Ferrero F, Barbaro C, et al. Oxigenoterapia con cánula nasal de alto flujo en lactantes con infección respiratoria baja aguda. Experiencia en hospitales de la Ciudad de Buenos Aires. *Arch Argent Pediatr* 2019;117(5):286-293.

GLOSARIO

AF: alto flujo
AVM: asistencia ventilatoria mecánica
BF: bajo flujo
CABA: Ciudad Autónoma de Buenos Aires
CNAF: cánula nasal de alto flujo
CNAF: cánulas nasales de alto flujo
ECC: enfermedes crónicas complejas
ES: éxito de soporte
FC: frecuencia cardíaca
FiO_2: fracción inspirada de oxígeno
FR: frecuencia respiratoria
FS: fracaso de soporte
HD: Hospital General de Agudos Carlos Durand
HE: Hopital General de Niños Pedro de Elizalde
HG: Hospital General de Niños Ricardo Gutiérrez
IRAB: infecciones respiratorias agudas bajas
RIC: rango intercuartil
SaO_2: saturación de oxígeno

UCIP: unidades de cuidados intensivos pediátricos
UIGP: unidades de internación general pediátrica
VI: ventilación invasiva
VMI: ventilación mecánica invasiva
VNI: ventilación no invasiva
VSR: virus sincicial respiratorio
WRT: test de rangos de Wilcoxon (*Wilcoxon rank test)*

INTRODUCCIÓN

Los pacientes pediátricos con infecciones respiratorias agudas bajas (IRAB) incrementan fuertemente la demanda de asistencia durante el período invernal, y la bronquiolitis es la principal entidad clínica.[1] En la Ciudad Autónoma de Buenos Aires (CABA), alrededor de 35 000 pacientes con IRAB son asistidos por el Programa de Internación Abreviada dependiente del sistema de salud pública cada año.[2] Entre el 8 % y el 10 % de estos pacientes ingresa a unidades de internación general pediátrica (UIGP) y, de ellos, del 5 % al 12 % requiere asistencia ventilatoria mecánica (AVM), lo que representa, entre mayo y septiembre, una ocupación del 40 % de las unidades de cuidados intensivos pediátricos (UCIP).[3]

Uno de los pilares del tratamiento de estos pacientes es la oxigenoterapia, tanto por sistemas de bajo flujo (BF) como de alto flujo (AF). Se considera AF cuando supera 2 l/min (neonatos), 4 l/min (lactantes y niños) y 6 l/min (adultos). Las cánulas nasales de alto flujo (CNAF) son sistemas abiertos que permiten entregar AF de oxígeno con temperatura y humedad relativa óptimas. Sus principales mecanismos de acción son el lavado del espacio muerto nasofaríngeo, la provisión de flujo adecuado al incremento de la demanda inspiratoria, la entrega de una fracción inspirada de oxígeno (FiO_2) medible y la generación de presión positiva continua en la vía aérea.[4]

El uso de las CNAF ha sido descrito en diversos escenarios, en neonatos y niños. Estudios observacionales y experimentales muestran una reducción del ingreso a la UCIP[5-9] y del requerimiento de AVM[0-12] asociada a su uso en pacientes con IRAB. Por ello, además de ser mejor tolerado y menos costoso que la ventilación no invasiva (VNI), el soporte con CNAF resulta cada vez más atractivo. Sin embargo, un escaso número de UIGP lo utiliza.

En 2017, el Departamento de Salud Materno-Infantil del Ministerio de Salud de la CABA incluyó el soporte con CNAF en el tratamiento de los pacientes con IRAB en UIGP de tres hospitales. La decisión se basó en que esta estrategia podría mejorar la evolución de los pacientes, lo que reduciría la proporción que requeriría tratamiento en la UCIP. Para su implementación, se diseñó un protocolo de aplicación específico (véase el material suplementario en el *Anexo* en formato electrónico). El presente reporte tiene como objetivo describir los resultados de esa implementación y explorar potenciales factores asociados al fracaso terapéutico.

MATERIALES Y MÉTODOS

Diseño. Estudio multicéntrico, prospectivo y descriptivo.

Ámbitos. Hospital General de Agudos Carlos Durand (HD) (UIGP y UCIP), Hospital General de Niños Pedro de Elizalde (HE) (UIGP 4 y 5, y UCIP) y Hospital General de Niños Ricardo Gutiérrez (HG) (UIGP 7 y 8, y UCIP).

Duración. Del 3/6/2017 al 28/9/2017 (semanas epidemiológicas 22-39).

Población. Lactantes de entre 30 días y 18 meses de vida con diagnóstico de IRAB según las guías de diagnóstico y tratamiento del Ministerio de Salud de la CABA[2] y hospitalizados en las UIGP seleccionadas. Se excluyeron de su uso los siguientes: 1) pacientes que, al ingresar, habían presentado enfermedad no controlada o grave (inestabilidad hemodinámica, incapacidad de proteger la vía aérea, claudicación respiratoria) y 2) pacientes con dependencia crónica de oxígeno o con cardiopatías congénitas cianóticas.

Plan de trabajo. Antes de la implementación del protocolo, los miembros del equipo de salud de las UIGP seleccionadas recibieron una capacitación teórico-práctica a cargo de profesionales experimentados, quienes colaboraron en el diseño de la guía de uso de CNAF, incluida en el protocolo del Ministerio antes mencionado. El algoritmo de selección de pacientes fue incluido en estas guías y colocado impreso en un lugar visible en las UIGP y UCIP participantes.

De acuerdo con estas guías, las CNAF se indicaron en caso de fracaso del soporte con oxigenoterapia de BF (máximo de 3 l/min), determinado por lo siguiente:

1. Imposibilidad de lograr saturación de oxígeno (SaO_2) por oximetría de pulso ≥ 94 % (SaO_2 objetivo).
2. Presencia de frecuencia cardíaca (FC) y frecuencia respiratoria (FR) superior a los valores establecidos como límite luego de haber iniciado el soporte con oxigenoterapia de BF y tratamiento médico apropiado o en

algún momento de la evolución. Los valores límite se establecieron por rangos etarios.[13] Pacientes ≤ 6 meses: FC ≥ 140/min y FR ≥ 55/min; pacientes > 6 meses: FC ≥ 140/min y FR ≥ 45/min.

3. Incremento del trabajo respiratorio durante la evolución según los criterios del equipo tratante.

La oxigenoterapia de AF se administró a través del sistema de AF humidificador Airvo2® de Fisher & Paykel Healthcare® con cánula Optiflow® infant (hasta 20 l/min). La programación inicial fue flujo de 2 l/kg/min y FiO_2 de 0,9, que se disminuyó a menos de 0,6 dentro de la primera hora y luego en fracciones de 0,05 de acuerdo con la SaO_2 objetivo, y se mantuvo el flujo constante en 2 l/kg/min. En caso de no lograr la SaO_2 objetivo, se incrementó la FiO_2 al nivel previo. La suspensión de la oxigenoterapia por CNAF se realizó luego de mantener la SaO_2 objetivo con FiO_2 de 0,21 durante, al menos, 4 horas.

Se sugirió que el tratamiento médico se realizara de acuerdo con la mencionada guía, sin incluir recomendaciones sobre la alimentación de los pacientes en CNAF, lo que quedó a criterio del equipo tratante.

Se realizó un registro *on-line* en el que se ingresaron los siguientes datos de todos los pacientes con IRAB: fecha de ingreso y egreso hospitalario, edad, peso, sexo, motivo de ingreso, presencia de enfermedades crónicas complejas (ECC),[14] germen identificado, características de la radiografía de tórax al ingresar, según el equipo tratante, clasificada en 4 patrones. De los pacientes en los que se aplicó CNAF: criterio de inicio, fecha y hora de inicio y finalización de CNAF, FC y FR al ingresar y en horas estandarizadas de registro, y complicaciones. De haberlo requerido: fecha y hora de ingreso a la UCIP y tipo de soporte ventilatorio adicional. Se designaron dos coordinadores responsables por centro y, al menos, un responsable de registro por cada unidad de internación.

Se definió como éxito de soporte (ES) todo caso que requirió solo tratamiento con CNAF en la UIGP, y se consideró fracaso de soporte (FS) lo siguiente: 1) el pase a la UCIP o a Terapia Intermedia, 2) el requerimiento de VNI o ventilación mecánica invasiva (VMI).

Consideraciones éticas: El estudio fue evaluado por un comité de ética en investigación y registrado en el Comité Central de Ética en Investigación del Ministerio de Salud-Gobierno de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires bajo el número 281/17. No se requirió el consentimiento informado, dado que esta modalidad de tratamiento se consideró estándar de cuidado en las unidades participantes.[2]

Análisis de datos. Las variables numéricas se describieron como media o mediana y desvío estándar o rango intercuartil (RIC), según el ajuste a la normalidad (verificada con el test Kolmogorov-Smirnov). Las variables categóricas se expresaron como recuento y proporción (%). La comparación entre proporciones se realizó usando el test de chi^2 con corrección de Yates o el test de Fisher para las variables categóricas, según correspondiera, y las diferencias entre medias o medianas se verificaron con el test T de Student o el test de rangos de Wilcoxon (*Wilcoxon rank test*, *WRT*). La comparación entre más de dos grupos para variables categóricas se realizó con el test de Kruskal-Wallis. En consideración de ciertas controversias recientes[15] y para los casos que resultaron controvertidos a juicio del equipo de trabajo, se incluyeron enfoques bayesianos[16,17] y el propuesto por Jamil et al.,[18] para tablas de contingencia, y se consideró una distribución de Poisson. El análisis de datos se realizó con el *software* libre R para MacIntosh versión 3.3.3 (2017-3-6) "*Another canoe*".

RESULTADOS

Generales

En el período de registro, ingresaron 522 pacientes con diagnóstico de IRAB, 207 (el 39,7 %) de los cuales requirieron CNAF y 19 (el 3,6 %) presentaron FS. Los pacientes internados en estas UIGP representaron el 100 % de los ingresos por esta causa en el HD, el 80 % en el HG y el 57,3 % en el HE. La proporción de sujetos que recibió CNAF tuvo una amplia variación entre UIGP: el 25 % (HD), el 40 % (HE-U4), el 41 % (HG-U7), el 42 % (HE-U5) y el 45 % (HG-U8). No se observaron diferencias significativas entre los pacientes que tuvieron éxito con BF y los que requirieron CNAF relacionadas con la edad, el peso, el sexo, el motivo de ingreso o la presencia de ECC. Si bien la proporción de pacientes con cardiopatías congénitas que requirió CNAF duplicó la que solo recibió BF (el 6 % vs. el 3 %), esta diferencia no fue estadísticamente significativa. Los que requirieron CNAF tuvieron más identificación de gérmenes (el 57 % vs. el 40 %), y el virus sincicial respiratorio (VSR) fue el más frecuente. Menor porcentaje de pacientes con radiografía de tórax normal al ingresar requirió CNAF (el 3 % vs. el 11 %, $p < 0,01$) (*Tabla 1*). Algunas características basales fueron diferentes entre los tres hospitales (*Tabla 2*).

Características de la población con cánula nasal de alto flujo

Todos los pacientes a los que se les indicó CNAF cumplieron con, al menos, un criterio de inicio de CNAF establecido en las guías (*Tabla 3*), y más del 90 % cumplió con, al menos, uno de los dos primeros.

No se observaron diferencias estadísticamente significativas en el tiempo transcurrido desde el ingreso al inicio de CNAF entre los grupos de ES y FS: 2 horas (0,5-14,1) vs. 0,9 horas (0,5-4,3), p = 0,175 (*WRT*). El tiempo medio trascurrido desde el ingreso hasta el FS fue de 20,6 horas (13-84). La duración del soporte con CNAF fue de 98,3 horas (66-147) en aquellos con ES.

Tabla 1. *Características basales de los pacientes con y sin cánula nasal de alto flujo*

	Sin CNAF (n = 315)	**Con CNAF(n = 207)**	***p***
Edad (meses), med. (RIC)	6,0 (3,0-11,0)	6,0 (3,0-10,0)	NS
Sexo masculino, n (%)	194 (62)	123 (59)	NS
Peso (kg), med. (RIC)	7,0 (5,9-9,0)	7,0 (6,0-8,8)	NS
Puntaje Z* de peso (puntos), media +/- DE	-0,96 ± 1,76	-1,06 ± 1,60	NS
Motivo de ingreso			
Bronquiolitis	202 (64)	131 (63)	NS
Broncoespasmo	56 (18)	39 (19)	NS
Neumonía	51 (16)	34 (16)	NS
Síndrome coqueluchoide	6 (2)	3 (1)	NS
Enfermedades crónicas complejas			
Al menos una, n, (%)	76 (24)	68 (33)	NS
Cantidad, med. (RIC)	0 (0-0)	0 (0-1)	NS
Respiratoria, n (%)	53 (17)	43 (21)	NS
Cardiovascular, n (%)	11 (3)	13 (6)	NS
Neuromuscular, n (%)	3 (1)	2 (1)	NS
Inmunológica, n (%)	7 (2)	2 (1)	NS
Neurológica, n (%)	11 (3)	7 (3)	NS
Genética, n (%)	5 (2)	12 (6)	NS
Metabólica, n (%)	0 (0)	1 (0)	NS
Prematurez, n (%)	10 (3)	9 (4)	NS
Gastrointestinal, n (%)	2 (1)	0 (0)	NS
Otros, n (%)	1 (0)	3 (1)	NS
Rescate de gérmenes			
Germen identificado, n (%)	127 (40)	119 (57)	< 0,001
Cantidad (n), med. (RIC)	0 (0-1)	1 (0-1)	0,011
Rescate múltiple, n (%)	1 (0)	3 (1)	NS
VSR, n (%)	94 (30)	94 (45)	< 0,001
Influenza, n (%)	9 (3)	3 (1)	NS
H. influenzae tipo b, n (%)	0 (0)	1 (0)	NS
S. pneumoniae, n (%)	0 (0)	1 (0)	NS
Adenovirus, n (%)	3 (1)	4 (2)	NS
Parainfluenza, n (%)	14 (4)	16 (8)	NS
Metapneumovirus, n (%)	8 (3)	2 (1)	NS
B. pertussis, n (%)	1 (0)	0 (0)	NS
M. pneumoniae, n (%)	0 (0)	1 (0)	NS
Radiografía de tórax			
Patológica, n (%)	281 (89)	200 (97)	0,003
Normal, n (%)	34 (11)	7 (3)	0,004
Hiperinsuflación pulmonar, n (%)	138 (44)	111 (54)	0,035
Infiltrado intersticial, n (%)	89 (28)	50 (24)	NS
Infiltrado único/foco de condensación único, n (%)	44 (14)	21 (10)	NS
Infiltrados múltiples/ focos de condensación múltiples, n (%)	6 (2)	11 (5)	NS
Atelectasia, n (%)	4 (1)	7 (3)	NS

* Calculado sobre la base de la Sociedad Argentina de Pediatría. Comité Nacional de Crecimiento y Desarrollo. Guía para Evaluación del Crecimiento Físico. SAP: 2013.

CNAF: cánula nasal de alto flujo; Med.: mediana; RIC: rango intercuartil; kg: kilogramos; DE: desvío estándar; VSR: virus sincicial respiratorio; NS: no significativo.

La estadía hospitalaria global fue 4,8 días (3,3-6,9). La estadía de los pacientes que requirieron CNAF fue de 5,9 (3,9-8,1) días: 5,9 días (4,9-8,5) en ES y 10,4 (7,6-26,4) en el grupo de FS.

Se observó un descenso de la FR en todos los pacientes desde el inicio del soporte con CNAF; sin embargo, este descenso, en el grupo ES, se mantuvo en el tiempo, mientras que, en el grupo de FS, solo se observó al inicio (*Figura 1*). El delta FR intragrupo fue estadísticamente significativo (test T para medidas repetidas) para el grupo de ES en las cuatro primeras evaluaciones, mientras que, en el grupo de FS, solo lo fue en la primera comparación (*Tabla 4*). Las comparaciones de FR entre ambos grupos (ES vs. FS) también mostraron diferencias estadísticamente significativas y de magnitud creciente en cada control a partir de la primera hora (*Tabla 4*).

Tabla 2. *Características basales que mostraron diferencias entre los tres hospitales*

	H. Durand (n = 83, el 15,9 %)	H. Elizalde (n = 214, el 40,9 %)	H. Gutiérrez (n = 225, el 43,1 %)	p
M. de I.: bronquiolitis	52 (63)	166 (78)	115 (51)	< 0,001
M. de I.: broncoespasmo	16 (19)	8 (4)	71 (32)	< 0,001
ECC (al menos, una), n (%)	19 (23)	35 (16)	90 (40)	< 0,001
ECC respiratoria, n (%)	11 (13)	8 (4)	77 (34)	< 0,001
ECC genética, n (%)	1 (1)	5 (2)	11 (5)	0,059
Rx patológica, n (%)	51 (61)	209 (98)	221 (98)	< 0,001
Rx: hiperinsuflación pulmonar, n (%)	25 (30)	100 (47)	124 (55)	< 0,001

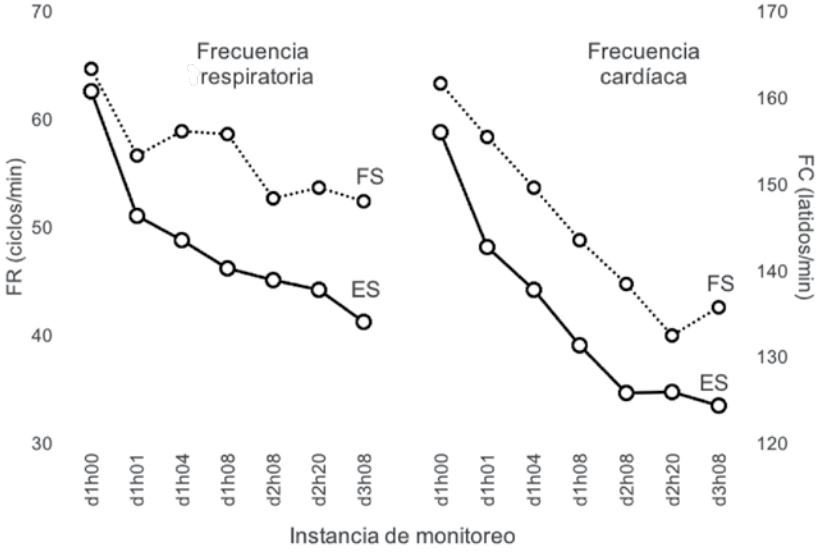
*M. de I.: motivo de ingreso; ECC: enfermedades crónicas complejas; Rx: radiografía de tórax.

Tabla 3. *Variables fisiológicas de los pacientes que recibieron cánula nasal de alto flujo según el rango etario*

Variable	< = 6 meses (n = 102)	> 6 meses (n = 91)
FR, ciclos/min (media, IC 95 %)	63 (61-65)	63 (60-65)
FC, ciclos/min (media, IC 95 %)	158 (155-162)	154 (150-159)
SaO_2, % (mediana, RIC)	96 (90-98)	96 (92-98)

FR: frecuencia respiratoria; FC: frecuencia cardíaca; IC: intervalo de confianza; SaO_2: saturación arterial de oxígeno; RIC: rango intercuartil.

Figura 1. *Evolución de parámetros fisiológicos en pacientes con éxito y fracaso del soporte*



ES: éxito de soporte; FS: fracaso de soporte; FR: frecuencia respiratoria; FC: frecuencia cardíaca.
d1h00: día 1 hora 00 y así sucesivamente.

Incremento del tratamiento

Solo 19 de 207 con CNAF (el 8,7 %) presentaron FS (ingreso a la UCIP): 2 continuaron con CNAF y 8 recibieron VNI (exitosa en 7 casos). La duración de VNI (mediana, RIC) fue 43 horas (33-72) (*Figura 2*). 10 pacientes requirieron VMI, lo que representó el 52,6 % de FS, el 4,8 % de CNAF y el 1,9 % del total de pacientes admitidos. La duración de la VMI fue 10 días (5-13). La estadía en la UCIP dependió de las estrategias implementadas: aquellos con VMI como único soporte (n = 3) permanecieron 10,5 días (5-16); los que continuaron con CNAF y recibieron VMI (n = 6) estuvieron 13 días (10-16); y el único que recibió VNI y VMI, 15,5 días. No se registró ningún fallecido en toda la muestra.

Seguridad

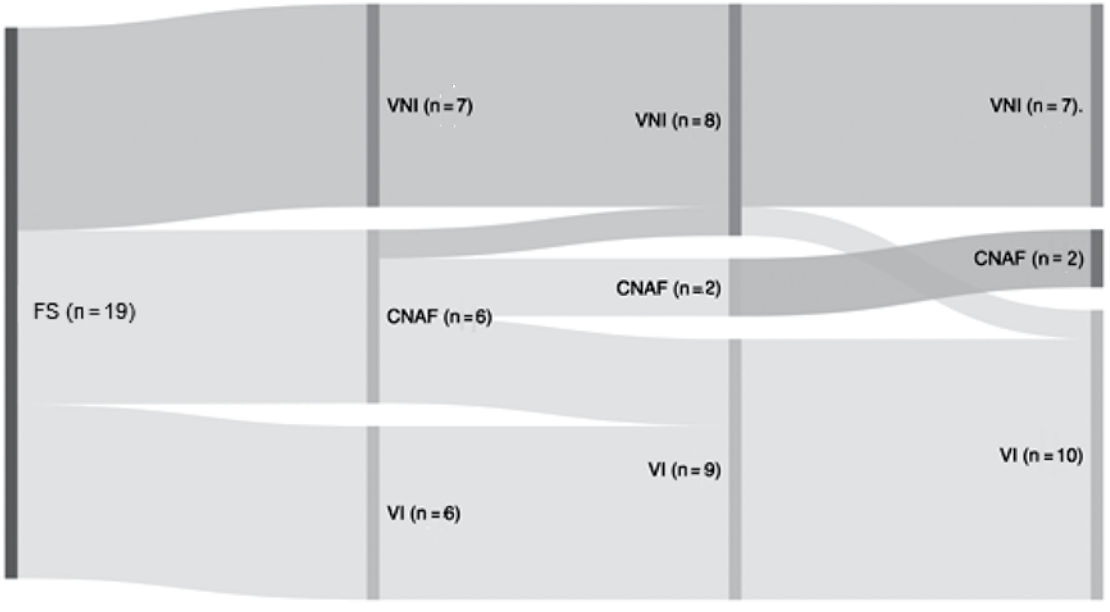
No se presentaron, en esta experiencia, complicaciones asociadas al uso de CNAF. Los pacientes pudieron alimentarse por vía oral o sonda nasogástrica sin registrarse eventos adversos asociados.

Tabla 4. *Evolución de la frecuencia respiratoria entre pacientes con éxito y fracaso del soporte*

	Éxito				Fracaso				ES vs. FS	
Instancia	**n**	**FR***	**Dif. intra-ES**	**p#**	**n**	**FR***	**Dif. intra-FS**	**p#**	**Dif. entre**	**p$**
Presoporte	189	63 (11,0)		-	18	65 (9,1)			-2,1	0,3696
1 hora	187	51 (10,9)	10,8	< 0,001	18	57 (10,4)	7,9	0,002	-5,6	0,0403
4 horas	178	48,7 (12,1)	2,5	0,003	17	59 (12,2)	-1,2	0,639	-10,1	< 0,001
8 horas	179	46,1 (11,7)	2,0	0,023	14	59 (10,7)	-2,0	0,496	-12,5	< 0,001
8:00, día 1	178	45 (10,6)	0,6	-	8	53 (10,5)	0,0	-	-8,1	
20:00, día 1	171	44,1 (10,9)	1,8	-	8	54 (13,2)	-4,7	-		
8:00, día 2	169	41,2 (10,3)	0,5	-	6	52 (13,4)	-3,0	-		

FR: frecuencia respiratoria; Dif. intra-ES: diferencia intra grupo éxito del soporte;
Dif. intra-FS: diferencia intra grupo fracaso del soporte; Dif. entre: diferencia entre grupos de éxito vs. fracaso de soporte.
* media y desvío estándar.
p#: test T para muestras pareadas.
p$: test T para muestras independientes.

Figura 2. *Transición entre métodos de soporte en pacientes con fracaso del soporte*



FS: falla del soporte; VNI: ventilación no invasiva; VI: ventilación invasiva; CNAF: cánula nasal de alto flujo.

DISCUSIÓN

En esta muestra de pacientes con IRAB internados en salas generales de pediatría en las que se implementó el uso protocolizado de CNAF, se observó que fue seguro. La mejoría sostenida de la FR después de la primera hora de soporte con CNAF es un claro factor pronóstico de éxito del soporte con CNAF.

Se observó un ingreso a la UCIP del 3,6 %, inferior al reportado para el mismo año en todos los hospitales pediátricos por el Observatorio de Enfermedades Respiratorias Agudas Bajas, dependiente del Ministerio de Salud de la CABA (el 5,1 %). A su vez, esta tasa también fue inferior a la reportada por el mismo organismo para el trienio 2014/6 (el 8,5 %); sin embargo, no se dispone de datos de 2014/6 de las unidades participantes en este estudio para poder efectuar una comparación más específica.

En un estudio retrospectivo, Wing y col.,[6] compararon 3 cohortes: la primera cuando no disponían de CNAF (2006); la segunda cuando disponían de CNAF solo en la UCIP (2007-2008) y la tercera (2009) cuando ya se disponía de CNAF en el Servicio de Emergencias y en la Sala de Pediatría. Incluyeron a 848 pacientes y reportaron una reducción en el uso de ventilación invasiva (VI) del 16 % al 8 %. También observaron una asociación entre un inicio más precoz del uso de CNAF y un menor requerimiento de VI (el 7,1 % vs. el 18 %), lo que no se observó en nuestro análisis. Posteriormente, en 2013, Gonzales Martínez y col. reportaron un descenso en el ingreso a la UCIP del 12,6 % al 4,6 %, al incorporar CNAF en la Sala General en pacientes con bronquiolitis de moderada a grave,[19] similar a lo reportado por Mayfield y col., (el 31 % vs. el 13 % de ingreso a la UCIP).[20] En un estudio aleatorizado realizado en un solo centro, Kepreotes y col., al comparar el uso de oxígeno a BF vs. CNAF, encontraron un descenso del FS (el 32 % vs. el 14 %), similar al reportado por Franklin y col. en un ensayo multicéntrico aleatorizado de reciente publicación, en el que el descenso fue del 23 % al 12 %.[8,9]

La FR como predictor de ES encontrada en nuestro análisis coincidió también con lo reportado por otros estudios, en los que un descenso de esta entre la hora y las 4 horas se asoció significativamente a ES.[11,19,21-25]

El soporte nutricional enteral fue de particular importancia en la evolución de los pacientes pediátricos. Solo un estudio, hasta el momento, reportó, en 9 pacientes, la seguridad de la alimentación durante el tratamiento con CNAF.[24] En nuestro análisis, los equipos tratantes no contraindicaron la alimentación enteral por el uso de CNAF. Si bien este dato no fue incluido en el protocolo, la comunicación informal de los investigadores reflejó una conducta homogénea al respecto.

Al igual que lo reportado por los estudios previamente citados, no se observó ningún evento adverso asociado al soporte con CNAF.

Se encontraron diferencias en algunas características basales de los pacientes entre los tres hospitales. Es posible que el universo de pacientes habitualmente asistidos, del cual surgió la población estudiada, presentara diferencias por el perfil de cada institución y su respectivo ámbito de influencia.

La principal limitación del presente estudio fue que, al ser un estudio observacional no controlado, no pudo saberse si el descenso en el ingreso a la UCIP registrado se debió al azar o a la presencia de otros factores más allá del uso de CNAF. Por ello, se decidió continuar con la observación prospectiva durante 2018 para evaluar si este descenso era sostenido.

CONCLUSIÓN

La implementación protocolizada del uso de CNAF en esta muestra de pacientes con diagnóstico de IRAB ingresados en salas generales de pediatría seleccionadas se mostró como una medida segura, y no se registraron complicaciones relevantes asociadas a su uso. El descenso de la FR en la primera hora de tratamiento se presentó como el factor pronóstico de éxito terapéutico más claro. Los pacientes que tuvieron FS fueron tratados en la UCIP o en la Unidad de Terapia Intermedia, y no hubo una evolución diferente de la habitual. ■

Agradecimientos

Hospital Durand: Romina Carosella, Tomas Gilligan, Sabrina Guzmán, Silvia Piccinini, Ana Pota, Viviana Reines, Raúl Ruiz, Sandra Salzberg. **Hospital Elizalde:** Margarita Jara, Héctor Morales. **Hospital Gutiérrez:** Mónica Dastugue, Lucila de Luis, Miranda Fernández, Daniela Font, Camila García Laplaza, María Carolina Groisman, Mónica Koch, Florencia Locatelli, María Victoria López, Normando Mascardi, Guadalupe Picón, Lucía Queizan, Natalia Rey, Sofía Rigou.

REFERENCIAS

1. Farias JA, Fernández A, Monteverde E, Flores JC, et al. Mechanical ventilation in pediatric intensive care units during the season for acute lower respiratory infection: a multicenter study. *Pediatr Crit Care Med*. 2012; 13(2):158-64.
2. Golubicki A, Gómez Traverso R. Observatorio de Enfermedades Respiratorias Agudas Bajas en Unidades de Internación Pediátricas. Ministerio de Salud de la Ciudad de Buenos Aires; 2015.
3. Comité Nacional de Neumonología, Comité Nacional de Infectología, Comité de Medicina Interna. Recomendaciones para el manejo de las infecciones respiratorias agudas bajas en menores de 2 años. Resumen ejecutivo. *Arch Argent Pediatr*. 2015; 113(4):373-4.
4. Dysart K, Miller TL, Wolfson MR, Shaffer TH. Research in high flow therapy: mechanisms of action. *Respir Med*. 2009; 103(10):1400-5.
5. Ten Brink F, Duke T, Evans J. High-Flow Nasal Prong Oxygen Therapy or Nasopharyngeal Continuous Positive Airway Pressure for Children With Moderate-to-Severe Respiratory Distress?* *Pediatr Crit Care Med*. 2013; 14(7):e326-31.
6. Wing R, James C, Maranda LS, Armsby CC. Use of high-flow nasal cannula support in the emergency department reduces the need for intubation in pediatric acute respiratory insufficiency. *Pediatr Emerg Care*. 2012; 28(11):1117-23.
7. Metge P, Grimaldi C, Hassid S, Thomachot L, et al. Comparison of a high-flow humidified nasal cannula to nasal continuous positive airway pressure in children with acute bronchiolitis: experience in a pediatric intensive care unit. *Eur J Pediatr*. 2014; 173(7):953-8.
8. Franklin D, Babl FE, Schlapbach LJ, Oakley E, et al. A Randomized Trial of High-Flow Oxygen Therapy in Infants with Bronchiolitis. *N Engl J Med*. 2018; 378(12):1121-31.
9. Kepreotes E, Whitehead B, Attia J, Oldmeadow C, et al. High-flow warm humidified oxygen versus standard low-flow nasal cannula oxygen for moderate bronchiolitis (HFWHO RCT): an open, phase 4, randomised controlled trial. *Lancet*. 2017; 389(10072):930-9.
10. Schibler A, Pham TM, Dunster KR, Foster K, et al. Reduced intubation rates for infants after introduction of high-flow nasal prong oxygen delivery. *Intensive Care Med*. 2011; 37(5):847-52.
11. McKiernan C, Chua LC, Visintainer PF, Allen H. High flow nasal cannulae therapy in infants with bronchiolitis. *J Pediatr*. 2010; 156(4):634-8.
12. Kawaguchi A, Yasui Y, deCaen A, Garros D. The Clinical Impact of Heated Humidified High-Flow Nasal Cannula on Pediatric Respiratory Distress. *Pediatr Crit Care Med*. 2017; 18(2):112-9.
13. Tal A, Bavilski C, Yohai D, Bearman JE, et al. Dexamethasone and salbutamol in the treatment of acute wheezing in infants. *Pediatrics*. 1983;71(1):13-8.
14. Feudtner C, Feinstein JA, Zhong W, Hall M, et al. Pediatric complex chronic conditions classification system version 2: updated for ICD-10 and complex medical technology dependence and transplantation. *BMC Pediatr*. 2014; 14:199.
15. Wasserstein RL, Lazar NA. The ASA's Statement on p-Values: Context, Process, and Purpose. *Am Stat*. 2016; 70(2):129-33.
16. Kruschke JK. What to believe: Bayesian methods for data analysis. *Trends Cogn Sci*. 2010; 14(7):293-300.
17. Stanton JM. Reasoning with Data: an Introduction to Traditional and Bayesian Statistics Using R. New York: Guilford Press; 2017.
18. Jamil T, Ly A, Morey RD, Love J, et al. Default "Gunel and Dickey" Bayes factors for contingency tables. *Behav Res Methods*. 2017; 49(2):638-52.
19. González Martínez F, González Sánchez MI, Rodríguez Fernández R. Impacto clínico de la implantación de la ventilación por alto flujo de oxígeno en el tratamiento de la bronquiolitis en una planta de hospitalización pediátrica. *An Pediatr*. 2013; 78(4):210-5.
20. Mayfield S, Bogossian F, O'Malley L, Schibler A. High-flow nasal cannula oxygen therapy for infants with bronchiolitis: Pilot study. *J Paediatr Child Health*. 2014; 50(5):373-8.
21. Kallappa C, Hufton M, Millen G, Ninan TK. Use of high flow nasal cannula oxygen (HFNCO) in infants with bronchiolitis on a paediatric ward: a 3-year experience. *Arch Dis Child*. 2014; 99(8):790-1.
22. Bressan S, Balzani M, Krauss B, Pettenazzo A, et al. High-flow nasal cannula oxygen for bronchiolitis in a pediatric ward: a pilot study. *Eur J Pediatr*. 2013; 172(12):1649-56.
23. Hough JL, Pham TMT, Schibler A. Physiologic effect of high-flow nasal cannula in infants with bronchiolitis. *Pediatr Crit Care Med*. 2014; 15(5):e214-9.
24. Milani GP, Plebani AM, Arturi E, Brusa D, et al. Using a high-flow nasal cannula provided superior results to low-flow oxygen delivery in moderate to severe bronchiolitis. *Acta Paediatr*. 2016; 105(8):e368-72.
25. Kelly GS, Simon HK, Sturm JJ. High-flow nasal cannula use in children with respiratory distress in the emergency department: predicting the need for subsequent intubation. *Pediatr Emerg Care*. 2013; 29(8):888-92.

ANEXO

USO DE CÁNULA NASAL DE ALTO FLUJO. EXPERIENCIA EN LA CIUDAD AUTÓNOMA DE BUENOS AIRES, 2017 GRUPO DE ESTUDIO DE ENFERMEDAD RESPIRATORIA AGUDA BAJA EN PEDIATRÍA

Material suplementario

Plan de trabajo. Los miembros del equipo de salud de las salas de internación general involucradas recibieron un programa de capacitación teórico-práctico dirigido por los responsables de la implementación y dictado por profesionales capacitados en el uso de CNAF. Sobre la base de la evidencia disponible, se decidió utilizar el sistema de CNAF si se observaba fracaso de la oxigenoterapia de BF de acuerdo con los criterios explicitados en el texto original.

Los pacientes ingresados con diagnóstico de IRAB recibieron tratamiento médico según las guías de tratamiento de pacientes con IRAB del Ministerio de Salud de la CABA. El algoritmo de selección del soporte con oxigenoterapia (*Anexo 1*) fue incluido en estas guías y colocado impreso en un lugar visible en las salas de internación general y en las UCIP participantes. La evaluación de los pacientes y la decisión de iniciar la terapia con CNAF o de escalar tratamiento quedó a cargo del equipo tratante.

La oxigenoterapia convencional se administró por cánula nasal o máscara con flujos de oxígeno menores de 4 l/min, y se buscó mantener el mismo objetivo de SaO_2 (≥ 94 %) por saturometría de pulso. El destete de la oxigenoterapia BF se llevó a cabo en todo paciente que lograra el objetivo de SaO_2 al respirar aire ambiente.

La oxigenoterapia de AF se administró a través del sistema de AF humidificador Airvo 2 de Fisher & Paykel Healthcare® con cánula Optiflow infant (hasta 20 l/m) o pediátrica (hasta 25 l/m). El Airvo 2 era un humidificador con generador de flujo integrado que permitía administrar oxigenoterapia de AF a una temperatura y humedad óptimas a un flujo y FiO_2 programados. El generador de flujo integrado posibilitaba entregar flujos de entre 2 y 60 l/m. El oxígeno se tomaba desde el suministro estándar de pared (no comprimido) y un analizador de oxígeno ultrasónico integrado aseguraba la administración de la FiO_2 deseada. Una tubuladura con cable calentador y sensor de temperatura del gas administrado se conectaba al generador de flujo y a la cánula seleccionada. La cánula se seleccionó de acuerdo con el peso del paciente y se evitó ocluir más del 50 % de las narinas. El flujo se programó, inicialmente, a 2 l/kg/min. La FiO_2 se programó, en el comienzo, en 0,9 y bajó rápido a menos de 0,6 luego de que el paciente se hubiera estabilizado con una SaO_2 objetivo del 94 % en un período no mayor de tres horas. La FiO_2 se descendió 0,05 puntos por vez, se ajustó a una SaO_2 del 94 % por saturometría de pulso, y se mantuvo el flujo constante en 2 l/kg/min. En caso de observar una caída en la SaO_2 por debajo del 94 % al descender la FiO_2, esta última se incrementó a los niveles previos. El destete de la CNAF se llevó a cabo en todo paciente que pudiera permanecer, al menos, 4 horas con FiO_2 de 0,21.

El protocolo no incluyó ninguna especificación sobre la forma de alimentación de los pacientes, que quedó a criterio del equipo tratante.

Se designó un investigador responsable por cada unidad de internación, quien fue el encargado de registrar todos los datos contemplados en los formularios de este protocolo.

Se definió como ES todo caso que requirió solo tratamiento con CNAF, y se consideró FS todo aquel que requirió algún tratamiento adicional: 1) pase a la UCIP o a Terapia Intermedia, 2) modificación del soporte ventilatorio a VMI o VNI.

Recolección de información: los formularios para la recolección de datos fueron diseñados específicamente para este fin por el equipo coordinador del estudio (*Anexo 2*). La información registrada en los formularios de papel fue luego incorporada en un formulario web diseñado con la herramienta JotForm (www.jotform.com) por el mismo equipo coordinador. El acceso a estos formularios web estuvo resguardado por usuarios y contraseñas individuales, cuya protección quedó bajo responsabilidad de cada investigador principal. Esos datos, una vez cargados, estuvieron disponibles para su revisión y análisis por los coordinadores del estudio, que monitorearon su evolución en tiempo real. En estos formularios, la identificación de cada paciente individual se realizó mediante un código único asignado dentro de cada institución. La vinculación entre el código del paciente y los datos de identificación personal fue resguardada en cada uno de los hospitales participantes, que se comprometieron a no divulgarla, en virtud de cumplir con lo establecido en la Ley 25326 de Protección de Datos Personales.

High-flow nasal cannula oxygen therapy in infants with acute lower respiratory tract infection. An experience in hospitals of the City of Buenos Aires

Ezequiel Monteverde, M.D.[a], *Analía Fernández, M.D.*[b], *Fernando Ferrero, M.D.*[c], *Cristian Barbaro, M.D.*[a], *Leonardo De Lillo, M.D.*[c], *Mariana Lavitola, M.D.*[b] *and Ariel Golubicki, M.D.*[d]

Collaborators: *Héctor Cairoli, Edgardo Checacchi, Gustavo Debaisi, Hernán Gaviño, Emiliano Gigliotti, Patricia Landa, Claudia Meregalli, Pablo Neira, Miriam Peralta, Javier Potasznik, Ana Belén Reiner, Alejandra Retta, Julián Rodríguez Kibrik, Guillermo Schwartz, and Claudio Zeltman.*

ABSTRACT

Introduction. During the winter, infants with acute lower respiratory tract infection (ALRTI) overburden health resources. In the Autonomous City of Buenos Aires, 35 000 children are seen at the hospitals every year; 8-10 % of them are admitted to the general hospitalization ward and 5-12 % of these, to the intensive care unit (ICU). In 2017, the Department of Maternal and Child Health of the Autonomous City of Buenos Aires included high flow nasal cannula (HNFC) oxygen therapy in the ALRTI protocol in the general ward of 3 hospitals. The objective of this study was to describe its outcomes and explore the potential factors related to therapeutic failure.

Methods. Prospective, descriptive study with infants < 18 months old hospitalized due to ALRTI in 3 hospitals (Durand, Elizalde, Gutiérrez) between June and September 2017. All children unable to comply with low-flow therapeutic targets received HNFC oxygen therapy; admission to the ICU was considered a failure.

Results. Out of 522 patients hospitalized due to ALRTI, 39.7% required HNFC oxygen therapy. No significant baseline differences were observed between patients receiving HNFC and conventional oxygen therapy.

Failure was observed in only 8.7% of patients with HNFC oxygen therapy. The decrease in respiratory rate was significantly greater and longer in patients with support success versus those with failure ($p < 0.01$). No complications were recorded.

Conclusion. The implementation of HNFC oxygen therapy under a protocol in the general wards was a safe measure. Patients with therapeutic failure showed a smaller reduction in respiratory rate during treatment.

Key words: *bronchiolitis, respiratory tract infections, oxygen therapy, respiratory insufficiency.*

dx.doi.org/10.5546/aap.2019.eng.286

To cite: Monteverde E, Fernández A, Ferrero F, Barbaro C, et al. High-flow nasal cannula oxygen therapy in infants with acute lower respiratory tract infection. An experience in hospitals of the City of Buenos Aires. *Arch Argent Pediatr* 2019;117(5):286-293.

a. Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez.
b. Hospital General de Agudos Carlos Durand.
c. Hospital de Niños Pedro de Elizalde.
d. Department of Maternal and Child Health, Ministry of Health.

City of Buenos Aires.

E-mail address:
Ezequiel Monteverde, M.D.: ezequielmonteverde@gmail.com

Funding:
None

Conflict of interest:
None.

Received: 10-9-2018
Accepted: 4-17-2019

INTRODUCTION

Pediatric patients with acute lower respiratory tract infection (ALRTI) strongly increase the demand for health care during the winter season, with bronchiolitis being the main clinical entity.[1] In the Autonomous City of Buenos Aires (CABA), approximately 35 000 patients with ALRTI are seen each year and included in the Brief Hospitalization Program, which depends on the public health system.[2] Between 8% and 10% of these patients are admitted to the pediatric general hospitalization ward (PGHW); of these, 5%-12% require mechanical ventilation (MV), which accounts for a 40% bed occupancy in pediatric intensive care units (PICUs) between May and September.[3]

One of the pillars of treatment in these patients is oxygen therapy, both with low-flow (LF) and high-flow (HF) systems. HF is defined as the administration of more than 2 L/min (newborns), 4 L/min (infants and children), and 6 L/min (adults). A high-flow nasal cannula (HFNC) is an open system that delivers HF oxygen with optimal temperature and relative humidity. Its main action mechanisms include flushing the nasopharyngeal dead space, delivering flow according to the increased inspiratory demand, delivering a measurable fraction of inspired oxygen (FiO_2), and generating continuous positive airway pressure.[4]

HFNC use has been described in several settings in both newborn infants and children. Observational

and experimental studies have demonstrated a reduction in the admission rate to the PICU[5-9] and MV requirement[10-12] associated with HFNC use in ALRTI patients. Therefore, in addition to a better tolerance and a lower cost compared to non-invasive mechanical ventilation (NIMV), support with HFNC appears increasingly more interesting. However, few PGHWs use it.

In 2017, the Department of Maternal and Child Health of the Ministry of Health of the Autonomous City of Buenos Aires included support with HFNC in the management of patients with ALRTI in the PGHWs of 3 hospitals. The decision was based on the fact that this strategy may improve the course of these patients, which would reduce the proportion of patients requiring admission to the PICU. For its implementation, a specific protocol was designed (see additional material [AM] in the *Annex*]. The objective of this report was to describe the outcomes of such implementation and explore the potential factors related to therapeutic failure.

MATERIALS AND METHODS

Design. Multicenter, prospective, and descriptive study.

Settings. Hospital General de Agudos Carlos Durand (HD) (PGHW and PICU), Hospital General de Niños Pedro de Elizalde (HE) (PGHW 4 and 5, and PICU), and Hospital General de Niños Ricardo Gutiérrez (HG) (PGHW 7 and 8, and PICU).

Duration. Between June 3rd, 2017 and September 9th, 2017 (epidemiological weeks 22-39).

Population. Infants aged 30 days to 18 months, diagnosed with ALRTI as per the diagnosis and management guidelines established by the Ministry of Health of the CABA[2] and hospitalized in the selected PGHWs. The following patients were excluded from use: 1) patients who, upon admission, had uncontrolled or severe disease (hemodynamic instability, inability to protect the airways) and 2) patients with chronic oxygen dependence or cyanotic congenital heart disease.

Work plan. Before the protocol implementation, the health team members of selected PGHWs received theoretical-practical training from experienced health care providers, who helped to design the HFNC use guidelines, included in the protocol by the Ministry of Health mentioned above. The patient selection algorithm was included in these guidelines and a printout was hanged in a visible place inside the participating PGHWs and PICUs.

In accordance with these guidelines, HFNC use was indicated in the case of failure of LF oxygen therapy (up to 3 L/min), established as follows:

1. Inability to achieve oxygen saturation (SaO_2) by pulse oximetry ≥ 94% (target SaO_2).
2. Heart rate (HR) and respiratory rate (RR) above cut-off values after starting LF oxygen therapy and adequate medical treatment or at some point during the course of therapy. Cut-off values were established by age range.[13] Patients ≤ 6 months old: HR ≥ 140/min and RR ≥ 55/min; patients > 6 months old: HR ≥ 140/min and RR ≥ 45/min.
3. Increased breathing work during the course of therapy as per the treating team's criteria. HF oxygen therapy was administered using the Airvo 2® humidifier by Fisher & Paykel Healthcare® with an Optiflow® infant nasal cannula (up to 20 L/min). The initial configuration was a flow of 2 L/kg/min and a FiO_2 of 0.9, then reduced to less than 0.6 in the first hour and after this, by 0.05 intervals based on the target SaO_2, with a constant flow maintained at 2 L/kg/min. If the target SaO_2 was not achieved, the FiO_2 was increased to the previous level. HFNC oxygen therapy was discontinued after maintaining the target SaO_2 with a 0.21 FiO_2 for at least 4 hours.

It was suggested to perform medical treatment in accordance with the referenced guidelines, leaving out the recommendations on feeding for patients on HFNC, which depended on the treating team's judgment.

The following data about all patients with ALRTI were recorded online: date of admission and of hospital discharge, age, weight, sex, reason for admission, presence of complex chronic conditions (CCCs),[14] identified microorganism, characteristics of chest X-ray upon admission, as per the treating team, classified into 4 patterns. The following data were recorded about the patients who used HFNC: criteria for initiation, date and time of initiation of HFNC, HR and RR upon admission and at standard hours, and complications. If required, date and time of admission to the PICU and type of additional ventilatory support were also recorded. Two individuals were designated as responsible coordinators at each site and at least 1 person was asked to record data at each hospitalization unit.

Support success (SS) was defined if the patient required only HFNC oxygen therapy at the PGHW, whereas support failure (SF) was

considered in the following cases: 1) transfer to the PICU or intermediate care unit, 2) NIMV or invasive mechanical ventilation (IMV) requirement.

Ethical considerations: The study was assessed by a research ethics committee and registered before the Central Research Ethics Committee of the Autonomous City of Buenos Aires (MS-GCBA) under number 281/17. No informed consent was obtained because this treatment modality was considered the standard of care in the participating units.[2]

Data analysis. Numerical outcome measures were described as mean or median and standard deviation or interquartile range (IQR), based on the adjustment to normality (verified using the Kolmogorov-Smirnov test). Categorical outcome measures were expressed as count and proportion (%). Proportions were compared using the χ^2 test with Yates' correction or Fisher's test for categorical outcome measures, as applicable, and differences between means or medians were verified using Student's t test or the Wilcoxon rank test (WRT). The comparison among more than 2 groups for categorical outcome measures was done using the Kruskal-Wallis test. Based on certain recent controversies,[15] and for cases that the treating team considered controversial, Bayesian methods were used,[16,17] as well as those proposed for contingency tables by Jamil et al.,[18] assuming a Poisson distribution. Data were analyzed using the R free software for Macintosh, version 3.3.3 (2017-3-6, "Another canoe").

RESULTS

General

During the recording period, 522 patients diagnosed with ALRTI were admitted; 207 (39.7 %) of them required HFNC, and 19 (3.6 %) resulted in SF. The patients hospitalized in these PGHWs accounted for 100 %, 80 %, and 57.3 % of admissions due to this cause at HD, HG, and HE, respectively. The proportion of subjects who were treated with HFNC oxygen therapy varied greatly among the participating PGHWs: 25 % (HD), 40 % (HE-U4), 41 % (HG-U7), 42 % (HE-U5), and 45 % (HG-U8). No significant differences were observed between the patients who had SS with LF oxygen therapy and those who required HFNC in terms of age, weight, sex, reason for admission or presence of CCCs. Although the proportion of patients with congenital heart disease who required HFNC doubled the one that received only LF oxygen therapy (6 % versus 3 %), such difference was not statistically significant. More microorganisms were identified in the patients who required HFNC (57 % versus 40 %); respiratory syncytial virus (RSV) was the most common one. A lower percentage of patients who had a chest X-ray upon admission required HFNC (3 % versus 11 %, $p < 0.01$) (*Table 1*). Some baseline characteristics varied among the 3 hospitals (*Table 2*).

Characteristics of the population who used high-flow nasal cannula

All patients who were indicated to use HFNC met at least 1 HFNC initiation criterion, as established by the guidelines (*Table 3*), and more than 90 % met at least 1 of the first 2.

No statistically significant differences were observed in the time elapsed between admission and HFNC initiation between the SS and groups: 2 hours (0.5-14.1) versus 0.9 hours (0.5-4.3), $p = 0.175$ (WRT). The time elapsed between admission and SF was 20.6 hours (13-84). Support with HFNC lasted 98.3 hours (66-147) in the SS group.

The overall length of stay was 4.8 days (3.3-6.9). The length of stay of patients who required HFNC was 5.9 days (3.9-8.1): 5.9 days (4.9-8.5) in the SS group and 10.4 days (7.6-26.4) in the SF group.

A decrease in the RR was observed in all patients since the initiation of the support with HFNC; however, such reduction was maintained over time in the SS group, whereas it was only seen at the time of initiation in the SF group (*Figure 1*). The intra-group delta RR was statistically significant (t test for repeated measures) in the first 4 assessments for the SS group, whereas only in the first comparison in the SF group (*Table 4*). RR comparisons between both groups (SS versus SF) also showed statistically significant and increasing differences in each control since the first hour (*Table 4*).

Treatment escalation

Only 19 of 207 patients who required HFNC (8.7 %) had SF (admission to the PICU): 2 continued with HFNC and 8 received NIMV (successful in 7 cases). NIMV duration (median, IQR) was 43 hours (33-72) (*Figure 2*). Ten patients required IMV, which accounted for 52.6 % of SF, 4.8 % of HFNC, and 1.9 % of all admitted patients.

The duration of IMV was 10 days (5-13). The length of stay in the PICU depended on the implemented strategies: the patients with IMV

as the only support (n = 3) were hospitalized for 10.5 days (5-16); those who continued with HFNC and required IMV (n = 6), for 13 days (10-16); and the only patient who required both NIMV and IMV, for 15.5 days. No deaths were recorded across the population sample.

Safety

No complications associated with HFNC use were observed in this study. Patients were fed orally or through a nasogastric tube and no associated adverse events were reported.

Table 1. *Baseline characteristics of patients with and without high-flow nasal cannula*

	Without HFNC (n = 315)	**With HFNC (n = 207)**	***p***
Age (months), med. (IQR)	6.0 (3.0-11.0)	6.0 (3.0-10.0)	NS
Male sex, n (%)	194 (62)	123 (59)	NS
Weight (kg), med. (IQR)			
Z-score for weight* (points),	7.0 (5.9-9.0)	7.0 (6.0-8.8)	NS
mean +/- SD	–0.96 ± 1.76	–1.06 ± 1.60	NS
Reason for admission			
Bronchiolitis	202 (64)	131 (63)	NS
Bronchospasm	56 (18)	39 (19)	NS
Pneumonia	51 (16)	34 (16)	NS
Pertussis-like syndrome	6 (2)	3 (1)	NS
Complex chronic conditions			
At least one, n (%)	76 (24)	68 (33)	NS
Number, med. (IQR)	0 (0-0)	0 (0-1)	NS
Respiratory, n (%)	53 (17)	43 (21)	NS
Cardiovascular, n (%)	11 (3)	13 (6)	NS
Neuromuscular, n (%)	3 (1)	2 (1)	NS
Immune, n (%)	7 (2)	2 (1)	NS
Neurological, n (%)	11 (3)	7 (3)	NS
Genetic, n (%)	5 (2)	12 (6)	NS
Metabolic, n (%)	0 (0)	1 (0)	NS
Prematurity, n (%)	10 (3)	9 (4)	NS
Gastrointestinal, n (%)	2 (1)	0 (0)	NS
Other, n (%)	1 (0)	3 (1)	NS
Microorganism rescue			
Identified microorganism, n (%)	127 (40)	119 (57)	< 0.001
Number (n), med. (IQR)	0 (0-1)	1 (0-1)	0.011
Multiple rescue, n (%)	1 (0)	3 (1)	NS
RSV, n (%)	94 (30)	94 (45)	< 0.001
Influenza, n (%)	9 (3)	3 (1)	NS
H. influenzae type B, n (%)	0 (0)	1 (0)	NS
S. pneumoniae, n (%)	0 (0)	1 (0)	NS
Adenovirus, n (%)	3 (1)	4 (2)	NS
Parainfluenza, n (%)	14 (4)	16 (8)	NS
Metapneumovirus, n (%)	8 (3)	2 (1)	NS
B. pertussis, n (%)	1 (0)	0 (0)	NS
M. pneumoniae, n (%)	0 (0)	1 (0)	NS
Chest X-ray			
Pathological, n (%)	281 (89)	200 (97)	0.003
Normal, n (%)	34 (11)	7 (3)	0.004
Hyperinflation of the lungs, n (%)	138 (44)	111 (54)	0.035
Interstitial infiltrate, n (%)	89 (28)	50 (24)	NS
Single infiltrate/area of condensation, n (%)	44 (14)	21 (10)	NS
Multiple infiltrates/areas of condensation, n (%)	6 (2)	11 (5)	NS
Atelectasis, n (%)	4 (1)	7 (3)	NS

* Calculated based on the Sociedad Argentina de Pediatría. National Committee for Growth and Development. Guideline for the Assessment of Physical Growth. SAP: 2013.
HFNC: high-flow nasal cannula; med.: median; IQR: interquartile range; kg: kilograms; SD: standard deviation; RSV: respiratory syncytial virus; NS: not significant.

DISCUSSION

In this sample of patients with ALRTI hospitalized in the pediatric general wards where the HFNC protocol was implemented, such measure was observed to be safe. The sustained improvement of RR after the first hour of support with HFNC is a clear prognostic factor for the success of this method.

The rate of admission to the PICU was 3.6 %, lower than that reported for the same year in all children's hospitals as per the Observatory of Acute Lower Respiratory Tract Diseases, dependent on the Ministry of Health of the CABA (5.1 %). In turn, such rate was also lower than that reported by the same institution for the 2014-2016 three year period (8.5 %); however, there are

TABLE 2. *Baseline characteristics that differed among the three hospitals*

	H. Durand (n = 83, 15.9 %)	**H. Elizalde (n = 214, 40.9 %)**	**H. Gutiérrez (n = 225, 43.1 %)**	***p***
RA: bronchiolitis	52 (63)	166 (78)	115 (51)	< 0.001
RA: bronchospasm	16 (19)	8 (4)	71 (32)	< 0.001
CCC (at least 1), n (%)	19 (23)	35 (16)	90 (40)	< 0.001
Respiratory CCC, n (%)	11 (13)	8 (4)	77 (34)	< 0.001
Genetic CCC, n (%)	1 (1)	5 (2)	11 (5)	0.059
Pathological X-ray, n (%)	51 (61)	209 (98)	221 (98)	< 0.001
X-ray: hyperinflation of the lungs, n (%)	25 (30)	100 (47)	124 (55)	< 0.001

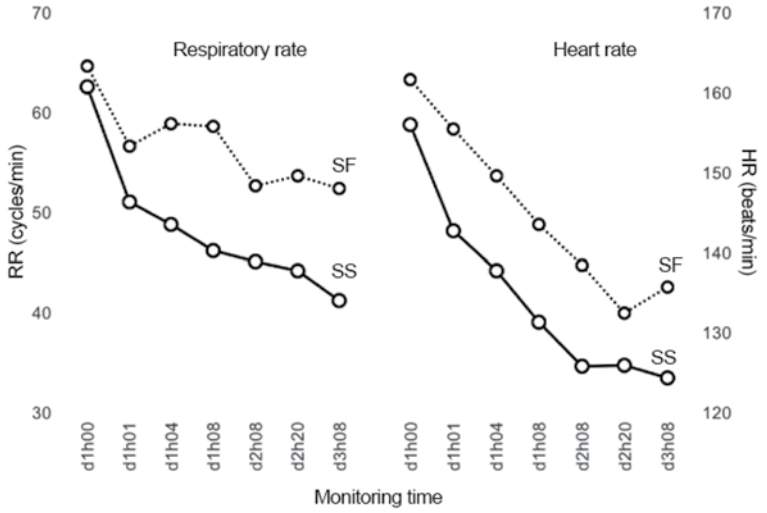
*RA: reason for admission; CCC: complex chronic condition; X-ray: chest X-ray.

TABLE 3. *Physiological outcome measures in patients receiving high-flow nasal cannula oxygen therapy by age range*

Outcome measure	**< = 6 months old (n = 102)**	**> 6 months old (n = 91)**
RR, cycles/min (mean, 95 % CI)	63 (61-65)	63 (60-65)
HR, cycles/min (mean, 95 % CI)	158 (155-162)	154 (150-159)
SaO_2, % (median, IQR)	96 (90-98)	96 (92-98)

RR: respiratory rate; HR: heart rate; CI: confidence interval; SaO_2: arterial oxygen saturation; IQR: interquartile range.

FIGURE 1. *Progression of physiological parameters in the patients with support success and failure*



SS: support success; SF: support failure; RR: respiratory rate; HR: heart rate.
d1h00: day 1 hour 00, and so on.

no data available for the 2014-2016 period at the units participating in this study for a more specific comparison.

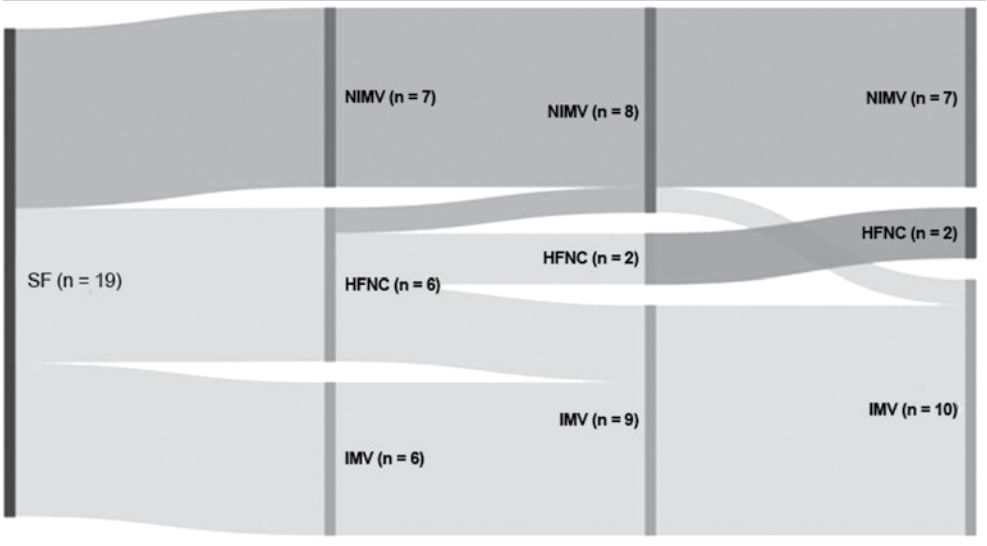
In a retrospective study, Wing et al.,[6] compared 3 cohorts: the first cohort when HFNC was not available (2006); the second one when HFNC was available only at the PICU (2007-2008); and the third one when HFNC was available at the Emergency Department and the Pediatric Ward (2009). They included 848 patients and reported a reduction in the use of IMV from 16 % to 8 %. They also observed an association between an earlier initiation of HFNC and a lower IMV requirement (7.1 % versus 18 %), which was not seen in our analysis. Later, in 2013, Gonzales Martínez et al., reported a decrease in the admission rate to the PICU from 12.6 % to 4.6 %, when HFNC was introduced in the general ward for patients with moderate-to-severe bronchiolitis,[19] similar to what had been reported by Mayfield et al. (31 % versus 13 % of admission to the PICU).[20] In a single-center, randomized study by Kepreotes et al., the comparison of LF oxygen use versus HFNC showed a decrease in SF (32 % versus 14 %), similar to what had been reported by Franklin et al. in a recently published multicenter, randomized trial, which found a reduction from 23 % to 12 %.[8,9]

TABLE 4. *Progression of respiratory rate in the patients with support success and failure*

	Success				Failure				SS versus SF	
Moment	**n**	**RR***	**Intra-SS. group diff**	***p*#**	**n**	**RR***	**Intra-SF group diff.**	***p*#**	**Diff. between**	***p*$**
Pre-support	189	63 (11.0)		-	18	65 (9.1)			–2.1	0.3696
1 hour	187	51 (10.9)	10.8	< 0.001	18	57 (10.4)	7.9	0.002	–5.6	0.0403
4 hours	178	48.7 (12.1)	2.5	0.003	17	59 (12.2)	–1.2	0.639	–10.1	< 0.001
8 hours	179	46.1 (11.7)	2.0	0.023	14	59 (10.7)	–2.0	0.496	–12.5	< 0.001
8:00 AM, day 1	178	45 (10.6)	0.6	-	8	53 (10.5)	0.0	-	–8.1	
8:00 PM, day 1	171	44.1 (10.9)	1.8	-	8	54 (13.2)	–4.7	-		
8:00 AM, day 2	169	41.2 (10.3)	0.5	-	6	52 (13.4)	–3.0	-		

RR: respiratory rate; intra-SS group diff.: intra-support success group difference; intra-SF group diff.: intra-support failure group difference; diff. between: difference between the support success and support failure groups.
* mean and standard deviation.
p#: t test for paired samples.
p$: t test for independent samples.

FIGURE 2. *Transition from one support method to the other in patients with support failure*



SF: support failure; NIMV: non-invasive mechanical ventilation; IMV: invasive mechanical ventilation; HFNC: high-flow nasal cannula.

In our study, we observed that the RR was a predictor of SS, which was consistent with the reports of other studies that found a RR reduction between 1 and 4 hours of treatment, which was significantly associated with SS.[11,19,21-25]

Enteral nutrition was particularly relevant in the course of pediatric patients. To date, only 1 study reported, for 9 patients, the safety of feeding during treatment with HFNC.[24] In our study, the treating teams did not contraindicate enteral feeding due to HFNC use. Although this information was not included in the protocol, informal comments from the investigators showed an homogeneous behavior in this regard.

As reported in the studies mentioned above, no adverse events were observed in association with HFNC.

Differences were found in some of the baseline patient characteristics among the 3 hospitals. Most likely, the differences in the universe of patients usually seen in these hospitals, from which the studied population was obtained, were due to each facility's profile and respective sphere of influence.

The main limitation of this study was that, since it was an observational study without a control group, it was not possible to establish if the reduction in the admission rate to the PICU was random or due to the presence of other factors beyond HFNC use. Therefore, it was decided to continue with prospective observation during 2018 to assess if such reduction was maintained.

CONCLUSION

The implementation of HNFC oxygen therapy under a protocol in this sample of patients diagnosed with ALRTI and hospitalized in the selected pediatric general wards resulted in a safe measure and no complications were recorded in association with its use. The reduction of the RR in the first hour of treatment was the most clear prognostic factor for therapeutic success. The patients with SF were transferred to the PICU or the intermediate care unit, and their course was not different from the usual. ■

Acknowledgments

Hospital Durand: Romina Carosella, Tomas Gilligan, Sabrina Guzmán, Silvia Piccinini, Ana Pota, Viviana Reines, Raúl Ruiz, Sandra Salzberg. **Hospital Elizalde:** Margarita Jara, Héctor Morales. **Hospital Gutiérrez:** Mónica Dastugue, Lucila de Luis, Miranda Fernández, Daniela Font, Camila García Laplaza, María Carolina Groisman, Mónica Koch, Florencia Locatelli, María Victoria López, Normando Mascardi, Guadalupe Picón, Lucía Queizan, Natalia Rey, Sofía Rigou.

REFERENCES

1. Farias JA, Fernández A, Monteverde E, Flores JC, et al. Mechanical ventilation in pediatric intensive care units during the season for acute lower respiratory infection: a multicenter study. *Pediatr Crit Care Med.* 2012; 13(2):158-64.
2. Golubicki A, Gómez Traverso R. Observatorio de Enfermedades Respiratorias Agudas Bajas en Unidades de Internación Pediátricas. Ministerio de Salud de la Ciudad de Buenos Aires; 2015.
3. Comité Nacional de Neumonología, Comité Nacional de Infectología, Comité de Medicina Interna. Recomendaciones para el manejo de las infecciones respiratorias agudas bajas en menores de 2 años. Resumenejecutivo. *Arch Argent Pediatr.* 2015; 113(4):373-4.
4. Dysart K, Miller TL, Wolfson MR, Shaffer TH. Research in high flow therapy: mechanisms of action. *Respir Med*. 2009; 103(10):1400-5.
5. Ten Brink F, Duke T, Evans J. High-Flow Nasal Prong Oxygen Therapy or Nasopharyngeal Continuous Positive Airway Pressure for Children With Moderate-to-Severe Respiratory Distress?* *Pediatr Crit Care Med*. 2013; 14(7):e326-31.
6. Wing R, James C, Maranda LS, Armsby CC. Use of high-flow nasal cannula support in the emergency department reduces the need for intubation in pediatric acute respiratory insufficiency. *Pediatr Emerg Care*. 2012; 28(11):1117-23.
7. Metge P, Grimaldi C, Hassid S, Thomachot L, et al. Comparison of a high-flow humidified nasal cannula to nasal continuous positive airway pressure in children with acute bronchiolitis: experience in a pediatric intensive care unit. *Eur J Pediatr*. 2014; 173(7):953-8.
8. Franklin D, Babl FE, Schlapbach LJ, Oakley E, et al. A Randomized Trial of High-Flow Oxygen Therapy in Infants with Bronchiolitis. *N Engl J Med*. 2018; 378(12):1121-31.
9. Kepreotes E, Whitehead B, Attia J, Oldmeadow C, et al. High-flow warm humidified oxygen versus standard low-flow nasal cannula oxygen for moderate bronchiolitis (HFWHO RCT): an open, phase 4, randomised controlled trial. *Lancet.* 2017; 389(10072):930-9.
10. Schibler A, Pham TM, Dunster KR, Foster K, et al. Reduced intubation rates for infants after introduction of high-flow nasal prong oxygen delivery. *Intensive Care Med*. 2011; 37(5):847-52.
11. McKiernan C, Chua LC, Visintainer PF, Allen H. High flow nasal cannulae therapy in infants with bronchiolitis. *J Pediatr*. 2010; 156(4):634-8.
12. Kawaguchi A, Yasui Y, deCaen A, Garros D. The Clinical Impact of Heated Humidified High-Flow Nasal Cannula on Pediatric Respiratory Distress. *Pediatr Crit Care Med.* 2017; 18(2):112-9.
13. Tal A, Bavilski C, Yohai D, Bearman JE, et al. Dexamethasone and salbutamol in the treatment of acute wheezing in infants. *Pediatrics*. 1983;71(1):13-8.
14. Feudtner C, Feinstein JA, Zhong W, Hall M, et al. Pediatric complex chronic conditions classification system version 2: updated for ICD-10 and complex medical technology dependence and transplantation. *BMC Pediatr.* 2014; 14:199.
15. Wasserstein RL, Lazar NA. The ASA's Statement on p-Values: Context, Process, and Purpose. *Am Stat.* 2016; 70(2):129-33.
16. Kruschke JK. What to believe: Bayesian methods for data analysis. *Trends Cogn Sci.* 2010; 14(7):293-300.

17. Stanton JM. Reasoning with Data: an Introduction to Traditional and Bayesian Statistics Using R. New York: Guilford Press; 2017.
18. Jamil T, Ly A, Morey RD, Love J, et al. Default "Gunel and Dickey" Bayes factors for contingency tables. *Behav Res Methods*. 2017; 49(2):638-52.
19. González Martínez F, González Sánchez MI, Rodríguez Fernández R. Impacto clínico de la implantación de la ventilación por alto flujo de oxígeno en el tratamiento de la bronquiolitis en una planta de hospitalización pediátrica. *An Pediatr.* 2013; 78(4):210-5.
20. Mayfield S, Bogossian F, O'Malley L, Schibler A. High-flow nasal cannula oxygen therapy for infants with bronchiolitis: Pilot study. *J Paediatr Child Health.* 2014; 50(5):373-8.
21. Kallappa C, Hufton M, Millen G, Ninan TK. Use of high flow nasal cannula oxygen (HFNCO) in infants with bronchiolitis on a paediatric ward: a 3-year experience. *Arch Dis Child.* 2014; 99(8):790-1.
22. Bressan S, Balzani M, Krauss B, Pettenazzo A, et al. High-flow nasal cannula oxygen for bronchiolitis in a pediatric ward: a pilot study. *Eur J Pediatr*. 2013; 172(12):1649-56.
23. Hough JL, Pham TMT, Schibler A. Physiologic effect of high-flow nasal cannula in infants with bronchiolitis. *Pediatr Crit Care Med*. 2014; 15(5):e214-9.
24. Milani GP, Plebani AM, Arturi E, Brusa D, et al. Using a high-flow nasal cannula provided superior results to low-flow oxygen delivery in moderate to severe bronchiolitis. *Acta Paediatr*. 2016; 105(8):e368-72.
25. Kelly GS, Simon HK, Sturm JJ. High-flow nasal cannula use in children with respiratory distress in the emergency department: predicting the need for subsequent intubation. *Pediatr Emerg Care*. 2013; 29(8):888-92.

ANNEX
USE OF HIGH-FLOW NASAL CANNULA.
Experience in the Autonomous City of Buenos Aires, 2017
Study group of acute respiratory disease in pediatrics

ADDITIONAL MATERIAL

Work plan. The members of the health care team of the participating general hospitalization wards received theoretical-practical training from health care providers who were experienced on HFNC use; training had been designed by the individuals responsible for the protocol implementation. Based on available evidence, the HFNC system was used if LF oxygen therapy failed according to the criteria established in the original document.

Hospitalized patients with a diagnosis of ALRTI received treatment based on the management guidelines for patients with ALRTI developed by the Ministry of Health of the CABA. The selection algorithm for oxygen therapy support (*Annex 1*) was included in these guidelines and a printout was hanged in a visible place inside the participating general hospitalization wards and PICUs. Patient assessment and the decision to initiate HFNC oxygen therapy or to escalate treatment were at the treating team's criteria.

Conventional oxygen therapy was administered by nasal cannula or mask with an oxygen flow below 4 L/min, and the target SaO_2 (≥ 94%) was maintained by pulse oxygen saturation. LF oxygen therapy weaning was performed in every patient who achieved the target SaO_2 in ambient air.

HF oxygen therapy was administered using the Airvo 2® humidifier by Fisher & Paykel Healthcare® with an Optiflow® infant cannula (up to 20 L/min) or an Optiflow® pediatric cannula (up to 25 L/min). The Airvo 2® is a humidifier system with integrated flow generator that allows delivering HF oxygen at an optimal temperature and relative humidity with a previously set flow and FiO_2. The integrated flow generator allows delivering a flow between 2 and 60 L/min. Oxygen was obtained from the standard wall oxygen supply (not compressed), and an integrated ultrasonic oxygen analyzer warranted the desired FiO_2 delivery. A tube with a heater cable and temperature sensor to measure the delivered gas was connected to the flow generator and the selected cannula. The cannula was selected based on the patient's weight, trying not to obstruct more than 50 % of the nostrils. Flow was initially set at 2 L/kg/min. FiO_2 was initially set at 0.9 and rapidly lowered to less than 0.6 once the patient was stable, with a target SaO_2 of 94 % in a period of not more than 3 hours. FiO_2 was reduced by 0.05-point intervals, SaO_2 was adjusted to 94 % by pulse oxygen saturation, and the flow was kept consistently at 2 L/kg/min. If SaO_2 fell below 94 % with the reduction of FiO_2, the latter was increased back to the previous level. HFNC weaning was performed in every patient who was able to remain at least 4 hours with a FiO_2 of 0.21.

The protocol did not contain any specification in relation to patient feeding, which was left at the treating team's criteria.

A responsible investigator was designated at each hospitalization unit, who was in charge of recording all the data to be included in the protocol forms.

SS was defined if the patient required only HFNC oxygen therapy, whereas SF was considered if the patient required an additional treatment: 1) transfer to the PICU or intermediate care unit, 2) change of ventilatory support to NIMV or IMV.

Data collection: the data collection forms were specially designed to this end by the study coordinating team (*Annex 2*). The data recorded in the paper forms were then introduced in an online form designed using JotForm (www.jotform.com) by the same coordinating team. Access to the online forms was restricted using individual users and passwords, which were protected under the responsibility of each principal investigator. Once introduced, these data were available for their review and analysis by the study coordinators, who monitored them in real time. In these forms, each individual patient was identified using a unique code assigned by each site. The link between the patient code and personal identifying data was safeguarded at each participating hospital, who committed to prevent its disclosure by virtue of the terms of Act no. 25326 for the Protection of Personal Information.

¿Sirven los hallazgos prequirúrgicos para interpretar las lesiones ováricas neoplásicas y no neoplásicas e influir en las decisiones quirúrgicas en niñas y adolescentes?

Can preoperative findings help to interpret neoplastic and non-neoplastic lesions of ovary and affect surgical decisions in children and adolescents?

Prof. Asist. İdil R. User[a], Prof. Asoc. Süleyman C. Karakuş[a], Prof. Bülent H. Özokutan[a], Dr. Vedat Akçaer[a], Dr. Bayram Burulday[a] y Prof. Haluk Ceylan[a]

RESUMEN

Antecedentes. Las masas ováricas son frecuentes en la población pediátrica. Suele realizarse cirugía conservadora de los ovarios porque la mayoría son quistes benignos o funcionales.

Objetivo. Investigar qué hallazgos prequirúrgicos sirven para diferenciar la patología de las lesiones ováricas, influir en las decisiones quirúrgicas y predecir la posibilidad de conservar los ovarios.

Método. Se incluyeron pacientes operadas con diagnóstico de masa ovárica. Revisión retrospectiva de edad, síntomas, examen físico, marcadores tumorales, características radiológicas y resultados anatomopatológicos.

Resultados. Durante el estudio, se operaron 98 pacientes y se incluyeron 86. Media de edad: 9,7 ± 5,62 años. Las patologías no neoplásicas representaron el 68,6 %, las neoplásicas, el 31,4 %, la tasa de malignidad, el 4,6 %. Las neoplasias incluyeron componente sólido, ausencia de torsión ovárica y diámetro >9 cm ($p < 0,001$;$p < 0,001$; $p = 0,001$).Se halló torsión anexial en el 34,9 %. El diámetro medio no difirió significativamente entre los grupos con o sin torsión; la incidencia de torsión fue mayor en las masas <6 cm ($p = 0,019$). Se realizó cirugía conservadora de los ovarios en 48 pacientes (55,8%) y ooforectomía, en 38 (44,2 %). El tratamiento dependió de la naturaleza ($p < 0,001$) y del tamaño ($p < 0,001$) de la lesión pero no de la edad y la torsión.

Conclusión. Una masa puramente quística <9 cm, con torsión y marcadores negativos indica masa no neoplásica. La presencia de un componente sólido y la ausencia de torsión están asociadas con riesgo de cáncer.

Palabras clave: *niña, ovario, cirugía, tratamientos conservadores de órganos.*

http://dx.doi.org/10.5546/aap.2019.294
Texto completo en inglés:
http://dx.doi.org/10.5546/aap.2019.eng.294

Cómo citar: User IR, Karakuş SC, Özokutan BH, Akçaer V, et al. ¿Sirven los hallazgos prequirúrgicos para interpretar las lesiones ováricas neoplásicas y no neoplásicas e influir en las decisiones quirúrgicas en niñas y adolescentes? *Arch Argent Pediatr* 2019; 117(5):294-300.

a. Facultad de Medicina de Gaziantep Üniversitesi, Departamento de Cirugía Pediátrica, Gaziantep, Turquía.

Correspondencia:
Dr. Süleyman C. Karakuş:
sckarakus@yahoo.com

Financiamiento:
Ninguno.

Conflicto de intereses:
Ninguno que declarar.

Recibido: 23-1-2019
Aceptado: 1-5-2019

INTRODUCCIÓN

Las masas ováricas son frecuentes en la población infantojuvenil y son las neoplasias ginecológicas más comunes en la niñez. Las neoplasias ováricas (benignas y malignas) representan aproximadamente el 1% de todos los tumores en niñas y adolescentes.[1] Dada la prolongada esperanza de vida de las niñas, es importante conservar la función de los ovarios y la fertilidad en este grupo etario. Esto lleva a una tendencia a realizar cirugías conservadoras de los ovarios en las pacientes pediátricas con lesiones quísticas y sólidas.[2,3] No obstante, una fuerte presunción de tumor maligno, la destrucción del tejido ovárico por parte de la masa y la necrosis causada por la torsión podrían requerir una ooforectomía.[2,3]

El objetivo de este estudio fue investigar qué hallazgos prequirúrgicos sirven para diferenciar la patología de las lesiones ováricas, influir en las decisiones quirúrgicas y predecir la posibilidad de conservar los ovarios.

POBLACIÓN Y MÉTODOS

En nuestro estudio, se incluyeron pacientes operadas con diagnóstico de masa ovárica en la Clínica de Cirugía Pediátrica entre 2000 y 2015. Las indicaciones para el tratamiento quirúrgico incluyeron síntomas atribuidos a la masa, sospecha de tumor maligno, falta de respuesta al manejo conservador y presencia de abdomen

agudo. Se revisaron los registros de todas las pacientes de manera retrospectiva para determinar la edad, los síntomas, los hallazgos del examen físico, los marcadores tumorales, las características radiológicas, las notas quirúrgicas y los resultados de los estudios anatomopatológicos. El estudio fue aprobado por el Comité Local de Ética para Investigaciones Clínicas.

Los análisis estadísticos se realizaron con el programa SPSS, versión 15.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, EE. UU.); un valor de $p < 0,05$ se consideró estadísticamente significativo. Se utilizó la prueba de Shapiro-Wilk para evaluar si los datos tenían una distribución normal. Los datos numéricos se compararon con la prueba de la U de Mann-Whitney. La prueba de χ^2 se utilizó para estudiar la relación entre las variables categóricas. Se usó la curva ROC para calcular el punto de corte.

RESULTADOS

a) Datos descriptivos

En este período, se trató a 98 niñas de entre 0 y 16 años de edad, pero se incluyó en el estudio a 86 de ellas; se excluyeron 12 pacientes debido a la pérdida de las historias clínicas y a información inadecuada. Se observaron 88 masas ováricas en 86 niñas. Dos pacientes tenían masas bilaterales: una recién nacida con quistes foliculares masivos bilaterales y una adolescente con quistes serosos simples. La edad de las pacientes varió entre 0 y 16 años, y la media de edad fue de 9,7 ± 5,62 años. Las lactantes menores de 1 año representaron el 17,4 % de los casos. Los síntomas que motivaron la consulta incluyeron dolor abdominal crónico (n = 32; 37,2 %) y menstruación irregular o dismenorrea (n = 16; 18,6 %). Seis pacientes asistieron a la clínica pediátrica con síntomas de pubertad precoz; en ellas, las masas ováricas se revelaron en los estudios complementarios. En 12 pacientes, el diagnóstico se realizó durante el control prenatal. Se detectó abdomen agudo en 23 niñas (26,7 %).

Se analizaron los marcadores tumorales en 25 pacientes durante el período prequirúrgico. La AFP estaba elevada en tres pacientes con los siguientes diagnósticos: teratoma quístico maduro, disgerminoma y teratoma inmaduro. La concentración de CA 19-9 era alta en cuatro pacientes: dos casos de teratoma quístico maduro, uno de quiste dermoide y uno de teratoma inmaduro. La concentración de CA-125 era alta en los casos de teratoma quístico maduro, quiste dermoide, teratoma inmaduro y endometriosis (una paciente con cada diagnóstico). Ninguna de las pacientes tenía una concentración elevada de β-hCG. Todas las pacientes con marcadores tumorales elevados tenían patologías neoplásicas, excepto la niña con endometriosis y CA-125 alto. Las pacientes con pubertad precoz tenían quiste folicular (n = 3), cistoadenoma seroso (n = 2) y tumor de células de la granulosa juvenil (n = 1). En ellas, se detectó una concentración alta de estrógeno.

El lado derecho se vio afectado en 48 pacientes (55,8 %), el lado izquierdo, en 36 (41,9 %), y ambos lados, en 2 (2,3 %). La media del diámetro mayor de la masa, medido por ecografía, fue de 8,25 ± 4,59 cm (intervalo: 3-24 cm). Mediante ecografía se observaron masa quística en 57 pacientes (66,3 %), componente sólido en 5 (5,8 %) y componentes quísticos y sólidos en 24 (27,9 %). El tratamiento quirúrgico fue laparoscopía en 16 pacientes (18,6 %), con cirugía conservadora de los ovarios en 15, y laparotomía en 70 pacientes (81,3 %), con cirugía conservadora de los ovarios en 33.

Se halló torsión anexial en 30 casos (34,9 %). El diámetro medio de los ovarios con torsión era de 7,08 ± 3,73 cm y de aquellos sin torsión, de 8,8 ± 4,9 cm. Esta diferencia no fue estadísticamente significativa ($p = 0,069$). Sin embargo, la incidencia de torsión fue menor en las masas >6 cm en comparación con otras más pequeñas. El porcentaje de torsión fue del 25,5 % y del 51,6 % en cada grupo, respectivamente, y la diferencia fue estadísticamente significativa ($p = 0,019$). La lesión fue puramente quística en el 80 % de las pacientes y con componentes quísticos y sólidos en el 20 %. No se detectó torsión en ninguna de las lesiones puramente sólidas.

En la *Tabla 1*, se presentan los diagnósticos histopatológicos de las patologías no neoplásicas y neoplásicas.

b) Parámetros de predicción de la patología: edad, tamaño, características ecográficas, torsión anexial *(Tabla 2)*

Se dividió a las pacientes en dos grupos según la patología: neoplásica y no neoplásica. No se observaron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la edad con respecto al grupo patológico ($p = 0,470$). No obstante, todas las lactantes menores de 1 año, excepto una con cistoadenoma seroso, tenían patologías no neoplásicas, concretamente, degeneración quística debido a torsión intrauterina, quiste folicular o quiste simple. La diferencia en cuanto a la media del diámetro mayor fue estadísticamente

significativa ($p = 0,001$). El análisis de la curva ROC demuestra que el tamaño de la lesión es bastante característico para predecir el resultado del estudio anatomopatológico. El punto de corte establecido en 9 cm representa una sensibilidad del 59,26 % (intervalo de confianza [IC] del 95 %: 38,8-77,6) y una especificidad del 81,36 % (IC del 95 %: 69,1-90,3;$p = 0,001$). La naturaleza quística o sólida de la lesión guarda una relación estadísticamente significativa con el grupo patológico ($p < 0,001$). Solo dos pacientes con neoplasias benignas tenían torsión ovárica: una con quiste dermoide y otra con cistoadenoma seroso papilar. La presencia de torsión fue mayor en el grupo de patología no neoplásica ($p < 0,001$).

c) Tasas de conservación de los ovarios con respecto a la edad, el tamaño, las características ecográficas y la torsión anexial *(Tabla 3)*

Las diferencias entre los grupos con respecto a la edad y la presencia de torsión ovárica no fueron estadísticamente significativas ($p = 0,107$ y $p = 0,258$, respectivamente). Al comparar los diámetros medios de las masas, la diferencia fue estadísticamente significativa ($p < 0,001$). También se observó que el tipo de tratamiento quirúrgico estaba relacionado con la naturaleza de la masa ($p < 0,001$).

Los estudios anatomopatológicos revelaron necrosis en seis de las 16 muestras con torsión obtenidas en el grupo en que se realizó una

Tabla 1. *Diagnóstico patológico*

No neoplásico (n = 59; 68,6 %)	**Neoplásico** (n = 27; 31,4 %)
Quiste folicular (n = 21; 24,4 %)	Quiste dermoide (n = 7; 8,1 %)
Quiste simple (n = 17; 19,7 %)	Teratoma quístico maduro (n = 6; 7 %)
Quiste de cuerpo lúteo (n = 12; 13,9 %)	Disgerminoma (n = 2; 2,3 %)
Quiste seroso (n = 5; 5,8 %)	Teratoma inmaduro (n = 2; 2,3 %)
Quiste hemorrágico (n = 2; 2,3 %)	Cistoadenomamucinoso (n = 3; 3,4 %)
Endometriosis (n = 1; 1,1 %)	Tumor mucinoso de escasa malignidad (n = 3; 3,4 %)
Edema masivo de ovario (n = 1; 1,1 %)	Cistoadenoma seroso papilar (n = 3; 3,4 %)
	Tumor de células de la granulosa juvenil (n = 1; 1,1 %)

Tabla 2. *Características clínicas según la patología*

	No neoplásica N: 59	**Neoplásica N: 27**	**Valor *p***
Media de edad (años)	9,4 ± 6,2	10,4 ± 3,8	0,470
Media del diámetro mayor (cm)	6,8 ± 2,8	11,2 ± 5,9	0,001
Naturaleza			
Quística	51 (89,5 %)	6 (10,5 %)	
Sólida	1 (20 %)	4 (80 %)	<0,001
Quística y sólida	7 (29,2 %)	17 (70,8 %)	
Torsión ovárica			
Presente	28 (93,3 %)	2 (6,7 %)	<0,001
Ausente	31 (55,4 %)	25 (44,6 %)	

Tabla 3. *Características clínicas según el tratamiento quirúrgico*

	Ooforectomía N: 38	**Cirugía conservadora de los ovarios N: 48**	**Valor *p***
Media de edad (años)	8,6 ± 6,04	10,6 ± 5,1	0,107
Media del diámetro mayor (cm)	10,2 ± 5,3	6,8 ± 3,1	<0,001
Naturaleza			
Quística	16 (28,1 %)	41 (71,9 %)	
Sólida	4 (80 %)	1 (20 %)	<0,001
Quística y sólida	18 (75 %)	6 (25 %)	
Torsión ovárica			
Presente	16 (53,3 %)	14 (46,7 %)	0,258
Ausente		22 (39,3 %)	34 (60,7 %)

ooforectomía. En los últimos años, nuestra política institucional evolucionó hacia la conservación de los ovarios en las pacientes con torsión.

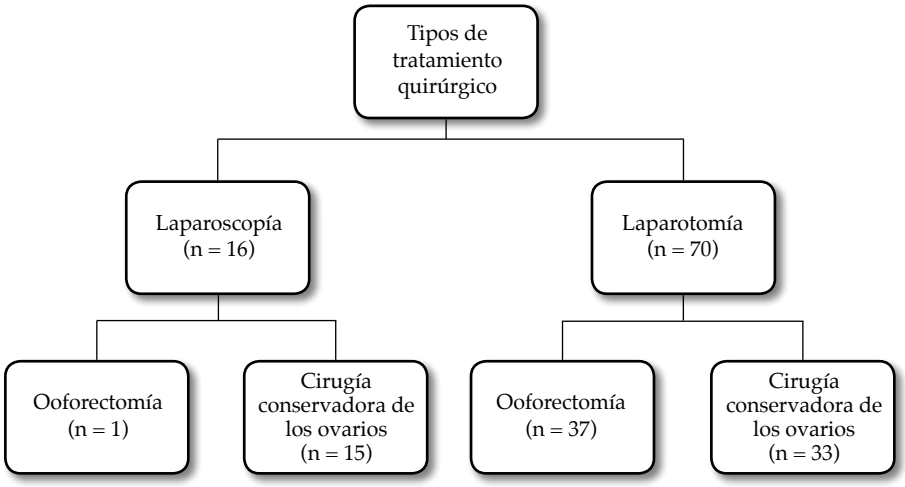
DISCUSIÓN

Los quistes ováricos son frecuentes en todos los grupos etarios de la población pediátrica debido a diferentes disfunciones hormonales. Las hormonas maternas y placentarias en la infancia, la liberación de gonadotropina por parte de la hipófisis que está en desarrollo en los prepúberes y la ovulación disfuncional en la adolescencia son los mecanismos causantes de los quistes ováricos.[1] El desafío del tratamiento de las niñas con quistes ováricos es detectar un pequeño porcentaje de lesiones neoplásicas entre todas las otras, que son prácticamente fisiológicas.[2] Si bien la presentación clínica, los resultados de laboratorio y los hallazgos radiológicos sirven para el diagnóstico diferencial, no es posible establecer un diagnóstico preciso antes de obtener los resultados del estudio anatomopatológico. Tomar una decisión entre un tratamiento conservador o quirúrgico, un abordaje abierto o mínimamente invasivo y la conservación de los ovarios o la ooforectomía es una cuestión que los médicos que tratan estas afecciones deben encarar. La mayor ventaja es la ocurrencia más frecuente de masas ováricas benignas en comparación con las malignas en la edad pediátrica, lo que permite un abordaje más conservador para preservar los ovarios.

En nuestro estudio, la media de edad de las pacientes fue de 9,7 años, con un rango de 0 a 16 años. Esta media de edad fue menor que la observada en otros estudios de cohorte más grandes.[3-5] Esto podría atribuirse a la gran proporción de lactantes menores de 1 año en nuestro estudio. El uso extendido de ecografías y controles prenatales permite realizar un diagnóstico temprano, a una edad en la que aún no se presentan síntomas. Además, este estudio se realizó solo con cirujanos pediátricos que trataban a los pacientes más jóvenes.

Los marcadores tumorales pueden estar elevados en los casos de tumores ováricos epiteliales y de la célula germinativa malignos, por lo que pueden usarse como parámetro en el seguimiento de estas pacientes.[6] Hubo cuatro pacientes entre 25 con marcadores tumorales elevados. No es posible sacar una conclusión estadística a partir de estos datos debido a la pequeña cantidad; sin embargo, en estudios previos, se observó que los marcadores estaban elevados en un grupo menor, incluso entre las patologías malignas. No obstante, igualmente se recomienda realizar el análisis de estos marcadores porque, si los resultados son positivos, pueden usarse durante el seguimiento después de la cirugía.[7] Una concentración alta de hormonas y la pubertad precoz pueden observarse en los tumores del estroma de los cordones sexuales y en los quistes ováricos autónomos.[1,8] En nuestro estudio, se diagnosticó

FIGURA 1. *Tipos de tratamiento quirúrgico*



a seis pacientes con pruebas realizadas debido al desarrollo puberal temprano; todas tenían patologías benignas. Es posible concluir que, en el caso de los síntomas clínicos de los tumores hormonalmente activos, podría justificarse la cirugía conservadora de los ovarios. La resonancia magnética (RM) es excelente para determinar las patologías ováricas en cuanto al tamaño, el origen de la masa, la presencia de componentes sólidos y quísticos y la relación con los órganos adyacentes.[9] Sin embargo, una gran desventaja es la necesidad de sedación en la población pediátrica, los altos costos y la falta de disponibilidad de equipos para casos de emergencia en nuestro hospital. En esta institución, la primera modalidad utilizada para la obtención de imágenes es la ecografía, y se sumaron los estudios de cortestransversales para ciertos casos.

Los quistes ováricos causados por ovulación disfuncional o irregularidades hormonales son frecuentes durante la evaluación de niñas y adolescentes, pero no es posible ignorar la posibilidad de un tumor maligno. Papic y col., revisaron a 150 pacientes pediátricas con masa ovárica y evaluaron los factores de predicción de cáncer. Hallaron que una masa ovárica <10 cm, sin componente sólido ni marcadores positivos tiene una probabilidad de tumor maligno del 0,25 %.[5] En nuestro estudio, investigamos la relación de la edad, el tamaño, las características ecográficas y la torsión anexial con la patología. La media de la edad de las pacientes fue similar en los grupos de lesión neoplásica y no neoplásica y no se observaron diferencias estadísticas en nuestro estudio. Se preveía que la media de edad sería mayor en las pacientes con lesiones neoplásicas dado que la mayoría de las pacientes tenían más de 6 años y estaban en el período perimenárquico. Sin embargo, el grupo con patología no neoplásica tenía una distribución etaria bimodal, que incluye a lactantes y adolescentes con respecto a la mayor actividad hormonal. Por este motivo, la media matemática de este grupo de pacientes fue de 9,5 años. El diámetro medio de las lesiones fue significativamente mayor en el grupo con patología neoplásica. Se definió un punto de corte significativo de >9 cm para definir las patologías neoplásicas. Las lesiones quísticas fueron con mayor frecuencia no neoplásicas, y las masas con componentes sólidos tenían más propensión a ser neoplásicas. La mayoría de las pacientes con torsión tenían patologías no neoplásicas, y ninguna era maligna. A la vista de estos hallazgos, se podría inferir que una masa puramente quística con un diámetro <9 cm con torsión sea más probablemente no neoplásica. Un estudio retrospectivo realizado en 502 pacientes respalda nuestras observaciones e informa que la presencia de un componente sólido, un diámetro >9 cm y la ausencia de torsión están asociados con un aumento del riesgo de cáncer.[7] Nuestros resultados coincidieron con esos hallazgos, pero los casos benignos y malignos estaban agrupados como patologías neoplásicas y se las comparó con las patologías no neoplásicas en nuestro estudio.

La torsión ovárica tiene una distribución etaria bimodal; una en la infancia y la otra en el período perimenárquico. En las teorías etiológicas, esto se atribuye a la estimulación hormonal, y la torsión ovárica es sumamente rara en los casos malignos durante la niñez. Sin embargo, pueden verse tumores benignos, como el teratoma maduro o el quiste dermoide, junto con este fenómeno. En nuestra serie, la torsión ovárica estuvo asociada con lesiones no neoplásicas en el 93,3 % de los casos. La torsión fue más frecuente entre las masas <6 cm y de naturaleza quística. Estas observaciones pueden explicarse por la pelvis poco profunda de las niñas, que no permite la movilización de las masas grandes, y la mayor fuerza gravitacional del componente sólido visto en los casos de lesiones neoplásicas. Las adherencias en los casos malignos también podrían contribuir a la falta de movimiento de los anejos.[10,11]La bibliografía actual no respalda ni desalienta la práctica rutinaria de una ovariopexia en la población pediátrica. No existe evidencia suficiente sobre los beneficios de una ovariopexia y tenemos en consideración que los órganos anexiales de las niñas y adolescentes, que se encuentran en una fase de rápido crecimiento de la vida, podrían verse afectados negativamente por las suturas de una ovariopexia.[12] Por estos motivos, se justifica una ovariopexia solo en las pacientes con torsión ovárica recurrente y en caso de un solo ovario.

La laparoscopía es una forma segura y eficaz de abordar las masas ováricas. Además de los beneficios ya conocidos de la laparoscopía, como una incisión pequeña, una recuperación rápida y riesgo mínimo de adherencias, permite una excelente visualización y manipulación en las niñas con pelvis pequeña, con una cirugía conservadora de los ovarios y pérdida mínima de sangre.[1] En un estudio que documentó a 158 pacientes sometidas a cirugía laparoscópica por un trastorno ginecológico, fue necesario cambiar a una laparotomía en solo dos casos debido a

adherencias y masa gigante que no permitía la inserción de los trócares. Varios procedimientos, como la quistectomía, el drenaje del quiste, la detorsión, la ovariopexia y la ooforectomía, se realizaron con pocas complicaciones, que fueron menores.[13] Desde 2012, realizamos 16 cirugías laparoscópicas y casi todas fueron cirugías conservadoras de los ovarios. El motivo del alto porcentaje de laparotomías fue el poco tiempo transcurrido desde la introducción de la laparoscopía en nuestra institución en el período total del estudio. Este estudio cubre a las pacientes tratadas durante 15 años, pero fue posible utilizar la laparoscopía recién en los últimos 3 años de este período. La laparoscopía y la cirugía conservadora de los ovarios deben utilizarse siempre que sea posible en las patologías pélvicas porque existe un gran riesgo de recurrencia, incluso con las lesiones benignas, y las adherencias pélvicas podrían causar efectos desfavorables en la fertilidad futura.[1,4,6]Taskinen y col. describieron una serie de pacientes con teratoma maduro y el 23 % tenía tumores ováricos contralaterales metacrónicos. Realizaron una ooforectomía en los tumores primarios en todas las pacientes y cirugía conservadora de los ovarios en los casos de recurrencia.[14] Se examinó a las pacientes operadas mediante la técnica de extirpación para detectar la presencia de tejido ovárico en las paredes del quiste y no se observó ningún tejido en el 86,7 % y solo en cuatro pacientes con diagnóstico de endometriosis se halló tejido ovárico de 1 mm de espesor.[15] Todas estas experiencias y hechos nos llevaron a considerar un abordaje más conservador para preservar los ovarios y mínimamente invasivo.

La aspiración de los quistes ováricos es una de las opciones de tratamiento de los quistes detectados durante el control prenatal o la lactancia. La lógica de esta técnica es que casi todos los casos en este grupo etario son benignos y tienden a resolverse espontáneamente. Sin embargo, existe el riesgo de torsión y pérdida de tejido ovárico durante el período de conducta expectante.[16] La aspiración simple de los quistes puede realizarse con guía ecográfica o con asistencia laparoscópica. No obstante, es necesario conocer con seguridad el origen del quiste porque las lesiones quísticas de la estructura intestinal, renal o retroperitoneal pueden confundirse con quistes ováricos. También existe el riesgo de recurrencia con la técnica de aspiración simple.[17] En este hospital, preferimos la quistectomía asistida por laparoscopía y la conservación de los ovarios en lugar de la aspiración por los riesgos antes mencionados. Nuestro abordaje de los quistes ováricos simples prenatales es la conducta expectante. Pero en los casos de quistes de diámetros muy grandes, con componentes sólidos, con síntomas como obstrucción intestinal y sospecha de origen quístico en un lugar diferente a los ovarios, recurrimos a opciones quirúrgicas. En una revisión sistemática reciente que estudió el pronóstico de los quistes ováricos fetales, se halló que los quistes grandes y complejos representan, en su mayoría, torsión ovárica intrauterina, y se prefiere el tratamiento quirúrgico temprano durante el seguimiento de estas pacientes.[18] Todas las pacientes de nuestro grupo prenatal tenían masas quísticas >5 cm, y cinco de ellas, torsión intrauterina y pérdida ovárica.

CONCLUSIONES

En este estudio retrospectivo, demostramos que el tamaño y la naturaleza de las masas ováricas y la presencia de torsión podrían predecir el tipo de patología en el período prequirúrgico. El hallazgo de una masa puramente quística <9 cm, con torsión y marcadores negativos, es indicativa de una masa no neoplásica, mientras que la presencia de un componente sólido y la ausencia de torsión están asociadas con un mayor riesgo de cáncer. Siempre que sea posible, se debe optar por la cirugía conservadora de los ovarios, teniendo en cuenta la fertilidad futura y la menor incidencia de cáncer en este grupo etario. Esta información podría sumar para tomar una decisión quirúrgica en favor de la ooforectomía o de la cirugía conservadora de los ovarios. Se requieren estudios prospectivos futuros para establecer claramente un algoritmo basado en la evidencia para el tratamiento de las masas ováricas. ■

REFERENCIAS

1. Brandt ML, Helmrath MA. Ovarian cysts in infants and children. *Semin Pediatr Surg*. 2005; 14(2):78-85.
2. Brookfield KF, Cheung MC, Koniaris LG, Sola JE, Fischer AC. A population-based analysis of 1037 malignant ovarian tumors in the pediatric population. *J Surg Res*. 2009; 156(1):45-9.
3. Zhang M, Jiang W, Li G, Xu C. Ovarian masses in children and adolescents –an analysis of 521 clinical cases. *J Pediatr Adolesc Gynecol*. 2014; 27(3):e73-7.
4. Kanizsai B, Örley J, Szigetvari I, Doszpod J. Ovarian cysts in children and adolescents: their occurrence, behavior and management. *J Pediatr Adolesc Gynecol*. 1998; 11(2):85-8.
5. Papic JC, Finnell SM, Slaven JE, Billmire DF, et al. Predictors of ovarian malignancy in children: overcoming clinical barriers of ovarian preservation. *J Pediatr Surg*. 2014; 49(1):144-8.

6. Amies Oelschlager AM, Gow KW, Morse CB, Lara-Torre E. Management of large ovarian neoplasms in pediatric and adolescent females. *J Pediatr Adolesc Gynecol.* 2016; 29(2):88-94.
7. Madenci AL, Levine BS, Laufer MR, Boyd TK, et al. Preoperative risk stratification of children with ovarian tumors. *J Pediatr Surg.* 2016; 51(9):1507-12.
8. Papanikolaou A, Michala L. Autonomous ovarian cysts in prepubertal girls. How aggressive should we be? A review of the literature. *J Pediatr Adolesc Gynecol.* 2015; 28(5):292-6.
9. Marro A, Allen LM, Kives SL, Moineddin R, Chavhan GB. Simulated impact of pelvic MRI in treatment planning for pediatric adnexal masses. *Pediatr Radiol.* 2016; 46(9):1249-57.
10. Cass DL. Ovarian torsion. *Semin Pediatr Surg.* 2005; 14(2):86-92.
11. Ngo AV, Otjen JP, Parisi MT, Ferguson MR, et al. Pediatric ovarian torsion: a pictorial review. *Pediatr Radiol*. 2015; 45(12):1845-55.
12. Dasgupta R, Renaud E, Goldin AB, Baird R, et al. Ovarian torsion in pediatric and adolescent patients: A systematic review. *J Pediatr Surg*. 2018; 53(7):1387-91.
13. Rieger MM, Santos XM, Sangi-Haghpeykar H, Bercaw JL, Dietrich JE. Laparoscopic outcomes for pelvic pathology in children and adolescents among patients presenting to the pediatric and adolescent gynecology service. *J Pediatr Adolesc Gynecol*. 2015; 28(3):157-62.
14. Taskinen S, Urtane A, Fagerholm R, Lohi J, Taskinen M. Metachronous benign ovarian tumors are not uncommon in children. *J Pediatr Surg*. 2014; 49(4):543-5.
15. Palmara V, Sturlese E, Romeo C, Arena F, et al. Morphologic study of the residual ovarian tissue removed by laparoscopy or laparotomy in adolescents with benign ovarian cysts. *J Pediatr Surg.* 2012; 47(3):577-80.
16. Cho MJ, Kim DY, Kim SC. Ovarian Cyst Aspiration in the Neonate: Minimally Invasive Surgery. *J Pediatr Adolesc Gynecol*. 2015; 28(5):348-53.
17. Rialon KL, Akinkuotu A, Fahy AS, Shelmerdine S, et al. Management of ovarian lesions diagnosed during infancy. *J Pediatr Surg*. 2019. [Publicación electrónica antes de la impresión].
18. Bascietto F, Liberati M, Marrone L, Khalil A, et al. Outcome of fetal ovarian cysts diagnosed on prenatal ultrasound examination: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2017; 50(1):20-31.

Can preoperative findings help to interpret neoplastic and non-neoplastic lesions of ovary and affect surgical decisions in children and adolescents?

Asist. Prof. İdil R. User[a], Assoc. Prof. Süleyman C. Karakuş[a], Prof. Bülent H. Özokutan[a], Vedat Akçaer, M.D.[a], Bayram Burulday, M.D.[a] and Prof. Haluk Ceylan[a]

ABSTRACT

Background: Ovarian masses are common in all pediatric age groups. Ovarian-sparing surgery is favored since most cases are benign or functional cysts. Detection of a few malignant cases prevents morbidity and mortality. Objective: to investigate which of the preoperative findings can help to distinguish the pathology of the ovarian lesions, affect the surgical decision and predict the possibility of ovarian preservation.

***Method*:** Patients operated with diagnosis of ovarian mass were enrolled in the study between 2000-2015. Age, symptoms, physical examination findings, tumor markers, radiologic features, operative notes, and pathology results were reviewed retrospectively.

***Results*:** During the study period, 98 patients were operated and 86 were included. Mean age was 9.7±5.62 years. Non-neoplastic pathologies constitute 68.6 % of cases; 31.4 % was neoplastic. Malignancy rate was 4.6 %. Solid component, absence of ovarian torsion and diameter >9 cm were more commonly seen in neoplastic cases ($p<0.001$, $p<0.001$, $p=0.001$). Adnexal torsion was found in 30 (34.9 %) patients. Mean diameter did not differ significantly between groups with or without torsion; incidence of torsion was greater in patients with masses <6 cm ($p=0.019$). Ovarian-sparing surgery was performed in 48 (55.8 %) and oopherectomy in 38 (44.2 %) patients. Surgical approach was affected by nature ($p<0.001$) and size ($p<0.001$) of the lesion; it was independent of age and presence of torsion.

***Conclusion*:** A purely cystic mass <9 cm, with torsion and negative markers, orients towards a non-neoplastic mass. The presence of solid component and absence of torsion are associated with increased risk of malignancy.

Key words: *child, ovary, surgery, organ sparing treatments.*

http://dx.doi.org/10.5546/aap.2019.eng.294

To cite User IR, Karakuşa SC, Özokutan BH, Akçaer V, et al. Can preoperative findings help to interpret neoplastic and non-neoplastic lesions of ovary and affect surgical decisions in children and adolescents?. *Arch Argent Pediatr* 2019;117(5):294-300.

a. Gaziantep University Faculty Of Medicine Department Of Pediatric Surgery, Gaziantep-Turkey.

E-mail address:
Süleyman Cüneyt Karakuş:
sckarakus@yahoo.com

Funding:
None.

Conflict of interest:
None.

Received: 1-23-2019
Accepted: 5-1-2019

INTRODUCTION

The ovarian masses are common in the infant-juvenile population; they are the most common genital neoplasms in childhood. Ovarian neoplasms (benign and malignant) account for approximately 1 % of all tumors in children and adolescents.[1] Since children have a long life span and expectancy, ovarian functions and fertility are important issues in this age group. These facts lead to a trend of ovarian-sparing surgery in both cystic and solid lesions in pediatric patients.[2,3] However strong presumption of malignancy, destruction of ovarian tissue by the mass and necrosis caused by torsion may necessitate oopherectomy.[2,3]

The objective was to investigate which of the preoperative findings can help to distinguish the pathology of the ovarian lesions, affect the surgical decision and predict the possibility of ovarian preservation.

POPULATION AND METHODS

Our study included patients operated with the diagnosis of ovarian mass in our Pediatric Surgery Clinic between the years 2000-2015. Indications of surgical treatment were: symptoms attributed to mass, suspicion of malignancy, unresponsiveness to conservative management and presence of acute abdomen. All patients' files were reviewed retrospectively for age, symptoms, physical examination findings, tumor markers, radiologic features, operative notes, and pathology results. This study was approved by Local Ethics Committee for Clinical Investigations.

Statistical analyses were done with SPSS ver.15.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA). $p < 0.05$ was accepted as statistically significant. Consistency of normal data distribution was tested by Shaphirowilk test. Comparison of numerical data was done by Mann Whitney U test. Chi-square test was used to study the relation between categorical variables. ROC curve analysis was used for cut-off point calculation.

RESULTS

a) Descriptive data

A total of 98 girls aged between 0 and 16 years were treated in this time period but 86 of them were enrolled in the study; 12 were excluded because of lost patient charts and inadequate information. In 86 girls, there were 88 ovarian masses. Two patients had bilateral masses: a newborn with bilateral massive follicle cysts and an adolescent with simple serous cysts. Age distribution ranges from newborn to 16 years old and the mean age was 9.7 ± 5.62 years. Infants younger than 1 year of age constitute 17.4 % of cases. Presenting symptoms were chronic abdominal pain (n = 32, 37.2 %) and menstrual irregularity or dysmenorrhea (n = 16, 18.6 %). Six patients presented to the pediatrics clinic with symptoms of precocious puberty and further investigations revealed ovarian masses in these patients. In 12 patients diagnosis was done prenatally. Acute abdomen was detected in 23 (26.7 %) girls.

Tumor markers were studied in 25 patients in the preoperative period. AFP was elevated in 3 patients with the following diagnosis: mature cystic teratoma, dysgerminoma and immature teratoma. CA 19-9 was elevated in 4 patient in 2 cases of mature cystic teratoma, one of dermoid cyst and one of immature teratoma. CA-125 was elevated in mature cystic teratoma, dermoid cyst, immature teratoma and endometriosis in one patient of each diagnosis. None of the patients had elevated level of β-hcg. All cases with high marker levels had neoplastic pathologies except the girl with high CA-125 having endometriosis. Patients presenting with precocious puberty had follicular cyst (n = 3), serous cystadenoma (n = 2), juvenile granulosa cell tumor (n = 1). Elevated levels of estrogen were detected in these patients.

Right side was affected in 48 (55.8 %) and left in 36 (41.9 %) patients and bilateral in 2 (2.3 %). Mean greatest diameter of mass measured by USG was 8.25 ± 4.59 cm (range 3-24 cm). USG revealed cystic mass in 57 (66.3 %), solid in 5 (5.8 %) and both cystic and solid components in 24(27.9 %) patients. Surgical approach was laparoscopy in 16 (18.6 %) with ovary-sparing surgery in 15 patients, and laparotomy in 70 (81.3 %) with ovary-sparing surgery in 33 patients.

Adnexal torsion was encountered in 30 (34.9 %) cases. Mean diameter of ovaries with torsion was 7.08 ± 3.73 cm and it was 8.8 ± 4.9 cm in the others. This difference was not statistically significant ($p = 0.069$). However the incidence of torsion was lower in masses >6 cm compared to smaller ones. The percentage of torsion was 25.5 % and 51.6 % respectively in each group and the difference was statistically significant ($p = 0.019$). The lesion was purely cystic in 80 % and cases with cystic and solid components constitute 20 %. Torsion was not detected in none of the pure solid lesions.

The histopathological diagnoses of non-neoplastic and neoplastic pathologies are stated in *Table 1*.

b) Predictor parameters of pathology: age, size, USG features, adnexal torsion *(Table 2)*

Patients were divided into 2 groups according to neoplastic and non-neoplastic pathologies. There is no statistically significant difference of age with respect to pathology group ($p = 0.470$).

TABLE 1. *Pathologic diagnosis*

Non-neoplastic (n = 59; 68.6 %)	Neoplastic (n = 27; 31.4 %)
Follicle cyst (n = 21; 24.4 %)	Dermoid cyst (n = 7; 8.1 %)
Simple cyst (n = 17; 19.7 %)	Mature cystic teratoma (n = 6; 7 %)
Corpus luteum cyst (n = 12; 13.9 %)	Dysgerminoma (n = 2; 2.3 %)
Serous cyst (n = 5; 5.8 %)	Immature teratoma (n = 2; 2.3 %)
Hemorrhagic cyst (n = 2; 2.3 %)	Mucinous cystadenoma (n = 3; 3.4 %)
Endometriosis (n = 1; 1.1 %)	Mucinous borderline tumor (n = 3; 3.4 %)
Massive ovarian edema (n = 1; 1.1 %)	Serous papillary cystadenoma (n = 3; 3.4 %)
	Juvenile granulosa cell tm (n = 1; 1.1 %)

However, all infants under 1 year of age, except one with serous cystadenoma had nonneoplastic pathologies, namely cystic degeneration due to intrauterine torsion, follicle cyst or simple cyst. The difference in terms of mean greatest diameter is statistically significant (p = 0.001). ROC curve analysis demonstrates that size of the lesion is fairly distinctive for pathology result prediction. Defining the cut-off point as 9 cm has a sensitivity of 59.26 % (95 % CI: 38.8-77.6) and specificity of 81.36 % (95 % CI: 69.1-90.3, p = 0.001). Cystic or solid nature of the lesion has a statistically significant relation with the pathologic group (p < 0.001). Only 2 patients with benign neoplastic cases had ovarian torsion: one with dermoid cyst and the other with serous papillary cystadenoma. Presence of torsion is higher in non-neoplastic group (p < 0.001).

c) Ovarian preservation rates with respect to age, size, USG features and adnexal torsion *(Table 3)*

Differences between groups with respect to age and presence of ovarian torsion are not statistically significant (p = 0.107 and p = 0.258, respectively). When mean diameters of masses compared, the difference between groups is statistically significant (p < 0.001). We also found that type of surgical approach is related to nature of mass (p < 0.001).

Pathology revealed necrosis in 6 of 16 torsed oopherectomy materials in the oopherectomy group. Our institutional policy evolved in favor of ovarian-preservation in torsion cases in recent years.

DISCUSSION

Ovarian cysts are common among all pediatric age groups due to different hormonal insults. Maternal and placental hormones in infancy, release of gonadotropins by developing pituitary in prepubertal period and dysfunctional ovulation in adolescence are the causative mechanisms for ovarian cysts.[1] The challenge in managing girls with ovarian cyst lies in detecting a small percentage of neoplastic lesions among all these almost physiologic ones.[2] Although clinical presentation, laboratory and radiologic findings

TABLE 2. *Clinical characteristics according to the patholog*

	Non-neoplastic Na: 59	**Neoplastic N: 27**	***p* value**
Mean age (years)	9.4 ± 6.2	10.4 ± 3.8	0.470
Mean greatest diameter (cm)	6.8 ± 2.8	11.2 ± 5.9	**0.001**
Nature			
Cystic	51 (89.5 %)	6 (10.5 %)	
Solid	1 (20 %)	4 (80 %)	**<0.001**
Cystic-solid	7 (29.2 %)	17 (70.8 %)	
Ovarian torsion			
Present	28 (93.3 %)	2 (6.7 %)	**<0.001**
Absent	31 (55.4 %)	25 (44.6 %)	

TABLE 3. *Clinical characteristics according to the surgical approach*

	Oopherectomy N: 38	**Ovary-sparing Surgery N: 48**	***p* value**
Mean age (years)	8.6 ± 6.04	10.6 ± 5.1	0.107
Mean greatest diameter (cm)	10.2 ± 5.3	6.8 ± 3.1	**<0.001**
Nature			
Cystic	16 (28.1 %)	41 (71.9 %)	
Solid	4 (80 %)	1 (20 %)	**<0.001**
Cystic-solid	18 (75 %)	6 (25 %)	
Ovarian torsion			
Present	16 (53.3 %)	14 (46.7 %)	0.258
Absent	22 (39.3 %)	34 (60.7 %)	

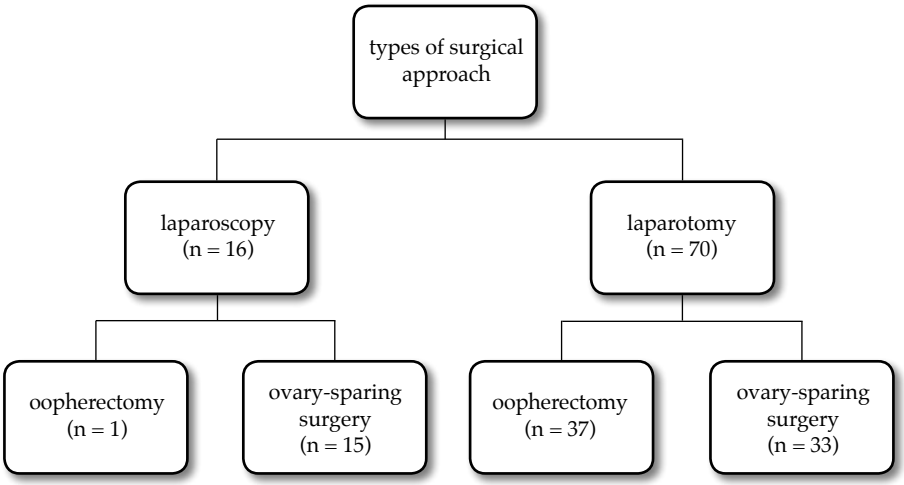
help to differentiate, we cannot conclude the exact diagnosis before the pathology result. Decision between conservative or surgical treatment, open or minimally invasive approach and ovarian-preservation or oopherectomy are questions awaiting clinicans dealing with these conditions. More frequent occurrence of benign ovarian masses compared to malignancies in pediatric age group is the main advantage and enables a more conservative and ovarian-preservative approach.

In our study the mean age of our patients was 9.7 years in a range of 0-16 years. This was less than the other large cohort studies.[3-5] This may be attributed to a large proportion of infants under 1 year of age in our study. Widespread use of USG and prenatal surveillance enable early diagnosis at an asymptomatic age. Also, this study was conducted only by pediatric surgeons dealing with younger patients.

Tumor markers can be elevated in malignant ovarian germ cell and epithelial tumors and they can be used as a parameter in follow-up of these patients.[6] There were 4 out of 25 patients with elevated tumor markers. Statistical conclusion cannnot be drawn from this data due to the small number however previous studies showed that markers are elevated in a minor group even in malignant pathologies. However, it is still recommended to test for these markers since if positive, they can be used in the postoperative follow-up.[7] Elevated hormone levels and precocious puberty can be seen in sex-cord stromal tumors and autonomously functional ovarian cysts.[1,8] Six patients in our study were diagnosed during the work-up of early pubertal development. All of them had benign pathologies. We may conclude that in the case of clinical symptoms of hormonally-active tumors, ovarian-preservative surgery may be justified. Magnetic resonance imaging(MRI) is excellent in ovarian pathologies regarding size, the origin of mass, presence of solid and cystic components and relation with neighbouring organs.[9] However, there are major disadvantages like need for sedation in pediatric age group, high cost and not readily available in emergency cases in our hospital. We utilize USG as the first line imaging modality and cross-sectional imaging studies were added in selected cases.

Ovarian cysts caused by dysfunctional ovulation or hormonal irregulations are the usual case that we encounter during evaluation of girls in pediatric/adolescent age group but possibility of malignancy cannot be ignored. Papic et al., reviewed 150 patients in pediatric age group with an ovarian mass and evaluated predictors of malignancy. They found out that, an ovarian mass <10 cm, with no solid component and no positive marker has a 0.25 % probability of malignancy.[5] Relation of age, size, USG features and presence of adnexal torsion with respect to pathology was investigated in our study. The mean age of patients in neoplastic and non-neoplastic lesions groups and resultants were similar with no statistical difference in our study. We expected to find greater mean age in neoplastic lesions from others since most of the patients were older than 6 years old and peri-

FIGURE 1. *types of surgical approach*



menarchal. But non-neoplastic group had a bi-model age distribution which includes infants and adolescents with respect to increased hormonal activity. For this reason, mathematical mean of this patient group equals to 9.5 years. Mean diameter of lesions was significantly greater in neoplastic group. We defined a meaningful cut-off point as >9 cm for neoplastic pathologies. Cystic lesions were more frequently non-neoplastic and masses with solid components were more likely to be neoplastic. Patients with torsion had non-neoplastic pathologies in nearly most of the cases, and none with malignant diagnosis. In the light of these findings, we may infer that a purely cystic mass with a diameter < 9 cm with torsion is more likely to be a non-neoplastic one. A retrospective study including 502 patients support our findings and state that presence of solid component, diameter > 9 cm and absence of torsion are associated with an increased risk of malignancy.[7] Our results were in concordance with this findings however benign and malignant cases were together grouped as neoplastic and compared with non-neoplastic pathologies in our study.

Ovarian torsion has a bimodel age distribution; one in infantile and the other in the perimenarchal period. Hormonal stimulation is blamed in etiologic theories and childhood ovarian torsion is exceedingly rare in malignant cases. However, benign tumors like mature teratoma or dermoid cyst may be seen with this phenomenon. In our series, ovarian torsion was associated with non-neoplastic lesions in 93.3 % of cases. Torsion was more common among masses < 6 cm and of cystic nature. These findings may be explained by shallow pelvis of children which does not enable large masses to mobilize in and greater gravitational force of solid component seen in neoplastic cases. Adhesions in malignant cases may also contribute to immobility of adnexa.[10,11] Current literature neither support, nor discourage routine practice of oophoropexy in pediatric age group. There is not enough evidence of oophoropexy benefit and we have considerations regarding the adenaxal organs of children and adolescent in rapidly growing phase of life may be negatively influenced by pexy sutures.[12] For these reasons, we justify oophoropexy only in patients with recurrent ovarian torsion and in case of single ovary.

Laparoscopy is a safe and effective way of approaching to ovarian masses. Besides well-known benefits of laparoscopy like small incision, early recovery and minimal risk of adhesion, it enables excellent visualisation and manipulation in small pelvis of children, ovarian-sparing surgery and minimal blood loss.[1] In a study documenting 158 patients who underwent laparoscopic surgery for a gynecologic disorder, convertion to laparotomy was necessary in only 2 cases due to adhesions and giant mass which did not allow insertion of trocars. Various procedures like cystectomy, cyst drainage, detorsion, oophoropexy, oopherectomy were performed with a few and minor complications.[13] We performed 16 laparoscopic surgeries since 2012 and almost all was ovarian-sparing surgeries. The reason of high percentage of laparatomy lies in the smaller amount of time since the introduction of laparoscopy to our clinic in the overall time period. This study covers the patients managed during 15 years and laparoscopy could only be used in the last 3 years of this time frame. Laparoscopy and ovarian-sparing surgery should be utilized as much as possible in pelvic pathologies since there is high risk of recurrence in even benign lesions and pelvic adhesions may cause unfavorable effects on future fertility.[1,4,6] Taskinen et al., described a series of patients with mature teratoma and 23 % had metachronous contralateral ovarian tumors. They performed oopherectomy in the first tumors in all patients and ovary-sparing surgery in recurrent cases.[14] Presence of ovarian tissue in cyst walls of patients whom were operated by stripping technique were examined and no ovarian tissue was observed in 86.7 % of cases and there were only 1mm thickness ovarian tissue in 4 patients diagnosed with endometriosis.[15] All these experiences and facts lead us to a more conservative, minimally invasive and ovarian preservative approach.

Ovarian cyst aspiration is one of the management options in ovarian cysts detected in prenatal or infancy period. The logic of this technique lies in the fact that almost all of the cases in this age group are of benign nature and have a tendency to resolve spontaneously. However, there is a risk of torsion and loss of ovarian tissue during the waiting period.[16] Simple aspiration of cyst can be performed either by USG guidance or by assistance of laparoscopy. However, one must be sure about the origin of cyst since cystic lesions of intestinal, renal or retroperitoneal structures can be confused with ovarian cyst. There is also the risk of recurrence in simple aspiration technique.[17] We prefer laparoscopy assisted cystectomy and ovarian

preservation rather than aspiration because of aforementioned risks. Our approach for simple prenatal ovarian cyst is expectant therapy as. But in cases of huge diameters, presence of solid component, emergence of symptoms like intestinal obstruction and suspicion of cyst origin other than ovaries lead us to surgical options. A recent systematic review studying prognosis of fetal ovarian cyst found that complex and large cysts mostly represents intrauterine ovarian torsion and surgical treatment is favored earlier in follow-up of these patients.[18] All patients in our prenatal group had cystic masses > 5 cm and 5 of them had intrauterine torsion and ovarian loss.

CONCLUSIONS

In this retrospective study, we demonstrate that size and nature of ovarian masses and presence of torsion may help in predicting the type of pathology in the preoperative period. The finding of a purely cystic mass < 9 cm, with torsion and negative markers, orients towards a non-neoplastic mass, while the presence of solid component and absence of torsion are associated with an increased risk of malignancy. Ovarian preservation surgery should be favored as much as possible, considering future fertility and the lower incidence of malignancy in this age group. This information may add in directing surgical decision towards oopherectomy or ovarian-sparing surgery. Further prospective studies are needed to clearly establish an evidence-based algorithm in management of ovarian masses. ■

REFERENCES

1. Brandt ML, Helmrath MA. Ovarian cysts in infants and children. *Semin Pediatr Surg*. 2005; 14(2):78-85.
2. Brookfield KF, Cheung MC, Koniaris LG, Sola JE, Fischer AC. A population-based analysis of 1037 malignant ovarian tumors in the pediatric population. *J Surg Res.* 2009; 156(1):45-9.
3. Zhang M, Jiang W, Li G, Xu C. Ovarian masses in children and adolescents –an analysis of 521 clinical cases. *J Pediatr Adolesc Gynecol*. 2014; 27(3):e73-7.
4. Kanizsai B, Örley J, Szigetvari I, Doszpod J. Ovarian cysts in children and adolescents: their occurrence, behavior and management. *J Pediatr Adolesc Gynecol*. 1998; 11(2):85-8.
5. Papic JC, Finnell SM, Slaven JE, Billmire DF, et al. Predictors of ovarian malignancy in children: overcoming clinical barriers of ovarian preservation. *J Pediatr Surg*. 2014; 49(1):144-8.
6. Amies Oelschlager AM, Gow KW, Morse CB, Lara-Torre E. Management of large ovarian neoplasms in pediatric and adolescent females. *J Pediatr Adolesc Gynecol*. 2016; 29(2):88-94.
7. Madenci AL, Levine BS, Laufer MR, Boyd TK, et al. Preoperative risk stratification of children with ovarian tumors. *J Pediatr Surg*. 2016; 51(9):1507-12.
8. Papanikolaou A, Michala L. Autonomous ovarian cysts in prepubertal girls. How aggressive should we be? A review of the literature. *J Pediatr Adolesc Gynecol*. 2015; 28(5):292-6.
9. Marro A, Allen LM, Kives SL, Moineddin R, Chavhan GB. Simulated impact of pelvic MRI in treatment planning for pediatric adnexal masses. *Pediatr Radiol*. 2016; 46(9):1249-57.
10. Cass DL. Ovarian torsion. *Semin Pediatr Surg*. 2005; 14(2):86-92.
11. Ngo AV, Otjen JP, Parisi MT, Ferguson MR, et al. Pediatric ovarian torsion: a pictorial review. *Pediatr Radiol*. 2015; 45(12):1845-55.
12. Dasgupta R, Renaud E, Goldin AB, Baird R, et al. Ovarian torsion in pediatric and adolescent patients: A systematic review. *J Pediatr Surg*. 2018; 53(7):1387-91.
13. Rieger MM, Santos XM, Sangi-Haghpeykar H, Bercaw JL, Dietrich JE. Laparoscopic outcomes for pelvic pathology in children and adolescents among patients presenting to the pediatric and adolescent gynecology service. *J Pediatr Adolesc Gynecol*. 2015; 28(3):157-62.
14. Taskinen S, Urtane A, Fagerholm R, Lohi J, Taskinen M. Metachronous benign ovarian tumors are not uncommon in children. *J Pediatr Surg*. 2014; 49(4):543-5.
15. Palmara V, Sturlese E, Romeo C, Arena F, et al. Morphologic study of the residual ovarian tissue removed by laparoscopy or laparotomy in adolescents with benign ovarian cysts. *J Pediatr Surg*. 2012; 47(3):577-80.
16. Cho MJ, Kim DY, Kim SC. Ovarian Cyst Aspiration in the Neonate: Minimally Invasive Surgery. *J Pediatr Adolesc Gynecol*. 2015; 28(5):348-53.
17. Rialon KL, Akinkuotu A, Fahy AS, Shelmerdine S, et al. Management of ovarian lesions diagnosed during infancy. *J Pediatr Surg*. 2019. [Epub ahead of print].
18. Bascietto F, Liberati M, Marrone L, Khalil A, et al. Outcome of fetal ovarian cysts diagnosed on prenatal ultrasound examination: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2017; 50(1):20-31.

Propiedades psicométricas y características operativas de la versión adaptada al castellano del cuestionario *CRAFFT* en adolescentes del conurbano bonaerense

Psychometric properties and operating characteristics of the Spanish-adapted version of the CRAFFT questionnaire in adolescents from Greater Buenos Aires

Dr. David Colica[a], Dra. Verónica Campana[a], Dr. Fernando R. Vázquez Peña[a], Dr. Pascual Barán Cegla[a] y Dra. Valeria Vietto[a]

RESUMEN

Introducción. El cuestionario *Car, Relax, Alone, Forget, Family and Friends, Trouble* (*CRAFFT*) es un instrumento de tamizaje de riesgo de consumo problemático, abuso o dependencia de alcohol y sustancias en adolescentes. Si bien cuenta con una versión validada y adaptada al castellano para su utilización en adolescentes argentinos (CRAFFTa), su uso no puede generalizarse, ya que no ha sido evaluado en diferentes contextos socioculturales.

Objetivo. Evaluar la transferibilidad del CRAFFTa como herramienta de pesquisa de consumo problemático, abuso y dependencia de alcohol y otras sustancias en una población adolescente de bajo nivel socioeconómico.

Población y métodos. Se encuestó en forma anónima a una muestra de adolescentes de una localidad de bajos recursos del conurbano bonaerense que concurrían a dos escuelas secundarias. Se aplicó el cuestionario CRAFFT adaptado al español y validado para su uso en Argentina, y se empleó el cuestionario *Problem Oriented Screening Instrument for Teenagers substance use and abuse subscale* (*POSITuas*) como prueba de referencia.

Resultados. Se obtuvieron 146 cuestionarios completos (tasa de respuesta del 89,6 %). La confiabilidad fue 0,681; validez de criterio: 0,697; sensibilidad: 93,4; especificidad: 72,5; precisión: 0,886. Valor predictivo positivo: 0,898; y negativo: 0,966. La fiabilidad compuesta fue 0,872; varianza media extractada: 0,718. La validez convergente fue aceptable en el análisis factorial confirmatorio, y se empleó una estructura unifactorial.

Conclusiones. Las características operativas del CRAFFTa son aceptables para su uso en el rastreo de consumo problemático de alcohol y abuso de sustancias en una población adolescente de bajos recursos.

Palabras clave: *adolescente, cribado, consumo de alcohol en menores, detección de abuso de sustancias, trastornos relacionados con sustancias.*

http://dx.doi.org/10.5546/aap.2019.301
Texto completo en inglés:
http://dx.doi.org/10.5546/aap.2019.eng.301

a. Servicio de Medicina Familiar y Comunitaria, Hospital Italiano de Buenos Aires, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Correspondencia:
Dra. Valeria Vietto:
valeria.vietto@hospitalitaliano.org.ar

Financiamiento:
Esta investigación fue financiada mediante una Beca de Investigación de la Asociación Mutual de Profesionales del Hospital Italiano (AMPHI). La AMPHI no tuvo ningún tipo de participación en el diseño, recolección de datos, análisis, interpretación, redacción del manuscrito o en la decisión de su envío para publicación.

Conflicto de intereses:
Ninguno que declarar.

Recibido: 21-9-2018
Aceptado: 31-3-2019

Cómo citar: Colica D, Campana V, Vázquez Peña FR, Barán Cegla P, Vietto V. Propiedades psicométricas y características operativas de la versión adaptada al castellano del cuestionario *CRAFFT* en adolescentes del conurbano bonaerense. *Arch Argent Pediatr* 2019; 117(5):301-305.

INTRODUCCIÓN

El inicio de consumo de sustancias psicoactivas en la adolescencia se asocia a mayor riesgo de uso persistente, abuso, dependencia y de otros trastornos comórbidos en etapas posteriores de la vida.[1,2]

Las drogas más consumidas por los estudiantes de 14 a 18 años son el alcohol, el tabaco, el cannabis y los tranquilizantes o pastillas para dormir.[3-6] En Argentina, en 2014, alrededor del 70 % reportó haber consumido, alguna vez, alcohol, mientras que el 67 %, el 36 % y el 16 % dijo haber probado bebidas energizantes, tabaco y marihuana, respectivamente.[7]

Se ha documentado que la utilización de instrumentos estructurados de pesquisa durante la consulta de atención primaria mejora la detección de problemas en el consumo de sustancias en adolescentes.[8]

El cuestionario *Car, Relax, Alone, Forget, Family and Friends, Trouble* (*CRAFFT*) permite evaluar el riesgo de consumo problemático, abuso o dependencia de alcohol y otras drogas en adolescentes. Su nombre es un acrónimo de las 6 palabras clave (en inglés, el idioma de desarrollo

original) que componen el cuestionario: *car* (auto), *relax* (relax), *alone* (solo), *forget* (olvidos), *family and friends* (familia y amigos), *trouble* (problemas).[9] Este instrumento fue traducido y adaptado al castellano en Argentina,[10] y se correlacionó su desempeño con otro instrumento, el *Problem Oriented Screening Instrument for Teenagers substance use and abuse subscale* (*POSITuas*).[11-13]

Sin embargo, debido a que la muestra incluida en el estudio de validación fue representativa de los subsistemas de salud de obras sociales y prepagas, con un nivel de estudios elevado para la media del país, se desconoce si la versión argentina del instrumento (CRAFFTa) conserva sus propiedades psicométricas en diferentes contextos socioculturales.

Este estudio tuvo como objetivo evaluar la transferibilidad del CRAAFTa como herramienta de pesquisa de consumo problemático de alcohol y otras sustancias en una población adolescente de bajo nivel socioeconómico.

POBLACIÓN Y MÉTODOS

Se realizó un estudio observacional analítico de corte transversal.

La población objetivo fueron adolescentes de entre 11 y 19 años de edad que concurrían a dos escuelas de nivel secundario de la localidad de Boulogne Sur Mer, partido de San Isidro, provincia de Buenos Aires, en noviembre de 2016. No se incluyeron los jóvenes que tuvieran diagnóstico de retraso madurativo o mental, o trastorno psiquiátrico que socavara su autonomía para decidir voluntariamente participar en el estudio.

Si bien el área de influencia del Centro de Medicina Familiar y Comunitaria San Pantaleón contaba con cuatro establecimientos escolares de nivel secundario, se eligieron para participar en este estudio aquellos en los que el equipo de salud realizaba actividades basadas en la comunidad para la promoción y prevención de la salud de niños y adolescentes, con el aval de sus respectivas autoridades educativas.

La transferibilidad del CRAFFTa en la población estudiada se evaluó tomando como prueba de referencia el POSITuas (*Anexos 1* y *2* véase en formato electrónico).[10] En ambos casos, se asignó un puntaje de 1 en caso de responder "sí" y de 0 si la respuesta era "no". Se consideró como individuo con riesgo de uso problemático, abuso o dependencia de drogas a todo aquel que sumara un total de 2 puntos o más, respetando el punto de corte establecido por los autores originales para ambas escalas.

Para la recolección de los datos, se invitó a participar a todos los alumnos que asistieron a cada establecimiento escolar durante una jornada elegida en forma arbitraria del ciclo lectivo mencionado. Los médicos del equipo de investigación ingresaron a las aulas durante el horario escolar, entregaron las herramientas impresas en papel dentro de un sobre opaco a cada participante, con el consentimiento previo informado en forma oral. Con el fin de garantizar la confidencialidad, la privacidad y la autonomía de los participantes, en concordancia con la Convención sobre los Derechos del Niño, la Ley Nacional N° 26061 de Protección Integral de Niños, Niñas y Adolescentes, y la Ley Nacional N° 26529 de Derechos del Paciente, Historia Clínica y Consentimiento Informado, los cuestionarios se respondieron en forma anónima y sin datos identificatorios. De acuerdo con la pauta 17 del Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas (CIOMS),[14] se prescindió de la autorización de los padres para participar en este estudio, cuyo protocolo fue aprobado por el Comité de Ética de Protocolos del Hospital Italiano de Buenos Aires el 28 de julio de 2016 (número 2863).

Se evaluaron la confiabilidad (Coeficiente KR-20),[15] la validez de criterio externo (correlación de Pearson),[16] la sensibilidad y la especificidad, la precisión (curva *Receiver Operating Characteristic* –*ROC*–) y el valor predictivo negativo (VPN) y el valor predictivo positivo (VPP) (tomando en cuenta la prevalencia de consumo de alcohol del 72,2 %, reportada para la provincia de Buenos Aires por el Estado nacional),[17] empleando el *software* GNU PSPP, y se compararon las respuestas de cada individuo a los dos cuestionarios administrados.

Adicionalmente, se evaluó la validez de constructo mediante el análisis factorial confirmatorio (AFC), que estimaba la fiabilidad compuesta y la varianza media extractada como expresiones de la confiabilidad, y la validez convergente, empleando solo las respuestas de cada individuo al cuestionario CRAFFTa. Este análisis se realizó con el programa Mplus, utilizando una estructura unifactorial[18-21] y el estimador *weighted least squares means and variance adjusted* (*WLSMV*) para variables dicotómicas.[22]

Se realizó un muestreo consecutivo. De acuerdo con la fórmula planteada por Jöreskog,[23] $[(k + 1)(k + 2)]/2$, en la que k era el número de indicadores, para conformar una matriz asintótica de covarianzas y realizar el AFC

de los seis ítems del cuestionario en estudio, eran necesarias 28 observaciones. Sin embargo, para ser conservadores y teniendo en cuenta bibliografía más reciente,[22] se propuso un tamaño muestral mínimo de 150 encuestas.

RESULTADOS

De un total de 270 alumnos matriculados en los establecimientos escolares en los que se realizó el estudio, 163 adolescentes estaban presentes en las aulas y fueron invitados a participar. Después de excluir los casos en los que, al menos, una pregunta del cuestionario fue dejada en blanco, se obtuvieron 151 cuestionarios CRAFFTa válidos para el AFC y 146 pares de cuestionarios CRAFFTa y POSITuas válidos para el análisis del resto de las propiedades psicométricas (tasa de respuesta del 89,6 %). El 43 % (63) (intervalo de confianza –IC– del 95 %, de 20 a 35) de los adolescentes tuvo un puntaje igual a 2 o mayor para CRAFFTa, y el 27 % (40) (IC 95 %, de 35 a 52), para POSITuas.

La confiabilidad del CRAFFTa medida por el coeficiente KR-20 fue 0,681 y su validez de criterio, 0,697. Comparado con el POSITuas, la sensibilidad del instrumento fue del 93,4 %, y su especificidad, del 72,5 %, con una precisión, dada por el área bajo la curva (*ROC*), de 0,886 (IC 95 %, de 0,818 a 0,954). El VPP fue 0,898 y el VPN fue 0,966.

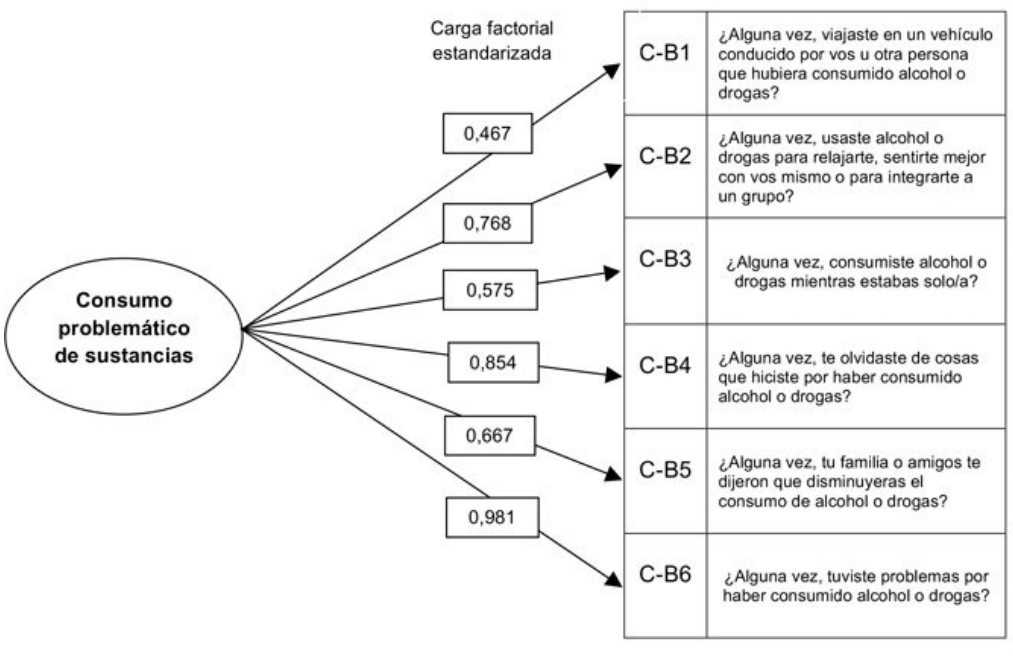
Los resultados de los indicadores globales de buen ajuste del AFC fueron adecuados (véase la *Tabla 1*). La fiabilidad compuesta fue 0,872 (recomendado: mayor de 0,7)[15] y la varianza media extractada, de 0,718 (recomendado: mayor de 0,5)[15]. La validez convergente fue aceptable, dado que cinco cargas factoriales estandarizadas presentaron valores superiores a los recomendados (mayores de 0,5 e, idealmente, mayores de 0,7), y solo una estuvo en el límite de lo recomendado, con un valor de 0,47.[23] Todas las cargas factoriales fueron estadísticamente significativas ($p < 0{,}00001$) (*Figura 1*).

TABLA 1. *Indicadores globales de ajuste del análisis factorial confirmatorio*

Indicadores	Valor de p χ^{2a}	RMSEA	CFI	TLI	WRMR
Valores deseables de los indicadores	> 0,05	< 0,08	> 0,95	> 0,95	< 1
Valores obtenidos con el método WLSMV	0,459	0,000	1,000	1,002	0,509

[a] Valor de *p* del estadístico chi-cuadrado.
RMSEA: error de aproximación cuadrático medio; CFI: índice de ajuste comparado; TLI: índice de Tucker-Lewis; WRMR: residuo cuadrático medio ponderado; WLSMV: método de los mínimos cuadrados ponderados y la varianza ajustada.

FIGURA 1. *Análisis factorial confirmatorio. Se describen las cargas factoriales estandarizadas a través del método de los mínimos cuadrados ponderados y la varianza ajustada (weighted least square means and variance adjusted)*



DISCUSIÓN

Esta investigación puso a prueba la transferibilidad del CRAFFTa en adolescentes que asistían a una escuela en un área de bajo nivel socioeconómico del conurbano bonaerense.

Comparando las respuestas de los participantes con el cuestionario POSITuas, se observó un valor aceptable para la validez de criterio externo (0,697), con una buena precisión (0,886).

Asimismo, se documentó un buen desempeño en sus características operativas. La sensibilidad del 93,4 % fue superior a las informadas por los estudios de validación de la herramienta original y de referencia local (del 76 % y del 59 %, respectivamente). Si bien la especificidad fue del 72,5 %, valor ligeramente inferior a los obtenidos por estos estudios (del 94 % y del 88 %, respectivamente), teniendo en cuenta el propósito del instrumento, se consideró que los valores observados fueron adecuados y permitieron avalar su utilización como prueba de pesquisa.

Además, considerando el contexto de una alta prevalencia de consumo de sustancias psicoactivas en el que se realizó nuestra investigación,[17] los VPP (0,898) y VPN (0,966) fueron excelentes. Cabe destacar que, aunque lo ideal hubiese sido utilizar la prevalencia de consumo de alcohol o marihuana u otras drogas para establecer los valores predictivos del instrumento, ese dato combinado no estaba disponible, ya que las cifras oficiales se reportaban para cada sustancia por separado.[17] Se empleó, para el análisis, la prevalencia de consumo de alcohol por tratarse de la sustancia que mostraba mayores indicadores de uso en adolescentes.

En relación con la confiabilidad del CRAFFTa, las estimaciones de los dos métodos utilizados arrojaron valores adecuados (0,681 para el coeficiente KR-20; 0,872 para la fiabilidad compuesta y 0,718 para la varianza media extractada en el AFC). Estudios previos habían documentado una consistencia interna similar medida a través del alfa de Cronbach (variable entre 0,64 y 0,74)[9,18,24] o a través del KR-20 (0,74).[19] Además, los resultados satisfactorios del AFC coincidieron con los realizados por autores previos, lo que confirmó la estructura unidimensional de la herramienta.[18-21]

Una posible limitación de esta investigación radica en la obtención de los datos por autorreporte, que podría no reflejar el consumo real de sustancias de las personas encuestadas, lo que daría lugar a un sesgo de información por temor a la reprimenda o sanción de la conducta sobre la que se indagaba. Por este motivo, se garantizó el anonimato de las respuestas mediante el uso de sobres opacos cerrados, sin ningún tipo de dato que pudiera permitir la identificación de los participantes y, respaldados por las pautas del CIOMS, se prescindió de la autorización de los padres para participar en el estudio, con lo que se resguardó a los adolescentes de la posibilidad de ser cuestionados o intimidados por sus respuestas. Además, investigaciones previas documentaron que las medidas de autorreporte de consumo de alcohol y/o sustancias psicoactivas eran confiables en los ámbitos clínico y escolar.[25]

Una de las fortalezas del estudio fue la obtención de la muestra de adolescentes en el ámbito escolar, ya que, en este, ocurre la integración en forma planificada de las acciones de salud pública y de atención primaria enmarcadas en la práctica de la atención primaria orientada a la comunidad.[26]

Adicionalmente, y dado que la validez de la herramienta en nuestro país había sido probada en adolescentes de un ámbito asistencial de clase media-alta, los resultados observados permiten avalar su uso como instrumento de rastreo también en los centros de atención primaria de salud (APS) de las comunidades de bajos recursos, lo que brindará la oportunidad de realizar la detección de casos que necesitaran intervenciones individualizadas.

CONCLUSIÓN

Las propiedades psicométricas del CRAFFTa son aceptables para avalar el uso de este instrumento en la pesquisa de consumo problemático de alcohol y otras sustancias psicotrópicas en la población adolescente de bajo nivel socioeconómico. ■

REFERENCIAS

1. Bauman A, Phongsavan P. Epidemiology of substance use in adolescence: prevalence, trends and policy implications. *Drug Alcohol Depend*. 1999; 55(3):187-207.
2. Grant JD, Scherrer JF, Lynskey MT, Lyons MJ, et al. Adolescent alcohol use is a risk factor for adult alcohol and drug dependence: evidence from a twin design. *Psychol Med*. 2006; 36(1):109-18.
3. Miech RA, Johnston LD, O'Malley PM, Bachman JG, et al. Monitoring the Future national survey results on drug use, 1975–2017: Volume I, Secondary school students [Internet]. Ann Arbor: Institute for Social Research, The University of Michigan, 2018. [Consulta: 21 de septiembre de 2018]. Disponible en: http://monitoringthefuture.org/pubs/monographs/mtf-vol1_2017.pdf.
4. ESPAD Group. ESPAD Report 2015: Results from the

European School Survey Project on Alcohol and Other Drugs. Luxembourg: Publications Office of the European Union; 2016. [Consulta: 21 de septiembre de 2018]. Disponible en: http://www.espad.org/sites/espad.org/files/TD0116475ENN.pdf.

5. Observatorio Español de las Drogas y las Adicciones. Informe 2017. Alcohol, tabaco y drogas ilegales en España. Encuesta domiciliaria sobre alcohol y drogas en España (EDADES), 1995-2015. Madrid: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad; 2017. [Consulta: 21 de septiembre de 2018]. Disponible en: http://www.pnsd.mscbs.gob.es/profesionales/sistemasInformacion/sistemaInformacion/pdf/2017_Informe_EDADES.pdf.
6. Observatorio Español de las Drogas y las Adicciones. Encuesta sobre uso de drogas en enseñanzas secundarias en España (ESTUDES) 2016/2017. Madrid: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Secretaría de Estado de Servicios Sociales e Igualdad. Delegación del Gobierno para el Plan Nacional sobre Drogas; 2018. [Consulta: 21 de septiembre de 2018]. Disponible en: http://www.pnsd.mscbs.gob.es/profesionales/sistemasInformacion/sistemaInformacion/pdf/2016_2017_ESTUDES.pdf.
7. Secretaría de Programación para la Prevención de la Drogadicción y Lucha contra el Narcotráfico (SEDRONAR). Sexto estudio nacional sobre consumo de sustancias psicoactivas en estudiantes de enseñanza media 2014. Boletín N.º 1 Patrones y magnitud del consumo: diagnóstico a nivel país. [Consulta: 21 de septiembre de 2018]. Disponible en: http://observatorio.gob.ar/media/k2/attachments/AS_14337909681.pdf.
8. Wilson CR, Sherritt L, Gates E, Knight JR. Are clinical impressions of adolescent substance use accurate? *Pediatrics*. 2004; 114(5):e536-40.
9. Knight JR, Sherritt L, Shrier LA, Harris SK, et al. Validity of the CRAFFT substance abuse screening test among adolescent clinic patients. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2002; 156(6):607-14.
10. Bertini MC, Busaniche J, Baquero F, Eymann A, et al. Adaptación transcultural y validación del test CRAFFT como prueba de pesquisa para consumo problemático, abuso y dependencia de alcohol y otras sustancias en un grupo de adolescentes argentinos. *Arch Argent Pediatr*. 2015; 113(2):114-8.
11. Rahdert ER. Problem Oriented Screening Instrument for Teenagers (POSIT). En: Rahdert ER (ed.). *The Adolescent assessment/referral system manual*. Rockville, MD: National Institute on Drug Abuse; 1991.Págs.67-8.
12. Knight JR, Goodman E, Pulerwitz T, DuRant RH. Reliability of the Problem Oriented Screening Instrument for Teenagers (POSIT) in adolescent medical practice. *J Adolesc Health*. 2001; 29(2):125-30.
13. Mariño MC, González Forteza C, Andrade P, Medina-Mora ME. Validación de un cuestionario para detectar adolescentes con problemas por el uso de drogas. *Salud Ment*. 1998; 21(1):27-36.
14. Organización Panamericana de la Salud y Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médica. Pautas éticas internacionales para la investigación relacionada con la salud con seres humanos. 4ta ed. Ginebra: Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas (CIOMS); 2016. [Consulta: 21 de septiembre de 2018]. Disponible en: https://cioms.ch/wp-content/uploads/2017/12/CIOMS-EthicalGuideline_SP_INTERIOR-FINAL.pdf.
15. Hair JF, Anderson RR, Tatham RL, Black WC. Multivariate Data Analysis. 4.a ed. Englewood Cliffs, NJ: Prentice Hall; 1995.
16. Streiner DL. A checklist for evaluating the usefulness of rating scales. *Can J Psychiatry*. 1993; 38(2):140-8.
17. Secretaría de Programación para la Prevención de la Drogadicción y Lucha contra el Narcotráfico (SEDRONAR). Sexto estudio nacional sobre consumo de sustancias psicoactivas en estudiantes de enseñanza media 2014. Boletín N.° 4. Patrones y magnitud del consumo: diagnóstico Región Centro. [Consulta: 21 de septiembre de 2018]. Disponible en: http://www.observatorio.gov.ar/media/k2/attachments/VIZEstudioZNacionalZaZEstudiantesZdeZNivelZMedioZCENTROZ-ZAoZ2014.pdf.
18. Reyna-Barajas GV, Copertari-Isaacson LF, González-Betanzos F, Padrós-Blàzquez F. Estudio psicométrico del instrumento CARLOS (CRAFFT) en estudiantes universitarios mexicanos. *Evaluar*. 2016; 16(1):10-9.
19. Rial A, Kim-Harris S, Knight JR, Araujo M, et al. Validación empírica del CRAFFT Abuse Screening Test en una muestra de adolescentes españoles. *Adicciones*. 2018:1105. [En prensa]. [Consulta: 21 de septiembre de 2018]. Disponible en: http://adicciones.es/index.php/adicciones/article/view/1105.
20. Wartberg L, Kriston L, Diestelkamp S, Arnaud N, et alhttps://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Thomasius%20R%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=27064750. Psychometric properties of the German version of the CRAFFT. *Addict Behav*. 2016; 59:42-7.
21. Subramaniam M, Cheok C, Verma S, Wong J, et al. Validity of a brief screening instrument-CRAFFT in a multiethnic Asian population. *Addict Behav*. 2010; 35(12):1102-4.
22. Brown T. Confirmatory factor analysis for applied research. New York: The Guilford Press, 2006.
23. Jöreskog K, Sörbom D. PRELIS 2: User's reference guide. Chicago: Scientific Software Internacional, 1996.
24. Dhalla S, Zumbo BD, Poole G. A review of the psychometric properties of the CRAFFT instrument: 1999-2010. *Curr Drug Abuse Rev*. 2011; 4(1):57-64.
25. Winters KC, Stinchfield RD, Henly GA, Schwartz RH. Validity of adolescent self-report of alcohol and other drug involvement. *Int J Addict*. 1990-1991; 25(11A):1379-95.
26. Gofin J, Gofin R. Atención primaria orientada a la comunidad: un modelo de salud pública en la atención primaria. *Rev Panam Salud Pública*. 2007; 21(2/3):177-84.

ANEXO 1.
CUESTIONARIO DE PESQUISA DE PROBLEMAS EN ADOLESCENTES (POSITuas)

El propósito de estas preguntas es ayudarnos a conocer la mejor manera de ayudarte. Por esto, trata de responderlas con franqueza.

Este no es un examen; no hay respuestas correctas o incorrectas. Todas las respuestas serán confidenciales.

Contesta todas las preguntas. Si alguna de ellas no se aplica exactamente a ti, escoge la respuesta que más se acerque a la verdad en tu caso. Por favor, marca una "X" sobre tu respuesta.

Si no comprendes alguna palabra, pide ayuda a la persona encargada.

¡Gracias!

1.	¿Te metes en problemas porque consumes drogas o bebidas alcohólicas en la escuela?	Sí_	No_
2.	¿Te has hecho daño o le has hecho daño a otra persona accidentalmente estando bajo los efectos del alcohol o de drogas?	Sí_	No_
3.	¿A veces, no puedes participar en actividades porque te has gastado el dinero en drogas o bebidas alcohólicas?	Sí_	No_
4.	¿Sientes, a veces, que eres adicto(a) al alcohol o las drogas?	Sí_	No_
5.	¿Has comenzado a consumir mayor cantidad de alcohol o drogas para obtener el efecto que deseabas?	Sí_	No_
6.	¿Te vas, a veces, de alguna fiesta porque no hay bebidas alcohólicas o drogas?	Sí_	No_
7.	¿Sientes un deseo constante de consumir bebidas alcohólicas o drogas?	Sí_	No_
8.	¿Has tenido un accidente automovilístico estando bajo el efecto del alcohol o de drogas?	Sí_	No_
9.	¿Se te olvidan las cosas que hiciste mientras estabas consumiendo alcohol o drogas?	Sí_	No_
10.	Durante el mes pasado, ¿has manejado un automóvil estando borracho(a) o drogado(a)?	Sí_	No_
11.	¿El uso de alcohol o drogas te produce cambios repentinos de humor, como pasar de estar contento(a) a estar triste o viceversa?	Sí_	No_
12.	¿Pierdes días de clase o llegas tarde a la escuela por haber consumido bebidas alcohólicas o drogas?	Sí_	No_
13.	¿Te han dicho tus familiares o amigos que debes reducir el uso de bebidas alcohólicas o drogas?	Sí_	No_
14.	¿Tienes discusiones serias con tus amigos o con miembros de tu familia por el uso que haces de bebidas alcohólicas o drogas?	Sí_	No_
15.	Cuando consumes bebidas alcohólicas o drogas, ¿tiendes a hacer cosas que normalmente no harías, tales como desobedecer reglas, violar leyes o llegar tarde a casa?	Sí_	No_
16.	¿Tienes dificultades en tus relaciones con alguno de tus amigos debido a las bebidas alcohólicas o drogas que consumes?	Sí_	No_
17.	¿Sientes que, a veces, no puedes controlar el deseo de consumir bebidas alcohólicas o drogas?	Sí_	No_

Cada respuesta afirmativa suma un punto. Se considera en riesgo de uso problemático, abuso o dependencia de alcohol o drogas un total de dos puntos o más.

ANEXO 2.
VERSIÓN ARGENTINA DEL CUESTIONARIO *CRAAFT*: CRAAFTa

PARTE A

Durante los últimos 12 meses:

1.	¿Has consumido bebidas alcohólicas (más de unos pocos sorbos)?	Sí_	No_
2.	¿Has fumado marihuana?	Sí_	No_
3.	¿Has usado algún otro tipo de sustancias que alteren tu estado de ánimo o de conciencia?*	Sí_	No_

* El término "algún otro tipo" se refiere a drogas ilícitas, medicamentos de venta libre o de venta con receta médica, así como a sustancias inhalables que alteren tu estado mental. (Si respondiste "SÍ" a CUALQUIERA de las anteriores 3 preguntas, pasa a las preguntas B1-B6).

PARTE B

1.	¿Alguna vez, viajaste en un vehículo conducido por vos u otra persona que hubiera consumido alcohol o drogas?	Sí_	No_
2.	¿Alguna vez, usaste alcohol o drogas para relajarte, sentirte mejor con vos mismo(a) o para integrarte a un grupo?	Sí_	No_
3.	¿Alguna vez, consumiste alcohol o drogas mientras estabas solo(a)?	Sí_	No_
4.	¿Alguna vez, te olvidaste de cosas que hiciste por haber consumido de alcohol o drogas?	Sí_	No_
5.	¿Alguna vez, tu familia o amigos te dijeron que disminuyeras el consumo de alcohol o drogas?	Sí_	No_
6.	¿Alguna vez, tuviste problemas por haber consumido alcohol o drogas?	Sí_	No_

Cada respuesta afirmativa suma un punto. Se considera en riesgo de uso problemático, abuso o dependencia de alcohol o drogas un total de dos puntos o más.

Psychometric properties and operating characteristics of the Spanish-adapted version of the CRAFFT questionnaire in adolescents from Greater Buenos Aires

David Colica, M.D.[a], Verónica Campana, M.D.[a], Fernando R. Vázquez Peña, M.D.[a], Pascual Barán Cegla, M.D.[a] and Valeria Vietto, M.D.[a]

ABSTRACT

Introduction: The Car, Relax, Alone, Forget, Family and Friends, Trouble (CRAFFT) questionnaire is an instrument used in the screening for problematic alcohol and substance use, abuse or dependence in adolescents. While there is a Spanish-adapted and validated version for Argentine adolescents (CRAFFTa), it cannot be applied indiscriminately because it has not been assessed in different sociocultural settings.

Objective: To assess the transferability of the CRAFFTa as a screening tool for problematic alcohol and drug use, abuse or dependence in an adolescent population of low socio-economic level.

Population and methods: An anonymous survey was administered to low-income adolescents living in Greater Buenos Aires and attending two secondary schools. The Spanish-adapted version of the CRAFFT questionnaire, validated for its use in Argentina, was administered, while the Problem Oriented Screening Instrument for Teenagers, substance use and abuse subscale (POSITuas) questionnaire was used as a reference test.

Results: A total of 146 questionnaires were completed (completion rate: 89.6 %). Reliability was 0.681; criterion validity: 0.697; sensitivity: 93.4; specificity: 72.5; precision: 0.886; positive predictive value: 0.898; negative predictive value: 0.966. Compound reliability was 0.872; average variance extracted: 0.718. Convergent validity was acceptable in the confirmatory factor analysis, and a single-factor structure was used.

Conclusions: The operating characteristics of the CRAFFTa questionnaire are acceptable for its use in the screening for problematic alcohol and substance use, abuse or dependence in a low-income adolescent population.

Key words: *adolescent, screening, alcohol use in adolescents, substance abuse screening, substance-related disorders.*

http://dx.doi.org/10.5546/aap.2019.eng.301

To cite: Colica D, Campana V, Vázquez Peña FR, Barán Cegla P, Vietto V. Psychometric properties and operating characteristics of the Spanish-adapted version of the CRAFFT questionnaire in adolescents from Greater Buenos Aires. *Arch Argent Pediatr* 2019;117(5):301-305.

a. Family and Community Medicine Service of Hospital Italiano de Buenos Aires, Autonomous City of Buenos Aires, Argentina.

E-mail address:
Valeria Veto, M.D.:
valeria.vietto@hospitalitaliano.org.ar

Funding:
This study was funded through a research fellowship granted by the Mutual Association of Professionals of Hospital Italiano (Asociación Mutual de Profesionales del Hospital Italiano, AMPHI). The AMPHI did not have any participation in the study design, data collection, analysis, interpretation, manuscript writing or decision to send it for publication.

Conflict of interest:
None.

Received: 9-21-2018
Accepted: 3-31-2019

INTRODUCTION

The initiation of psychoactive substance use during adolescence is associated with a higher risk for persistent substance use, abuse, dependence, and other comorbid disorders at a later stage in life.[1,2]

The most commonly used drugs among 14 to 18-year-old students include alcohol, tobacco, cannabis, and tranquilizers or sleeping pills.[3–6] In Argentina, in 2014, approximately 70 % of adolescents reported that they had used alcohol at least once, whereas 67 %, 36 %, and 16 % said they had tried energy drinks, tobacco, and marihuana, respectively.[7]

It has been documented that using structured screening tools during primary health care visits improves the detection of substance use problems in adolescents.[8]

The Car, Relax, Alone, Forget, Family and Friends, Trouble (CRAFFT) questionnaire is used to assess the risk for problematic alcohol and substance use, abuse or dependence in adolescents. Its acronym stands for the 6 key words that make up the questionnaire.[9]The instrument was translated and adapted into Spanish in Argentina,[10] and its performance was correlated to another instrument, the Problem Oriented Screening Instrument for Teenagers, substance use and abuse subscale (POSITuas).[11-13]

However, given that the sample included in the validation study was representative of the health subsystems because participants had union or private health insurance plans and a high level of education

compared to the national average, it is unknown whether the Argentina version (CRAFFTa) maintains its psychometric properties in different sociocultural settings.

The objective of this study was to assess the transferability of the CRAFFTa as a screening tool for problematic alcohol and drug use in an adolescent population of low socio-economic level.

POPULATION AND METHODS

We conducted an observational, cross-sectional, analytical study.

The target population corresponded to adolescents aged 11-19 years attending two secondary schools in the city of Boulogne Sur Mer, district of San Isidro, province of Buenos Aires, in November 2016. Individuals who had a diagnosis of developmental delay, mental disability or psychiatric disorder that undermined their autonomy to voluntarily decide to participate in the study were excluded.

Although the Family and Community Medicine Center San Pantaleón covered 4 secondary schools, only those where the health team conducted community outreach activities for the promotion and prevention of health aimed at children and adolescents were selected, and the respective education authorities were asked for their approval.

The transferability of the CRAFFTa in the studied population was assessed using the POSITuas as a reference test (*Annexes 1 and 2*) (Spanish version).[10] In both cases, a score of 1 was assigned to each "yes" answer, and 0 to each "no" answer. Individuals were considered to have a risk for problematic substance use, abuse or dependence if they scored a total of 2 or more, respecting the cut-off point established by the original authors of both instruments.

For data collection, all students who attended each school on a specific, arbitrarily selected date during the corresponding school year were invited to participate. The physicians of the research team went into the classrooms during school hours and delivered the printed tools in an opaque envelope to each participant, after obtaining their oral informed consent. In order to warrant participants' confidentiality, privacy, and autonomy, and in agreement with the Convention on the Rights of the Child, National Law N.º 26,061 for the Comprehensive Protection of Children and Adolescents, and National Law N.º 26,529 for Patient Rights, Medical Records, and Informed Consents, questionnaires were completed in an anonymous manner and leaving out identifying data. In accordance with guideline 17 of the Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS),[14] parents' authorization for study participation was waived; the study protocol was approved by the Protocol Ethics Committee of Hospital Italiano de Buenos Aires on July 28th, 2016 (number 2863).

Reliability (KR-20 coefficient),[15] external criterion validity (Pearson correlation),[16] sensitivity and specificity, precision (Receiver Operating Characteristic [ROC] curve), negative predictive value (NPV) and positive predictive value (PPV) were assessed (considering a 72.2 % prevalence of alcohol use, as reported by the national government for the province of Buenos Aires),[17] using the GNU PSPP software and comparing each participant's answers to both questionnaires.

In addition, the construct validity was assessed using a confirmatory factor analysis (CFA), which estimated compound reliability and average variance extracted as expressions of reliability, and convergent validity, for which the answers to the CRAFFTa questionnaire were used. This analysis was done using the Mplus software, based on a single-factor structure[18-21] and the weighted least squares means and variance adjusted (WLSMV) estimator for dichotomous outcome measures.[22]

Participants were selected by consecutive sampling. According to the formula proposed by Jöreskog,[23] $[(k + 1)(k + 2)]/2$, where k means the number of indicators, 28 observations were necessary to establish an asymptotic covariance matrix and perform the CFA of the 6 questionnaire items. However, for conservative purposes and considering the most recent bibliography,[22] a sample size of at least 150 surveys was proposed.

RESULTS

Out of 270 students enrolled in the schools where the study was conducted, 163 adolescents were present in their classrooms and were invited to participate. After excluding cases who had left at least one question unanswered, 151 valid CRAFFTa questionnaires were obtained for the CFA, together with 146 valid CRAFFTa and POSITuas questionnaire pairs for the analysis of the rest of the psychometric properties (completion rate: 89.6 %). A score of 2 or more was obtained by 43 % (63) (95 % confidence interval [CI]: 20-35) of adolescents in the CRAFFTa, and by 27 % (40) (95 % CI: 35-52) in the POSITuas.

The reliability of the CRAFFTa, as measured by the KR-20 coefficient, was 0.681, while its criterion validity was 0.697. Compared to the POSITuas, the instrument's sensitivity was 93.4 %, and its specificity, 72.5 %, with a precision of 0.886, given by the ROC curve (95 % CI: 0.818-0.954). The PPV was 0.898 and the NPV, 0.966.

The results of overall fit indices of the CFA were adequate (see *Table 1*). The compound reliability was 0.872 (recommended: higher than 0.7)[15] and the average variance extracted, 0.718 (recommended: higher than 0.5)[15]. The convergent validity was acceptable because 5 standardized factor loadings showed values higher than recommended (higher than 0.5 and, ideally, higher than 0.7), and only 1 was within the recommended limit, with a 0.47 value.[23] All factor loadings were statistically significant ($p < 0.00001$) (*Figure 1*).

DISCUSSION

This study tested the transferability of the CRAFFTa questionnaire in adolescents who attended school in a low socio-economic neighborhood in Greater Buenos Aires.

Comparing answers to the POSITuas questionnaire, the CRAFFTa showed an acceptable external criterion validity (0.697) and an adequate precision (0.886).

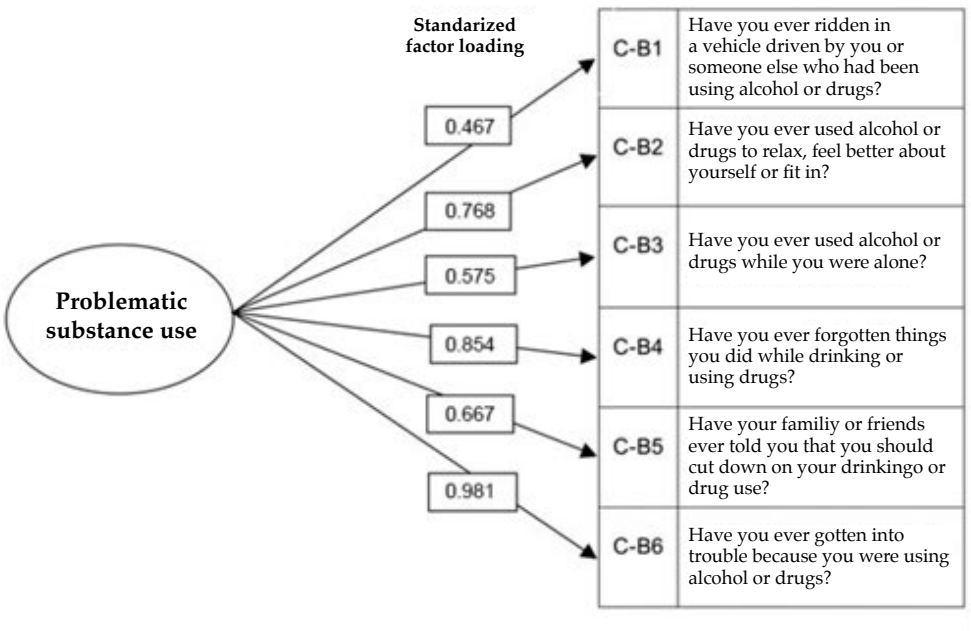
Likewise, it demonstrated an adequate performance in its operating characteristics. The sensitivity was 93.4 %, which was higher than that reported by the validation studies for the original and reference instrument (76 % and 59 %, respectively). Although specificity was 72.5 %, which was slightly lower than that obtained in other studies (94 % and 88 %, respectively), and considering the purpose of the instrument, the values observed here were deemed adequate and supported its use as a screening test.

TABLE 1. *Overall fit indices of confirmatory factor analysis*

Indicators	*p* value χ^{2a}	RMSEA	CFI	TLI	WRMR
Desirable values for indicator	> 0.05	< 0.08	> 0.95	> 0.95	< 1
Values obtained with the WLSMV method	0.459	0.000	1.000	1.002	0.509

[a]*p* value of the χ^2 test.
RMSEA: root mean square error of approximation; CFI: comparative fit index; TLI: Tucker-Lewis index;
WRMR: weighted root mean square residual; WLSMV: weighted least squares means and variance adjusted method.

FIGURE 1. *Confirmatory factor analysis. It describes the standardized factor loadings using the weighted least square means and variance adjusted method*



In addition, considering the setting of a high prevalence of psychoactive substance use where our study was conducted,[17] the PPV (0.898) and NPV (0.966) were excellent. It is worth noting that, although it would have been ideal to use the prevalence of alcohol or marihuana or other drug use to establish the instrument's predictive values, such combined information was not available because the official numbers are reported for each substance separately.[17] The prevalence of alcohol use was applied for the analysis because it was the one that showed more indicators of use among adolescents.

In relation to the reliability of the CRAFFTa, the estimations obtained with both methods showed adequate values (0.681 for the KR-20 coefficient; 0.872 for the compound reliability, and 0.718 for the average variance extracted in the CFA). Prior studies had documented an internal consistency using Cronbach's alpha (varying between 0.64 and 0.74)[9,18,24] or the KR-20 coefficient (0.74).[19] In addition, the successful CFA results were consistent with those carried out by previous authors, thus confirming the instrument's single-factor structure.[18-21]

A possible limitation of this study is that data were collected from self-reports, which may not reflect actual substance use by survey respondents and may result in an information bias because of fear to punishment or reprimand about the behavior under study. For this reason, anonymity of answers was warranted by using closed, opaque envelopes and leaving out all identifying data and, in accordance with the CIOMS guidelines, parents' authorization was waived, thus safeguarding participants from the possibility of being questioned or intimidated. Prior studies also documented that self-reported alcohol and/or psychoactive substance use was a reliable measure in clinical and school settings.[25]

One of the strengths of this study was that the sample of adolescents was obtained in the school setting because that is where public and primary health care actions are planned in the framework of primary care practice aimed at the community.[26]

In addition, and given that the instrument's validity had been tested in Argentina in adolescents from a middle- and high-socioeconomic level, the results of this study support its use as a screening instrument also in primary health care centers (PHCCs) located in low-resource communities, which will allow for the detection of cases that require individualized interventions.

CONCLUSION

The psychometric properties of the CRAFFTa questionnaire are acceptable to support the use of this instrument in the screening for problematic alcohol and substance use in the adolescent population with a low socio-economic level. ■

REFERENCES

1. Bauman A, Phongsavan P. Epidemiology of substance use in adolescence: prevalence, trends and policy implications. *Drug Alcohol Depend*. 1999; 55(3):187-207.
2. Grant JD, Scherrer JF, Lynskey MT, Lyons MJ, et al. Adolescent alcohol use is a risk factor for adult alcohol and drug dependence: evidence from a twin design. *Psychol Med*. 2006; 36(1):109-18.
3. Miech RA, Johnston LD, O'Malley PM, Bachman JG, et al. Monitoring the Future national survey results on drug use, 1975–2017: Volume I, Secondary school students [Internet]. Ann Arbor: Institute for Social Research, The University of Michigan, 2018. [Accessed on: September 21st, 2018]. Available at: http://monitoringthefuture.org/pubs/monographs/mtf-vol1_2017.pdf.
4. ESPAD Group. ESPAD Report 2015: Results from the European School Survey Project on Alcohol and Other Drugs. Luxembourg: Publications Office of the European Union; 2016. [Accessed on: September 21st, 2018]. Available at: http://www.espad.org/sites/espad.org/ files/TD0116475ENN.pdf.
5. Observatorio Español de las Drogas y las Adicciones. Informe 2017. Alcohol, tabaco y drogas ilegales en España. Encuesta domiciliaria sobre alcohol y drogas en España (EDADES), 1995-2015. Madrid: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad; 2017. [Accessed on: September 21st, 2018]. Available at: http://www.pnsd.mscbs.gob.es/profesionales/sistemasInformacion/sistemaInformacion/pdf/2017_Informe_EDADES.pdf.
6. Observatorio Español de las Drogas y las Adicciones. Encuesta sobre uso de drogas en enseñanzas secundarias en España (ESTUDES) 2016/2017. Madrid: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Secretaría de Estado de Servicios Sociales e Igualdad. Delegación del Gobierno para el Plan Nacional sobre Drogas; 2018. [Accessed on: September 21st, 2018]. Available at: http://www.pnsd.mscbs.gob.es/profesionales/sistemasInformacion/sistemaInformacion/pdf/2016_2017_ESTUDES.pdf.
7. Secretaría de Programación para la Prevención de la Drogadicción y Lucha contra el Narcotráfico (SEDRONAR). Sexto estudio nacional sobre consumo de sustancias psicoactivas en estudiantes de enseñanza media 2014. Boletín N.º 1 Patrones y magnitud del consumo: diagnóstico a nivel país. [Accessed on: September 21st, 2018]. Available at: http://observatorio.gob.ar/media/k2/attachments/AS_14337909681.pdf.
8. Wilson CR, Sherritt L, Gates E, Knight JR. Are clinical impressions of adolescent substance use accurate? *Pediatrics*. 2004; 114(5):e536-40.
9. Knight JR, Sherritt L, Shrier LA, Harris SK, et al. Validity of the CRAFFT substance abuse screening test among adolescent clinic patients. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2002; 156(6):607-14.
10. Bertini MC, Busaniche J, Baquero F, Eymann A, et al. Adaptación transcultural y validación del test CRAFFT como prueba de pesquisa para consumo problemático, abuso y dependencia de alcohol y otras sustancias en un grupo de adolescentes argentinos. *Arch Argent Pediatr*. 2015; 113(2):114-8.

11. Rahdert ER. Problem Oriented Screening Instrument for Teenagers (POSIT). In: Rahdert ER (ed.). *The Adolescent assessment/referral system manual*. Rockville, MD: National Institute on Drug Abuse; 1991.Págs.67-8.
12. Knight JR, Goodman E, Pulerwitz T, DuRant RH. Reliability of the Problem Oriented Screening Instrument for Teenagers (POSIT) in adolescent medical practice. *J Adolesc Health*. 2001; 29(2):125-30.
13. Mariño MC, González Forteza C, Andrade P, Medina-Mora ME. Validación de un cuestionariopara detectar adolescentes con problemas por el uso de drogas. *Salud Ment*. 1998; 21(1):27-36.
14. Organización Panamericana de la Salud y Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médica. Pautas éticas internacionales para la investigación relacionada con la salud con seres humanos. 4ta ed. Ginebra: Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas (CIOMS); 2016. [Accessed on: September 21st, 2018]. Available at: https://cioms.ch/wp-content/uploads/2017/12/CIOMS-EthicalGuideline_SP_INTERIOR-FINAL.pdf.
15. Hair JF, Anderson RR, Tatham RL, Black WC. Multivariate Data Analysis. 4.a ed. Englewood Cliffs, NJ: Prentice Hall; 1995.
16. Streiner DL. A checklist for evaluating the usefulness of rating scales. *Can J Psychiatry*. 1993; 38(2):140-8.
17. Secretaría de Programación para la Prevención de la Drogadicción y Lucha contra el Narcotráfico (SEDRONAR). Sexto estudio nacional sobre consumo de sustancias psicoactivas en estudiantes de enseñanza media 2014. Boletín N.° 4. Patrones y magnitud del consumo: diagnóstico Región Centro. [Accessed on: September 21st, 2018]. Available at: http://www.observatorio.gov.ar/media/k2/attachments/VIZEstudioZNacionalZaZEstudiantesZdeZNivelZMedioZCENTROZ-ZAoZ2014.pdf.
18. Reyna-Barajas GV, Copertari-Isaacson LF, González-Betanzos F, Padrós-Blàzquez F. Estudio psicométrico del instrumento CARLOS (CRAFFT) en estudiantes universitarios mexicanos. *Evaluar*. 2016; 16(1):10-9.
19. Rial A, Kim-Harris S, Knight JR, Araujo M, et al. Validación empírica del CRAFFT Abuse Screening Test en una muestra de adolescentes españoles. *Adicciones*. 2018:1105. [In press]. [Accessed on: September 21st, 2018]. Available at: http://adicciones.es/index.php/adicciones/article/ view/1105.
20. WartbergL, KristonL, DiestelkampS, ArnaudN, etalhttps://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Thomasius%20R%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=27064750. Psychometric properties of the German version of the CRAFFT. *Addict Behav*. 2016; 59:42-7.
21. Subramaniam M, Cheok C, Verma S, Wong J, et al. Validity of a brief screening instrument-CRAFFT in a multiethnic Asian population. *Addict Behav*. 2010; 35(12):1102-4.
22. Brown T. Confirmatory factor analysis for applied research. New York: The Guilford Press, 2006.
23. Jöreskog K, Sörbom D. PRELIS 2: User's reference guide. Chicago: Scientific Software Internacional, 1996.
24. Dhalla S, Zumbo BD, Poole G. A review of the psychometric properties of the CRAFFT instrument: 1999-2010. *Curr Drug Abuse Rev*. 2011; 4(1):57-64.
25. Winters KC, Stinchfield RD, Henly GA, Schwartz RH. Validity of adolescent self-report of alcohol and other drug involvement. *Int J Addict*. 1990-1991; 25(11A):1379-95.
26. Gofin J, Gofin R. Atención primaria orientada a la comunidad: un modelo de salud pública en la atención primaria. *Rev Panam Salud Pública*. 2007; 21(2/3):177-84.

ANNEX 1.
CUESTIONARIO DE PESQUISA DE PROBLEMAS EN ADOLESCENTES (POSITuas)

El propósito de estas preguntas es ayudarnos a conocer la mejor manera de ayudarte. Por esto, trata de responderlas con franqueza.

Este no es un examen; no hay respuestas correctas o incorrectas. Todas las respuestas serán confidenciales.

Contesta todas las preguntas. Si alguna de ellas no se aplica exactamente a ti, escoge la respuesta que más se acerque a la verdad en tu caso. Por favor, marca una "X" sobre tu respuesta.

Si no comprendes alguna palabra, pide ayuda a la persona encargada.

¡Gracias!

1.	¿Te metes en problemas porque consumes drogas o bebidas alcohólicas en la escuela?	Sí_	No_
2.	¿Te has hecho daño o le has hecho daño a otra persona accidentalmente estando bajo los efectos del alcohol o de drogas?	Sí_	No_
3.	¿A veces, no puedes participar en actividades porque te has gastado el dinero en drogas o bebidas alcohólicas?	Sí_	No_
4.	¿Sientes, a veces, que eres adicto(a) al alcohol o las drogas?	Sí_	No_
5.	¿Has comenzado a consumir mayor cantidad de alcohol o drogas para obtener el efecto que deseabas?	Sí_	No_
6.	¿Te vas, a veces, de alguna fiesta porque no hay bebidas alcohólicas o drogas?	Sí_	No_
7.	¿Sientes un deseo constante de consumir bebidas alcohólicas o drogas?	Sí_	No_
8.	¿Has tenido un accidente automovilístico estando bajo el efecto del alcohol o de drogas?	Sí_	No_
9.	¿Se te olvidan las cosas que hiciste mientras estabas consumiendo alcohol o drogas?	Sí_	No_
10.	Durante el mes pasado, ¿has manejado un automóvil estando borracho(a) o drogado(a)?	Sí_	No_
11.	¿El uso de alcohol o drogas te produce cambios repentinos de humor, como pasar de estar contento(a) a estar triste o viceversa?	Sí_	No_
12.	¿Pierdes días de clase o llegas tarde a la escuela por haber consumido bebidas alcohólicas o drogas?	Sí_	No_
13.	¿Te han dicho tus familiares o amigos que debes reducir el uso de bebidas alcohólicas o drogas?	Sí_	No_
14.	¿Tienes discusiones serias con tus amigos o con miembros de tu familia por el uso que haces de bebidas alcohólicas o drogas?	Sí_	No_
15.	Cuando consumes bebidas alcohólicas o drogas, ¿tiendes a hacer cosas que normalmente no harías, tales como desobedecer reglas, violar leyes o llegar tarde a casa?	Sí_	No_
16.	¿Tienes dificultades en tus relaciones con alguno de tus amigos debido a las bebidas alcohólicas o drogas que consumes?	Sí_	No_
17.	¿Sientes que, a veces, no puedes controlar el deseo de consumir bebidas alcohólicas o drogas?	Sí_	No_

Cada respuesta afirmativa suma un punto. Se considera en riesgo de uso problemático, abuso o dependencia de alcohol o drogas un total de dos puntos o más.

ANNEX 2.
VERSIÓN ARGENTINA DEL CUESTIONARIO *CRAAFT*: CRAAFTa

PARTE A

Durante los últimos 12 meses:

1.	¿Has consumido bebidas alcohólicas (más de unos pocos sorbos)?	Sí_	No_
2.	¿Has fumado marihuana?	Sí_	No_
3.	¿Has usado algún otro tipo de sustancias que alteren tu estado de ánimo o de conciencia?*	Sí_	No_

* El término "algún otro tipo" se refiere a drogas ilícitas, medicamentos de venta libre o de venta con receta médica, así como a sustancias inhalables que alteren tu estado mental. (Si respondiste "SÍ" a CUALQUIERA de las anteriores 3 preguntas, pasa a las preguntas B1-B6).

PARTE B

1.	¿Alguna vez, viajaste en un vehículo conducido por vos u otra persona que hubiera consumido alcohol o drogas?	Sí_	No_
2.	¿Alguna vez, usaste alcohol o drogas para relajarte, sentirte mejor con vos mismo(a) o para integrarte a un grupo?	Sí_	No_
3.	¿Alguna vez, consumiste alcohol o drogas mientras estabas solo(a)?	Sí_	No_
4.	¿Alguna vez, te olvidaste de cosas que hiciste por haber consumido de alcohol o drogas?	Sí_	No_
5.	¿Alguna vez, tu familia o amigos te dijeron que disminuyeras el consumo de alcohol o drogas?	Sí_	No_
6.	¿Alguna vez, tuviste problemas por haber consumido alcohol o drogas?	Sí_	No_

Cada respuesta afirmativa suma un punto. Se considera en riesgo de uso problemático, abuso o dependencia de alcohol o drogas un total de dos puntos o más.

¿Existe una asociación entre la concentración de vitamina D y la alergia a la proteína de la leche de vaca durante la lactancia?

Is there an association between vitamin D levels and cow's milk protein allergy at infancy?

Dra. Nazli Ercan[a], Dra. İlknur B. Bostanci[b], Prof. Asoc. Dra. Serap Ozmen[b] y Dr. Mustafa A. Tekindal[c]

RESUMEN

Objetivo. La alergia alimentaria es un problema de salud pública. Los objetivos fueron determinar la asociación entre la alergia a la proteína de la leche de vaca (APLV) y la vitamina 25(OH)D en los lactantes diagnosticados con APLV y la asociación entre la 25(OH)D y (a) tamaño de la zona indurada en la prueba intraepidérmica, (b) IgE específica para leche y (c) IgE específica para caseína.

Métodos. Estudio de casos y controles prospectivo, observacional con niños < 2 años con APLV confirmada mediante prueba de exposición oral al alimento. Se incluyó a lactantes sanos como controles. La concentración sérica de 25(OH)D se obtuvo en ambos grupos. Se estudió la correlación entre la vitamina D y la APLV.

Resultados. Entre los pacientes (n: 56), el 41,1 % (n: 23) tenía alergia mediada por la IgE y el 58,9 % (n: 33), alergia no mediada por la IgE. No hubo diferencias estadísticamente significativas entre los grupos con APLV y de referencia (n: 55) en la 25(OH)D (33,85 ± 16,18 ng/ml, 30,70 ± 14,90 ng/ml; respectivamente, p : 0,289). No hubo diferencias estadísticamente significativas entre los grupos según la 25(OH)D (adecuada, insuficiencia, deficiencia; p = 0,099). Con la prueba intraepidérmica, se determinó una correlación negativa sin significancia estadística entre la zona indurada del antígeno de la leche y la 25(OH)D (p: 0,794; r = -0,037).

Conclusiones. No se observaron diferencias significativas en la 25(OH)D entre ambos grupos. Estos resultados no respaldan la solicitud de rutina de análisis de 25(OH)D en los lactantes con APLV.

Palabras clave: *alergia a la leche, alergia alimentaria, vitamina D.*

a. Universidad de Ciencias de la Salud, Hospital de Formación e Investigación de Gülhane, Departamento de Alergia e Inmunología Pediátricas.
b. Hospital de Formación e Investigación en Salud Infantil y Enfermedades Pediátricas, Ginecología y Obstetricia Dr. Sami Ulus, Departamento de Alergia e Inmunología Pediátricas.
c. Escuela de Medicina de Başkent Üniversitesi, Departamento de Bioestadística.
Ankara, Turquía.

Correspondencia:
Dra. Nazli Ercan:
drnazliercan@gmail.com

Financiamiento:
Ninguno.

Conflicto de intereses:
Ninguno que declarar.

Recibido: 29-7-2018
Aceptado: 11-3-2019

http://dx.doi.org/10.5546/aap.2019.306
Texto completo en inglés:
http://dx.doi.org/10.5546/aap.2019.eng.306

Cómo citar: Ercan N, Bostanci İB, Ozmen S, Tekindal MA. ¿Existe una asociación entre la concentración de vitamina D y la alergia a la proteína de la leche de vaca durante la lactancia?. *Arch Argent Pediatr* 2019;117(5):306-313.

INTRODUCCIÓN

Las alergias alimentarias constituyen la mayoría de las reacciones alérgicas durante la niñez temprana. En el grupo etario pediátrico (especialmente en los pacientes menores de 3 años), su prevalencia es del 6 % en comparación con la prevalencia del 3,5 %-4 % observada en la población general.[1] Las causas más frecuentes de alergias alimentarias varían según la región geográfica, la genética de la población, la cultura alimentaria con métodos específicos de cocción y la introducción de alimentos nuevos a los lactantes.[2] Las principales causas de las alergias alimentarias (80 %) son la proteína de la leche de vaca (PLV), el huevo, la soja, el maní y la harina de trigo. La alergia a la proteína de la leche de vaca (APLV) es un problema de salud importante, en especial en los primeros dos años de vida, y es una de las alergias alimentarias más frecuentes.[3] Una explicación posible de las reacciones relacionadas con los alimentos podría ser el aumento de la deficiencia de vitamina D [25(OH) D] durante la niñez, que se considera sincrónica con la alergia alimentaria.[4]

Las primeras pistas que respaldan la asociación entre las alergias alimentarias y la deficiencia de vitamina D surgieron a partir de las diferencias informadas en las prescripciones de EpiPen (inyección de epinefrina, USP) entre las regiones del norte y del sur de los Estados Unidos de América, que se consideraron causadas por diferencias en la exposición a la

radiación ultravioleta B.[5] Estos mismos hallazgos se replicaron y ampliaron a los ingresos por anafilaxia en los departamentos de emergencia en diferentes latitudes de Australia.[6] Osborne NJ y col. informaron que la prevalencia de alergia alimentaria y eccema, pero no de asma, está fuertemente relacionada con la latitud del lugar de residencia. Este estudio respaldó la hipótesis de que la irradiancia solar y sus efectos asociados sobre el estado con respecto a la vitamina D podrían actuar sobre el aumento de la prevalencia de alergia alimentaria y eccema. Las diferencias en la latitud también se observaron en los estudios de prevalencia de alergia alimentaria.[7] Asimismo, se ha sugerido que las diferencias estacionales en la exposición a los rayos ultravioletas contribuirían al desarrollo de alergias alimentarias durante la niñez temprana. En estudios recientes, se ha demostrado que los pacientes con alergia alimentaria a menudo experimentan niveles bajos de rayos ultravioletas en el ambiente y, en consecuencia, tienen fuentes menores de vitamina D, especialmente aquellos nacidos durante el otoño y el invierno.[8,9]

La deficiencia de vitamina D podría provocar la destrucción de las defensas, como la función de barrera de la mucosa o de las catelicidinas, lo que causa anomalías en la flora microbiana. Esto podría llevar al desarrollo de infecciones gastrointestinales; como resultado de esto, el sistema inmunitario podría quedar fácilmente expuesto a los alérgenos alimentarios. Por lo tanto, con la destrucción de la tolerancia inmunitaria y otros efectos posibles de la deficiencia de vitamina D sobre la respuesta inmunitaria, podrían ocurrir otras alergias alimentarias.[10]

En este estudio, proponemos la hipótesis de que la vitamina D podría actuar sobre la patogenia de la APLV. El objetivo principal de este estudio fue determinar la asociación posible entre la concentración de 25(OH)D y los lactantes que tienen APLV al momento del diagnóstico inicial. El objetivo secundario fue determinar la asociación entre la concentración de 25(OH)D y (a) el tamaño de la zona indurada en la prueba intraepidérmica, (b) la IgE específica para la leche y (c) la IgE específica para la caseína.

POBLACIÓN Y MÉTODOS

Este estudio de casos y controles se llevó a cabo en el Departamento de Alergia e Inmunología Pediátricas del Hospital de Formación e Investigación en Salud Infantil y Enfermedades Pediátricas, Ginecología y Obstetricia Dr. Sami Ulus en Angora, Turquía, a lo largo de un año. El estudio estuvo aprobado (número: 223-2013, http://akeah.gov.tr) por el comité de ética de los centros de investigación clínica del Ministerio de Salud de Turquía. Se obtuvo el consentimiento informado de las familias de todos los lactantes antes de su inscripción en el estudio.

El criterio de inclusión del grupo del estudio fue edad menor a 2 años al momento del primer ingreso al Departamento de Alergia e Inmunología Pediátricas con sospecha de APLV. Entre los 92 lactantes, se incluyó a 56 en el grupo del estudio y recibieron el diagnóstico definitivo de APLV con la prueba de exposición oral al alimento. El grupo de referencia (n = 55) se formó a partir de los niños que asistían a los consultorios ambulatorios de atención preventiva, con lactantes ingresados para un chequeo de rutina sin antecedentes de alergias. Para garantizar la homogeneidad de los grupos, se hicieron coincidir las fechas de nacimiento de los controles con los pacientes del estudio según la estación. Ningún paciente requirió hospitalización durante el estudio.

No se incluyó en el estudio a los lactantes con enfermedades crónicas conocidas (por ejemplo, enfermedad pulmonar crónica, cardiopatía congénita, insuficiencia renal crónica, inmunodeficiencia y desnutrición, etc.), niños que estuvieran realizando una dieta de eliminación por sospecha de APLV (debido a la posibilidad de deficiencia de vitamina D existente) ni aquellos que ya tuvieran diagnóstico de APLV. Se recolectaron los datos iniciales de los grupos del estudio y de referencia, especialmente los siguientes: (1) datos demográficos; (2) concentración sérica de 25(OH) D, calcio, fósforo, fosfatasa alcalina, IgE total y (3) resultados de las pruebas intraepidérmicas. Al momento del diagnóstico, se estudiaron todas las muestras de suero mediante inmunoensayo de quimioluminiscencia para determinar la concentración de 25(OH)D con el analizador SHIMADZU-API LC-MS-API 32000. Como describieron Holick y col.,[11] la concentración de vitamina D se consideró deficiente si era ≤20 ng/ml, insuficiente si era de 21 ng/ml a 29 ng/ml, y suficiente si era ≥30 ng/ml.

Se realizó la prueba intraepidérmica directamente sobre la piel de la espalda o del antebrazo, a una distancia regular de 2 centímetros, con una lanceta Stallerpoint (Stallergenes®) con los antígenos de leche, yema de huevo, clara de huevo, harina de trigo, gato,

papa, control negativo e histamina (ALK, Abello, Copenhague, Dinamarca) y, para la leche fresca, se usó la prueba de punción intraepidérmica. Como aeroalérgeno, se utilizó solo el antígeno epitelial de gato dada su elevada actividad alergénica.[12] Se evaluó la prueba 20 minutos más tarde, y se consideró que una zona indurada de >3 mm constituía un resultado positivo.

El diagnóstico definitivo de APLV se estableció siguiendo los pasos de antecedentes médicos, examen físico y prueba de exposición oral al alimento, como se describió anteriormente.[13,14] Por lo tanto, a todo el grupo del estudio se le realizaron las siguientes pruebas: (1) prueba intraepidérmica, (2) IgE específica para la leche de vaca y la caseína (para ambos parámetros, se consideró como positivo un valor de ≥0,35 kU/l; Dr. Fooke-Achterrath Laboratorien GmbH. Habichtweg 16, D41468 Neuss, Alemania), (3) dieta de eliminación diagnóstica y, por último, (4) prueba de exposición oral al alimento. La prueba de exposición oral al alimento estuvo contraindicada en el caso de los niños con antecedentes de anafilaxia en el último año, confirmada por un resultado positivo en la prueba intraepidérmica o IgE específica, y también en los lactantes con desnutrición como manifestación tardía de la APLV. El diagnóstico de alergia alimentaria múltiple se confirmó mediante la prueba de exposición oral con todos los alimentos sospechosos en los pacientes con alergia a la leche de vaca. Se dividió a los pacientes con diagnóstico de APLV en dos subgrupos, como describieron anteriormente Allen KJ y col.:[15] alergia mediada por la IgE (n = 23; 41,1 %) (incluye urticaria, angioedema, anafilaxia, sibilancias y conjuntivitis) o no mediada por la IgE (n = 33; 58,9 %) (incluye dermatitis atópica, enteropatía inducida por proteínas alimentarias, enterocolitis y proctocolitis).

En primer lugar, se comparó la concentración de 25(OH)D de los grupos del estudio y de referencia al momento del diagnóstico y se evaluó estadísticamente su relación con el desarrollo de APLV. En segundo lugar, se realizó un análisis de subgrupo (subgrupos de alergia mediada por la IgE y no mediada por la IgE). Dado que este fue un estudio limitado en el tiempo y que las diferencias estacionales podrían haber generado un sesgo, se distribuyó a los niños de manera equitativa en el grupo del estudio y el grupo de referencia según la estación. En un principio, se estimó un tamaño de la muestra de 92 niños, con una potencia del 80 % y un nivel de significación de $p = 0,05$. Se utilizó el programa SPSS para Windows, versión 15.0 (SPSS, Inc., Chicago, IL) para el análisis estadístico. Se usó la prueba de Kolmogorov-Smirnov para una muestra para analizar la normalidad de las variables continuas, y la prueba de la U de Mann-Whitney para comparar las variables continuas. Los datos se describieron como mediana (mín.-máx.) y media ± desviación estándar, cantidad y porcentaje, según el tipo de variable. Para los análisis de correlación, se realizó la prueba de correlación de Spearman.

RESULTADOS

En la *Figura 1*, se muestra el diagrama de flujo del estudio. En la *Tabla 1*, se describen los parámetros clínicos y demográficos de los grupos del estudio y de referencia. No se observaron diferencias significativas entre el grupo del estudio y el de referencia en cuanto a los factores de riesgo independientes que podrían tener un efecto sobre la concentración de vitamina D en los lactantes. Algunos de ellos son: estilo de vestimenta de las madres (p: 0,390), uso de protectores solares (p: 0,345), duración de la suplementación con vitamina D durante el embarazo (p: 0,406) o durante la lactancia (p: 0,545), duración de la lactancia (p: 0,350). Como era previsible, la APLV fue más frecuente en el primer hijo de las familias del grupo del estudio (p: 0,003) (*Tabla 1*).

No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre el grupo de APLV y el grupo de referencia en cuanto a la concentración sérica de 25(OH)D inicial al momento del diagnóstico (33,85 ± 16,18 ng/ml, 30,70 ± 14,90 ng/ml, respectivamente; $p = 0,289$). Además, no se hallaron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos con respecto a la concentración sérica de calcio, fósforo y fosfatasa alcalina ($p = 0,403$, $p = 0,300$ y $p = 0,369$, respectivamente) (*Tabla 2*). En la *Tabla 3*, se muestra la clasificación de la concentración de vitamina 25(OH)D. No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre el grupo de APLV y el de referencia en relación con el sistema de clasificación de la vitamina D ($p = 0,099$) (*Tabla 3*).

El diagnóstico de los pacientes del grupo de APLV correspondió principalmente a lactantes con dermatitis atópica (n: 27, 48 %), seguida de enfermedades mediadas por la IgE (urticaria, angioedema, anafilaxia, sibilancias y conjuntivitis) en 23 pacientes (41,1 %). No

se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los subgrupos diagnósticos de APLV (mediada y no mediada por la IgE) en relación con la concentración de 25(OH)D (p = 0,587). Se compararon los lactantes con APLV (n: 20), los que tenían proctocolitis sin prueba intraepidérmica positiva (n: 10) y los que tenían APLV y alergias alimentarias múltiples (n: 26) según la concentración de 25(OH)D. No se hallaron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos (p = 0,766).

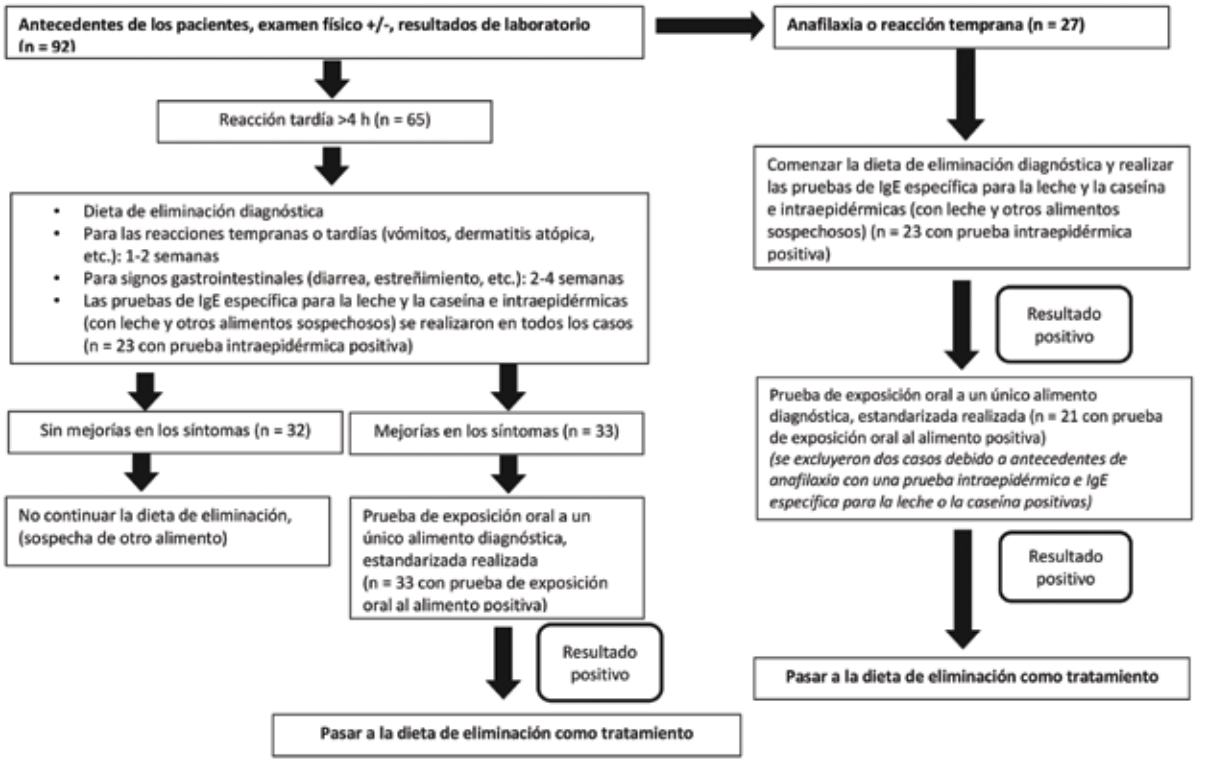
Otro objetivo del estudio era determinar la asociación entre la concentración sérica de 25(OH)D y (a) el tamaño de la zona indurada en la prueba intraepidérmica, (b) la IgE específica para la leche y (c) la IgE específica para la caseína en los lactantes con APLV. En el grupo del estudio, se estableció una débil correlación negativa sin significancia estadística entre la concentración de vitamina D y el diámetro de la zona indurada de la prueba intraepidérmica con antígenos de la leche (p = 0,794) (r = -0,037). Asimismo, no se estableció una correlación significativa entre la concentración sérica de 25(OH)D y el diámetro de la zona indurada obtenida con leche de vaca fresca (p = 0,902; r = -0,017). No se halló una correlación significativa entre la IgE específica para la leche y la concentración de 25(OH)D (p = 0,47; r = +0,1). Se detectó una débil correlación negativa entre la IgE específica para la caseína y la concentración de 25(OH)D (p = 0,706; r = -0,052).

DISCUSIÓN

No se observaron diferencias estadísticamente significativas en términos de la concentración de vitamina D entre el grupo del estudio y el de referencia. Al clasificar la concentración de 25(OH)D en adecuada, deficiencia o insuficiencia, no se hallaron diferencias significativas entre el grupo de APLV y el grupo de referencia. Se investigaron los posibles factores de riesgo independientes que podrían actuar sobre la aparición de APLV en ambos grupos. Salvo por el orden de nacimiento de los lactantes, todas las variables fueron similares en el grupo del estudio y en el de referencia.

En la bibliografía se encontraron pocos estudios publicados que investigaran la relación entre la concentración de vitamina D y la alergia o sensibilización alimentaria.[16-24] Según los resultados de la Encuesta Nacional de Examen de Salud y Nutrición (*National Health and Nutrition Examination Survey*, NHANES), después

FIGURA 1. *Diagrama de flujo del estudio*



del ajuste multivariado, la sensibilización al maní definida según la valoración de la IgE específica era dos veces más probable en los niños y adolescentes cuya concentración de 25(OH)D era de <15 ng/ml en comparación con aquellos que tenían una concentración de 25(OH)D de >30 ng/ml.[20] No obstante, en el mismo estudio, no se informó una asociación significativa entre la sensibilización a la leche de vaca y la concentración de vitamina D. Asimismo, no se informó una correlación significativa entre la concentración de vitamina D y los síntomas de alergia, como el eccema. Los investigadores concluyeron que la deficiencia de vitamina D está asociada con una mayor sensibilización a la IgE en los niños y adolescentes, y señalaron otros estudios sobre el mismo tema.[20]

Evidencia adicional de una conexión entre la deficiencia de vitamina D y la alergia alimentaria se publicó recientemente a partir de un estudio de cohorte poblacional en lactantes menores de 1 año realizado en Melbourne/Australia.[22] Los lactantes nacidos de padres australianos, pero no de padres nacidos en el extranjero, y que tenían insuficiencia de vitamina D (≤50 nmol/l) tenían más posibilidades de tener alergia al maní (P = 0,006) o al huevo (P = 0,025) que aquellos con una concentración adecuada de

Tabla 1: *Características demográficas y parámetros clínicos del estudio*

	Grupo de APLV (n = 56)	**Grupo de referencia (n = 55)**	**Valor *p***
Edad (meses) [media ± DE]	7,25 ± 3,92	7,82 ± 4,20	0,463
Sexo (n, %)			
Femenino	24 (42,9)	19 (34,5)	
Masculino	32 (57,1)	36 (65,5)	0,369
Orden de nacimiento [mediana]	1	2	0,003
Edad gestacional (n, %)			
Nacimiento a término	51 (91)	54 (98,2)	
Nacimiento prematuro	5 (8,9)	1 (1,8)	0,098
Edad de la madre al momento del parto (años)			
Media ± DE	27,63 ± 4,79	26,82 ± 5,12	0,393
Duración de la suplementación con vitaminas durante el embarazo (meses)			
Media ± DE	5,42 ± 2,11	5,00 ± 1,82	0,406
Inicio de suplementación con vitamina D durante la lactancia (meses) (400 UI/día)			
Mediana de meses (mín.-máx.)	1 (1-6)	1 (1-10)	0,645
Duración de la suplementación con vitamina D durante la lactancia (meses)			
Media ± DE	5,58 ± 4,16	6,06 ± 3,80	0,545
Nutrición del lactante durante los primeros seis meses (n, %)			
Lactancia materna	43 (76,8)	45 (81,8)	
Lactancia materna + leche maternizada	11 (19,6)	7 (12,7)	0,570
Leche maternizada	2 (3,6)	3 (5,4)	
Duración de la lactancia materna (meses)			
Media ± DE	6,62 ± 4,08	7,36 ± 4,11	0,350
Antecedentes de alergia en un familiar de primer grado (n, %)	29 (51,8)	27 (52,7)	0,921
Tipo de alergia en la familia (n, %)			
Asma	8 (14,3)	20 (36,4)	
Rinitis alérgica	8 (14,3)	2 (3,6)	
Dermatitis atópica	3 (5,4)	-	
Alergia alimentaria	2 (3,6)	-	
Alergia medicamentosa	-	1 (1,8)	
Urticaria crónica	1 (1,8)	-	
Alergias múltiples	7 (12,5)	4 (7,3)	
Tabaquismo en la familia (n, %)	22 (39,3)	23 (41,8)	0,786
Hábitos maternos (n, %)			
Uso de protectores solares	12 (21,4)	8 (14,5)	0,345
Estilo de vestimenta			
Normal	29 (51,8)	24 (43,6)	0,390
Islámico (hijab)	27 (48,2)	31 (56,4)	
Consumo de lácteos	55 (98,2)	53 (96,4)	0,548

APLV: alergia a la proteína de la leche de vaca.

vitamina D, independientemente del estado con respecto al eccema. Entre los lactantes nacidos de padres australianos, aquellos con insuficiencia de vitamina D tenían el doble de probabilidades de tener alergias alimentarias múltiples que una alergia alimentaria única. Otro hallazgo interesante fueron los lactantes con sensibilización alimentaria. Los lactantes con insuficiencia de vitamina D tenían seis veces más probabilidades de ser alérgicos a un alimento que de tolerarlo. Los autores concluyeron que estos resultados evidenciarían que la suficiencia de vitamina D podría ser un factor protector importante contra la alergia alimentaria durante la infancia.[22]

Tabla 2. *Resultados de laboratorio de los grupos de APLV y de referencia*

	Grupo de APLV (n = 56, %)	**Grupo de referencia (n = 55, %)**	**Valor p**
Prueba intraepidérmica positiva			
Antígeno de la leche + leche fresca	18 (32,1)	0/55	
Leche fresca	2 (3,5)	0/55	
Leche fresca + huevo + antígeno de la leche	12 (21,4)	0/55	-
Leche fresca + huevo	9 (16)	0/55	
Huevos	1 (1,7)	0/55	
Otros (antígeno de la leche ± leche fresca/huevo/harina/papa/gato)	4 (7,1)	0/55	
Prueba intraepidérmica negativa			
Leche, yema de huevo, clara de huevo, harina de trigo, gato, papa, control negativo, histamina y leche fresca	10 (17,8)	55 (100)	-
Diámetro de la prueba intraepidérmica			
Con antígeno de la leche (media ± DE; mm)	3,40 ± 3,67	-	
Con leche fresca (media ± DE; mm)	6,11 ± 4,52	-	0,493
Con histamina (media ± DE; mm)	7,64 ± 2,26	7,80 ± 1,58	
IgE específica para la leche de vaca (media ± DE; kU/l)	1,06 ± 4,67	-	-
IgE específica para la caseína (media ± DE; kU/l)	0,26 ± 0,93	-	-
IgE sérica total (media ± DE; UI/l)	62,44 ± 75,47	28,79 ± 47,54	0,006
Concentración sérica de calcio (media ± DE; mg/dl)	10,17 ± 0,36	9,86 ± 0,39	0,403
Concentración sérica de fósforo (media ± DE; mg/dl)	5,67 ± 0,71	5,53 ± 0,70	0,300
Concentración sérica de fosfatasa alcalina (media ± DE; U/l)	219,93 ± 105,93	201,82 ± 105,72	0,369
Concentración sérica de 25(OH)D (media ± DE; ng/ml)	33,85 ± 16,18	30,70 ± 14,90	0,289

APLV: alergia a la proteína de la leche de vaca; mm: milímetros, DE: desviación estándar.

Tabla 3: *Clasificación de la concentración de vitamina D en los grupos de APLV y de referencia*

Concentración de vitamina D	**Grupo de APLV ng/ml**	**Grupo de referencia ng/ml**	**Valor p**
Total	n: 56 (100 %) 33,85 ± 16,18	n: 55 (100 %) 30,70 ± 14,90	0,289
Deficiencia de vitamina D (≤20 ng/ml)	n: 13 (23,2 %) 15,9 ± 14,59	n: 15 (27,3 %) 14,01 ± 7,80	
Insuficiencia de vitamina D (21-29 ng/ml)	n: 10 (17,9 %) 28,84 ± 16,07	n: 18 (32,7 %) 26,01 ± 10,84	0,099
Concentración de vitamina D adecuada (≥30 ng/ml)	n: 33 (58,9 %) 56,83 ± 17,89	n: 22 (40 %) 52,08 ± 26,07	

APLV: alergia a la proteína de la leche de vaca.

En un estudio publicado recientemente sobre la dermatitis atópica o la sospecha de alergia alimentaria en los lactantes, se demostró que la concentración baja de vitamina D está asociada con una mayor sensibilización alimentaria. En particular, se demostró que la concentración baja de vitamina D puede causar una sensibilización a la PLV diez veces mayor.[23] Sin embargo, en este estudio, el grupo con alergia alimentaria se definió como sospechoso, pero el diagnóstico no se comprobó mediante la prueba de exposición oral al alimento. Una de las fortalezas de este estudio fue la realización de la prueba de exposición oral al alimento, la técnica diagnóstica de referencia, en todos los lactantes del estudio para el diagnóstico preciso de APLV.[14]

En la bibliografía, los estudios que investigaron la relación entre la alergia alimentaria y la concentración de vitamina D se centraron principalmente en la dermatitis atópica.[16,19,20,23-25] Nuestro estudio se diferencia en el hecho de que el grupo de APLV incluyó no solo casos de dermatitis atópica sino también otras presentaciones de APLV no mediadas por la IgE, como enteropatía inducida por proteínas alimentarias, enterocolitis y proctocolitis. Sin embargo, de manera similar a los datos publicados, nuestro grupo de APLV estuvo formado mayormente por pacientes con dermatitis atópica, y casi la mitad de ellos tenía una concentración sérica adecuada de vitamina D.

En un metanálisis publicado recientemente, no se informó una asociación significativa entre el estado con respecto a la vitamina D y la alergia alimentaria mediada por la IgE.[26] Asimismo, no identificamos una correlación estadísticamente significativa entre la concentración de vitamina D y ambos subgrupos diagnósticos de APLV (mediada y no mediada por la IgE). La interpretación de dos estudios de casos y controles, dos estudios transversales y un estudio de cohorte prospectivo incluidos en el metanálisis estuvo limitada por la falta de una definición estándar de deficiencia de vitamina D. Los autores también señalaron la necesidad de hallar un umbral óptimo para la concentración de vitamina D para mantener la función inmunitaria y prevenir las enfermedades atópicas.[26]

En la bibliografía, se observó que los lactantes con sensibilización a alérgenos múltiples en la prueba intraepidérmica y que tenían eccema atópico o alergia alimentaria tenían una concentración de 25(OH)D significativamente menor que los pacientes que tenían una sola sensibilización en la prueba intraepidérmica.[24] En nuestro estudio, 20 de los pacientes con APLV mostraron sensibilización solo a la leche de vaca en la prueba intraepidérmica, mientras que 26 pacientes también mostraron sensibilización a otros alérgenos (antígenos de huevo, harina de trigo, papa y gato). Por el contrario, cuando se comparó la concentración sérica de 25(OH)D de nuestro grupo de APLV entre la sensibilización solo a la leche de vaca o a alérgenos múltiples (según la prueba intraepidérmica), no se halló ninguna correlación significativa.

Existe una relación conocida entre la gravedad de los síntomas de APLV y el diámetro de la zona indurada en la prueba intraepidérmica y la concentración de IgE específica.[27] No se observó una correlación estadísticamente significativa entre el diámetro de la zona indurada con el antígeno de la leche y la concentración de vitamina D en los lactantes con APLV. Del mismo modo, tampoco se registró una correlación significativa entre la concentración de 25(OH)D y el diámetro de la zona indurada con leche fresca, leche de vaca e IgE específica para la caseína. Esto podría deberse a la cantidad relativamente baja de pacientes y se asumió que era una limitación del estudio.

Un punto fuerte fue la distribución equitativa de los nacimientos de nuestros pacientes entre las cuatro estaciones, las características de los pacientes –que incluían todas las formas clínicas de APLV– y el diagnóstico preciso de todos los participantes con la prueba de exposición oral al alimento. Al considerar un estudio que investigue la asociación entre la alergia alimentaria y la concentración sérica de vitamina D, la suplementación de las madres y los lactantes o el enriquecimiento nutricional con vitamina D complicaría mucho la investigación.[28] Del mismo modo, la ingesta materna de vitamina D también podría ser un factor protector adyuvante, o viceversa, sobre la alergia alimentaria.[20,29-31] En Turquía, como política de salud preventiva, y según las recomendaciones de las pautas de la Academia Estadounidense de Pediatría y de la Academia Europea de Pediatría,[32,33] se indica la suplementación diaria estimada con vitamina D a partir del segundo trimestre a todas las embarazadas (500 UI/día) y a todos los recién nacidos (400 UI/día) durante la lactancia. Por lo tanto, en nuestro estudio, todas las madres y los lactantes habían recibido suplementación con vitamina D durante el embarazo y la lactancia. Documentamos estrictamente la duración y la dosis de vitamina D durante el embarazo y la

lactancia para estandarizar a los pacientes y evitar el sesgo.

A modo de conclusión, no se estableció una relación estadísticamente significativa entre el grupo de APLV y los controles sanos en cuanto a la concentración de 25(OH)D. Aún se requieren estudios prospectivos multicéntricos futuros para investigar el estado ideal con respecto a la vitamina D en la APLV. Sin embargo, se sugiere que, durante el diagnóstico inicial de los lactantes con APLV, la realización de análisis de rutina para determinar la concentración de vitamina D no representa ningún beneficio. ■

REFERENCIAS

1. Nowak-Węgrzyn A, Wesley Burks A, Sampson HA. Reactions to Foods. En: Adkinson N Jr, Bochner B, Burks A, BuseW, et al (eds). Middleton's Allergy Principles and Practice. 8th ed. Philadelphia: Elsevier; 2013.Págs.1310-35.
2. Shek LP, Lee BW. Food allergy in Asia. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2006; 6(3):197-201.
3. Sampson HA. Legumes, eggs, and milk. *Allergy*. 1998; 53(46 Suppl):38-43.
4. Jones AP, Tulic MK, Rueter K, Prescott SL. Vitamin D and allergic disease: Sunlight at the end of the tunnel? *Nutrients*. 2012; 4(1):13-28.
5. Camargo CA Jr, Clark S, Kaplan MS, eLieberman P, Wood RA. Regional differences in EpiPen prescriptions in the United States: the potential role of vitamin D. *J Allergy Clin Immunol*. 2007; 120(1):131-6.
6. Mullins RJ, Clark S, Camargo CA Jr. Regional variation in epinephrine autoinjector prescriptions in Australia: more evidence for the vitamin D-anaphylaxis hypothesis. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2009; 103(6):488-95.
7. Osborne NJ, Ukoumunne OC, Wake M, Allen KJ. Prevalence of eczema and food allergy is associated with latitude in Australia. *J Allergy Clin Immunol*. 2012; 129(3):865-7.
8. Mullins RJ, Clark S, Katelaris C, Smith V, et al. Season of birth and childhood food allergy in Australia. *Pediatr Allergy Immunol*. 2011; 22(6):583-9.
9. Keet CA, Matsui EC, Savage JH, Neuman-Sunshine DL, et al. Potential mechanisms for the association between fall birth and food allergy. *Allergy*. 2012; 67(6):775-82.
10. Roider E, Ruzicka T, Schauber J. Vitamin D, the cutaneous barrier, antimicrobial peptides and allergies: is there a link? *Allergy Asthma Immunol Res*. 2013; 5(3):119-28.
11. Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med*. 2007; 357(3):266-81.
12. Bonnet B, Messaoudi K, Jacomet F, Michaud E, et al. An update on molecular cat allergens: Fel d 1 and what else? Chapter 1: Fel d 1, the major cat allergen. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2018; 14:14.
13. Koletzko S, Niggemann B, Arato A, Dias JA, et al. Diagnostic approach and management of cow's-milk protein allergy in infants and children: ESPGHAN GI Committee Practical Guidelines. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2012; 55(2):221-9.
14. Fiocchi A, Brozek J, Schünemann H, Bahna SL, et al. World Allergy Organization (WAO) Diagnosis and Rationale for Action against Cow's Milk Allergy (DRACMA) Guidelines. *World Allergy Organ J*. 2010; 3(4):57-161.
15. Allen KJ, Hill DJ, Heine RG. 4. Food allergy in childhood. *Med J Aust*. 2006; 185(7):394-400.
16. Oren E, Banerji A, Camargo CA Jr. Vitamin D and atopic disorders in an obese population screened for vitamin D deficiency. *J Allergy Clin Immunol*. 2008; 121(2):533-4.
17. Mullins RJ, Clark S, Wiley V, Eyles D, Camargo CA Jr. Neonatal vitamin D status and childhood peanut allergy: a pilot study. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2012; 109(5):324-8.
18. Rothers J, Wright AL, Stern DA, Halonen M, Camargo CA Jr. Cord blood 25-hydroxyvitamin D levels are associated with aeroallergen sensitization in children from Tuscon, Arizona. *J Allergy Clin Immunol*. 2011; 128(5):1093-9.e1-5.
19. Jones AP, Palmer D, Zhang G, Prescott SL. Cord blood 25-Hydroxyvitamin D3 and allergic disease during infancy. Pediatrics. 2012; 130(5):e1128-35.
20. Sharief S, Jariwala S, Kumar J, Muntner P, Melamed ML. Vitamin D levels and food and environmental allergies in the United States: results from the National Health and Nutrition Examination Survey 2005-2006. *J Allergy Clin Immunol*. 2011; 127(5):1195-202.
21. Weisse K, Winkler S, Hirche F, Herberth G, et al. Maternal and newborn vitamin D status and its impact on food allergy development in the German LINA cohort study. *Allergy*. 2013; 68(2):220-8.
22. Allen KJ, Koplin JJ, Ponsonby AL, Gurrin LC, et al. Vitamin D insufficiency is associated with challenge-proven food allergy in infants. *J Allergy Clin Immunol*. 2013; 131(4):1109-16.
23. Peroni DG, Piacentini GL, Cametti E, Chinellato I, Boner AL. Correlation between serum 25-hydroxyvitamin D levels and severity of atopic dermatitis in children. *Br J Dermatol*. 2011; 164(5):1078-82.
24. Baek JH, Shin YH, Chung IH, Kim HJ, et al. The link between serum vitamin D level, sensitization to food allergens, and the severity of atopic dermatitis in infancy. *J Pediatr*. 2014; 165(4):849-54.e1.
25. Sidbury R, Sullivan AF, Thadhani RI, Camargo CA Jr. Randomized controlled trial of vitamin D supplementation for winter-related atopic dermatitis in Boston: a pilot study. *Br J Dermatol*. 2008; 159(1):245-7.
26. Willits EK, Wang Z, Jin J, Patel B, et al. Vitamin D and food allergies in children: A systematic review and meta-analysis. *Allergy Asthma Proc*. 2017; 38(3):21-8.
27. Luyt D, Ball H, Makwana N, Green MR, et al. BSACI guideline for the diagnosis and management of cow's milk allergy. *Clin Exp Allergy*. 2014; 44(5):642-72.
28. Rochat MK, Ege MJ, Plabst D, Steinle J, et al. Maternal vitamin D intake during pregnancy increases gene expression of ILT3 and ILT4 in cord blood. *Clin Exp Allergy*. 2010; 40(5):786-94.
29. Nwaru BI, Ahonen S, Kaila M, Erkkola M, et al. Maternal diet during pregnancy and allergic sensitization in the offspring by 5 yrs of age: a prospective cohort study. *Pediatr Allergy Immunol*. 2010; 21(1 Pt 1):29-37.
30. Jones AP, Palmer D, Zhang G, Prescott SL. Cord blood 25-hydroxyvitamin D3 and allergic disease during infancy. *Pediatrics*. 2012; 130(5):e1128-35.
31. Weisse K, Winkler S, Hirche F, Herberth G, et al. Maternal and newborn vitamin D status and its impact on food allergy development in the German LINA cohort study. *Allergy*. 2013; 68(2):220-8.
32. Ahrens KA, Rossen LM, Simon AE. Adherence to Vitamin D Recommendations Among US Infants Aged 0 to 11 Months, NHANES, 2009 to 2012. *Clin Pediatr (Phila)*. 2016; 55(6):555-6.
33. Grossman Z, Hadjipanayis A, Stiris T, Del Torso S, et al. Vitamin D in European children-statement from the European Academy of Paediatrics (EAP). *Eur J Pediatr*. 2017; 176(6):829-31.

Is there an association between vitamin D levels and cow's milk protein allergy at infancy?

Nazli Ercan, M.D.[a], Prof. İlknur B. Bostanci[b], Prof. Serap Ozmen, M.D.[b] and Mustafa A. Tekindal, Ph.D.[c]

ABSTRACT

Aim. Food allergy is an important public health concern with an increasing prevalence. The objectives were to determine the possible association between cow's milk protein allergy (CMPA) and 25(OH)D (vitamin-D) levels of infants with an initial diagnosis of CMPA and the association between 25(OH)D levels and (a) SPT (skin prick test) induration size, (b) specific IgE to milk, (c) specific IgE to casein.

Methods. Prospective, observational, case control study; the study group was composed of children < 2 years of age with a diagnosis of CMPA confirmed by an oral food challenge test. Healthy infants were enrolled as controls. Serum 25(OH) D levels were obtained at the initial workup in both groups. The correlation of vitamin-D levels was investigated in the development of CMPA.

Results. Among the study group of patients (n:56) 41,1% (n:23) had IgE-mediated and 58,9% (n:33) had non-IgE-mediated allergies There were no statistically significant differences between the CMPA and control groups (n: 55), in terms of serum 25(OH)D levels (33.85 ± 16.18ng/ml, 30.70 ± 14.90ng/ml; respectively, p:0.289). No statistically significant difference was found between study and controls according to 25(OH) D levels (adequate, insufficiency, deficiency; p=0.099). In the SPT of the CMPA group, a negative weak correlation without statistical significance was determined between the induration diameter of milk antigen and serum levels of 25(OH)D (p:0,794; r= -0,037).

Conclusions. No significant difference was found in serum 25 (OH)D levels between infants with CMPA and healthy controls. Our results do not support the routine request for 25(OH)D levels in pediatric age CMPA patients at their initial workup.

Key words: *milk hypersentivity, food hypersentivity, vitamin D.*

http://dx.doi.org/10.5546/aap.2019.eng.306

To cite: Ercan N, Bostanci IB, Ozmen S, Tekindal MA. Is there an association between vitamin D levels and cow's milk protein allergy at infancy? *Arch Argent Pediatr* 2019;117(5):306-313.

a. Health Sciences University, Gulhane Training and Research Hospital, Department of Pediatric Immunology and Allergy, Ankara, Turkey.
b. Dr. Sami Ulus Obstetrics, Children's Health and Diseases Training and Research Hospital, Department of Pediatric Immunology and Allergy, Ankara, Turkey.
c. Baskent University, School of Medicine, Department of Biostatistics, Ankara, Turkey.

E-mail address:
Nazli Ercan, M.D.:
drnazliercan@gmail.com

Funding:
None.

Conflict of interest:
None.

Received: 7-29-2018
Accepted: 3-11-2019

INTRODUCTION

Food allergies constitute the majority of allergic reactions in early childhood. Its prevalence in the pediatric age group (especially in patients under the age of 3 years) is 6 %, in comparison to 3.5-4 % in the general population.[1] The most frequent causes of food allergies vary between geographic regions, population genetics, food cultures in particular methods of cooking and the introduction of new foods in infants.[2] Cow's milk protein (CMP), egg, soy, peanut, and wheat flour are the major causes (80 %) of food allergies. Cow's milk protein allergy (CMPA) is an important health concern particularly in the first two years of life and is one of the most commonly encountered food allergies.[3] A possible explanation for food-related reactions may be the rise in vitamin-D –25(OH)D– deficiency at childhood, which is suggested to be synchronous with food allergy.[4]

The first etiological clues supporting the association between food allergies and vitamin-D deficiency arose from the reported differences in EpiPen (epinephrine injection, USP) prescriptions between the northern and southern regions of United States, suggested to be due to differences in ultraviolet B exposure.[5] The same findings have been replicated and extended to anaphylaxis admissions to emergency departments in different latitudes of Australia.[6] Osborne NJ et al. reported that the prevalence of both food allergy and eczema, but not asthma, is strongly related to the latitude of residence. Their study supported the hypothesis that solar irradiance and its associated effects

on vitamin-D status might play a role in the increasing prevalence of food allergy and eczema. Latitude differences were also shown in food allergy prevalence studies.[7] Furthermore, the seasonal differences in exposure to UV rays were suggested to contribute to the development of food allergies in early childhood. Recent studies have shown that patients with food allergy often have low levels of ambient UV and consequently have lower sources of vitamin-D who especially those born in the autumn/winter period.[8,9]

Vitamin-D deficiency may result in the breakdown of such defenses as cathelicidins or mucosal barrier function resulting in abnormal microbial flora. This could lead to the development of gastrointestinal tract infections, as a result of which the immune system could easily be exposed to food allergens. Therefore with the breakdown of immune tolerance and other possible accompanying effects of vitamin-D deficiency on immune response, it could further provoke food allergies.[10]

In this study, we hypothesized that vitamin-D may have a role in the pathogenesis of CMPA. Our main objective was to find out the possible association between 25(OH)D levels and infants who suffer from CMPA at their initial diagnosis. The secondary objective was to determine the association between 25(OH)D levels and (a) SPT (Skin Prick Test) induration size, (b) specific IgE to milk, (c) specific IgE to casein.

POPULATION AND METHODS

This case-control study was carried out at Pediatric Immunology and Allergy Department of Dr. Sami Ulus Obstetrics, Children's Health and Diseases Training and Research Hospital, Ankara, Turkey over a one-year period. The trial was authorized (Approval Number: 223-2013, http://akeah.gov.tr) by the ethical committee of clinical research centers' of the Turkish Ministry of Health. Written informed consent was obtained from families of all infants before enrollment to the study.

The inclusion criteria of the study group were; infants less than 2 years of age, at their first admission to the Pediatric Immunology and Allergy department with suspected CMPA. Among those 92 infants, 56 were enrolled in the study group who received the definitive CMPA diagnosis with the oral food challenge. The control group (n= 55) were enrolled from our healthy-child-outpatient unit, from infants who were admitted for a routine check-up without an allergic disease history. To ensure the homogeneity of the groups the seasonal birth times of the controls were matched to the study patients. No patient required hospitalization in the study.

All infants who were known to suffer from chronic diseases (i.e.; chronic lung disease, congenital heart disease, chronic kidney disease, immune deficiency and malnutrition, etc.) and children who are receiving elimination diet with suspected CMPA (due to the possibility of existing vitamin-D deficiency) or who had already been diagnosed with CMPA were not enrolled to the study. The study and control groups' initial data were collected mainly focusing on these items: (1) demographic data; (2) serum 25(oh)d, calcium, phosphorus, alkaline phosphatase, serum total ige levels, and (3) spt (skin prick test) results. At the time of the diagnosis all serum samples were studied with chemiluminescence immunoassay method for 25(OH)D levels with the analyzer; SHIMADZU-API LC-MS-API 32000. As described by Holick et al.,[11] vitamin-D levels were considered deficient when 25(OH)D levels were ≤20 ng/mL; insufficient 21 to 29 ng/mL; and sufficient ≥30 ng/mL.

The SPT were applied directly into the skin of the back or forearm at regular two centimeter intervals by stallerpoint (Stallergenes®) with the antigens of milk, egg yolk, egg white, wheat flour, cat, potato, negative control and histamine (ALK, Abello, Copenhagen, Denmark), and prick to prick fresh milk. As an aeroallergen, only cat epithelial antigen was used with its high allergenic activity.[12] The test was evaluated 20 minutes later and an induration size of >3 mm was accepted as positive.

The definitive diagnosis of CMPA was performed in steps of clinical history, physical examination and finally oral food challenge test (OFC) as described previously.[13,14] Thus in turn to the whole study group; (1) SPT, (2) Cow's milk-specific IgE and casein-specific IgE (for both parameters a value of ≥ 0,35 kU/L was accepted as positive; Dr Fooke-Achterrath Laboratorien GmbH HAbicktweg 16, D41468 Neuss, Germany), (3) diagnostic elimination diet and finally (4) OFC was performed. The OFC was contraindicated in the case of a history of anaphylaxis within one year which was confirmed by a positive SPT and/or positive specific IgE result, and also in infants with malnutrition as a late manifestation of CMPA. The diagnosis of multiple food allergy was confirmed by the OFC test to all

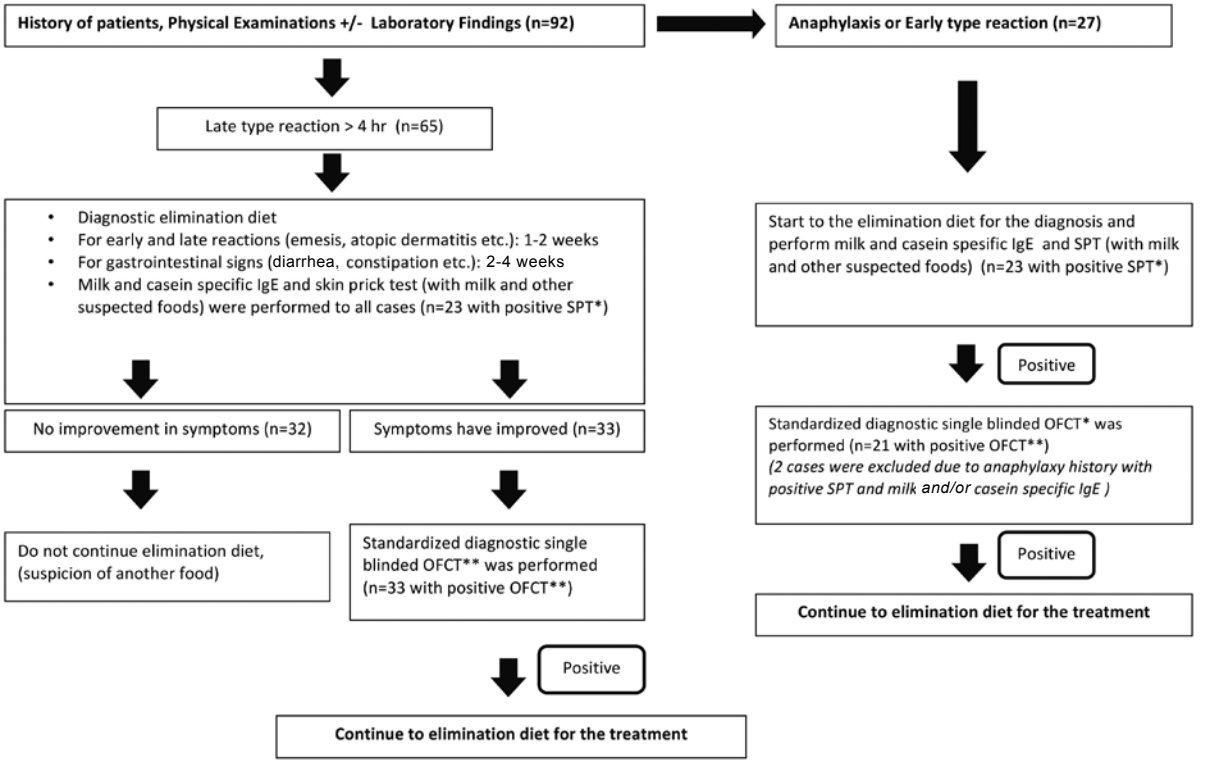
other suspicious foods, in patients with cow's milk allergy. Patients who were diagnosed with CMPA were divided into two subgroups as already described previously by Allen KJ et al.;[15] Ig E mediated (n= 23; 41,1 %) (includes: urticaria, angioedema, anaphylaxis, wheezing and conjunctivitis) or non-Ig E mediated (n= 33; 58,9 %) (includes: atopic dermatitis, food protein-induced enteropathy, enterocolitis and proctocolitis).

Firstly, study and control groups' 25(OH)D levels at the time of diagnosis were compared and its relationship with CMPA development was statistically evaluated. Secondly, the subgroup analysis was performed (IgE and non-IgE-mediated CMPA subgroups). In this time-limited study since the seasonal differences might lead to a bias, the number of children was equally distributed to the study and control groups according to the seasons. We initially calculated the least sample size of individuals as 92 for the study with 80 % power and at the p= .05 significance level. SPSS for Windows, version 15.0 (SPSS, Inc., Chicago, IL) was used for statistical analysis. The one-sample Kolmogorov-Smirnov test was used to analyze the normality for continuous variables. The Mann–Whitney U test was used for comparison of the continuous variables. Data were described as median (min-max) and mean ± standard deviation, number, and percentage according to the type of the variable. For correlation analyses, Spearman's correlation analysis test was used.

RESULTS

The flow chart of the study is given in *Figure 1* and the demographic and clinical parameters of the study and control groups are given at *Table 1*. There were no significant differences between the study and control groups due to the independent risk factors that could possibly have an effect on vitamin-D levels of infants. Some of those are; mothers' clothing style (p: 0,390), the use of sun protective creams (p: 0,345), duration of vitamin D supplementation during pregnancy (p: 0,406) or at infancy (p: 0,545), breastfeeding time (p: 0,350). As it was expected, CMPA was more frequently observed in the first child of the

FIGURE 1. *Flowchart of the study*



*SPT: skin prick test; **OFCT: oral food challenge test.

families of the study group (p: 0.003) (*Table 1*).

There were no significant statistical differences between the CMPA and control groups, in terms of initial diagnostic serum 25(OH)D levels (33.85 ± 16.18 ng/ml, 30.70 ± 14.90 ng/ml respectively; *p*= 0.289). In addition, no statistically significant difference was found among the groups in regard to serum calcium, phosphorus, and alkaline phosphatase levels (p= 0.403, p= 0.300, and p= 0.369; respectively) (*Table 2*). Both groups' 25(OH)D vitamin level classifications are given at *Table 3*. No statistically significant difference was found between the CMPA and control groups in terms of the vitamin-D classification system (*p*= 0.099) (*Table 3*).

The diagnosis of patients, of the CMPA group, was mostly constituted of infants with atopic dermatitis (n: 27, 48 %). This was followed by 23 patients (41,1 %) who had IgE mediated diseases (urticaria, angioedema, anaphylaxis, wheezing and conjunctivitis). No statistically significant differences were found between the

TABLE 1. *The demographic characteristics and clinical parameters of the study*

	CMPA group (n=56)	**Control group (n=55)**	***P-value***
Age (months) [Mean ± SD]	7,25 ± 3,92	7,82 ± 4,20	0,463
Gender (n, %)			
Girl	24 (42,9)	19 (34,5)	
Boy	32 (57,1)	36 (65,5)	0,369
Child birth order [Median]	1	2	0,003
Gestational age (n, %)			
Term birth	51 (91)	54 (98,2)	
Premature birth	5 (8,9)	1 (1,8)	0,098
Mother'sage at birth (years)			
Mean ± SD	27,63 ± 4,79	26,82 ± 5,12	0,393
Vitamin supplementation duration in pregnancy (months)			
Mean ± SD	5,42 ± 2,11	5,00 ± 1,82	0,406
The initiation of vitamin-D supplement at infancy (month) (400 IU/day)			
Median (min-max)	1 (1-6)	1 (1-10)	0,645
Vitamin D support duration at infancy (months)			
Mean ± SD	5,58 ± 4,16	6,06 ± 3,80	0,545
Child's first 6 months nutrition (n, %)			
Breastfeeding	43 (76,8)	45 (81,8)	
Breastmilk + formula	11 (19,6)	7 (12,7)	
Formula	2 (3,6)	3 (5,4)	0,570
Breastfeeding time (month)			
Mean ± SD	6,62 ± 4,08	7,36 ± 4,11	0,350
History of allergy in a first degree relative (n, %)	29 (51,8)	27 (52,7)	0,921
Allergic disease type in the family (n,%)			
Asthma	8 (14,3)	20 (36,4)	
Allergic rhinitis	8 (14,3)	2 (3,6)	
Atopic dermatitis	3 (5,4)	-	
Food allergy	2 (3,6)	-	
Drug allergy	-	1 (1,8)	
Chronic urticaria	1 (1,8)	-	
Multiple allergic diseases	7 (12,5)	4 (7,3)	
Smoking habit in family (n, %)	22 (39,3)	23 (41,8)	0,786
Mother's habits (n,%)	12 (21,4)	8 (14,5)	
Use of sun protective creams			0,345
Dressing style			
Normal clothing	29 (51,8)	24 (43,6)	0,390
Tesettur clothing	27 (48,2)	31 (56,4)	
Milk and products consumption	55 (98,2)	53 (96,4)	0,548

CMPA: cow´s milk protein allergy.

diagnostic subgroups of CMPA (Ig E mediated and non-Ig E mediated) in terms of 25(OH) levels (p= 0.587). The infants who were allergic to CMP (n: 20), infants presented with proctocolitis without SPT positivity (n: 10) and infants who were both allergic to CMP and had multiple food allergy (n: 26) were compared according to their 25(OH)D levels. No statistically significant difference was found between groups (p= 0.766).

Other objectives of the study were to determine the association between serum 25(OH)D levels and (a) SPT (skin prick test) induration size, (b) specific IgE to milk, (c) specific IgE to casein in infants who were allergic to CMP. In the study group, a negative weak correlation without statistical significance was found between vitamin-D levels and the induration diameter of SPT with milk antigens (p= 0.794) (r= -0,037). Furthermore, no significant correlation was found between serum 25(OH)D levels and the induration diameter of fresh cow's milk (p= 0.902; r= -0,017). No significant correlation was found between milk-specific IgE and 25(OH)D levels (p= 0.47; r= +0,1). A-negative weak correlation was detected between casein-specific IgE and 25(OH)D levels (p: 0,706; r= -0,052).

TABLE 2. *The laboratory results of CMPA and control groups*

	CMPA group (n=56, %)	**Control group (n=55,** %)	***P-value***
Positive skin test			
Milk antigen+ fresh milk	18 (32,1)	0/55	
Fresh milk	2 (3,5)	0/55	
Fresh milk + egg + milk antigen	12 (21,4)	0/55	-
Fresh milk + egg	9 (16)	0/55	
Eggs	1 (1,7)	0/55	
Other (milk antigen ± fresh milk/egg/flour/potato/cat)	4 (7,1)	0/55	
Negative skin test			
Milk, egg yolk, egg white, wheat flour, cat, potato, negative control, histamine and prick to prick fresh milk.	10 (17,8)	55 (100)	-
Skin test in milk antigen diameter (mean ± SD; mm)	3,40 ± 3,67		
Fresh milk diameter (mean ± SD; mm)	6,11 ± 4,52		0,493
Histamine diameter (mean ± SD; mm)	7,64 ± 2,26	7,80 ± 1,58	
Cow's milk-specific IgE (mean ± SD; kU/L)	1,06 ± 4,67	-	-
Casein-specific IgE (mean ± SD; kU/L)	0,26 ± 0,93	-	**-**
Serum total IgE (mean ± SD; IU/L)	62,44 ± 75,47	28,79 ± 47,54	0,006
Serum calcium levels (mean ± SD; mg/dl)	10,17 ± 0,36	9,86 ± 0,39	0,403
Serum phosphorus levels (mean ± SD; mg/dl)	5,67 ± 0,71	5,53 ± 0,70	0,300
Levels of serum alkaline phosphatase (mean ± SD; U/L)	219,93 ± 105,93	201,82 ± 105,72	0,369
Serum 25 [OH] D vitamin (mean ± SD; ng/mL)	33,85 ± 16,18	30,70 ± 14,90	0,289

mm: milimitres, SD: standard deviation.

TABLE 3. *Vitamin D level classifications of CMPA and control groups*

Vitamin D levels	**CMPA group ng/ml**	**Control group ng/ml**	***P-value***
Total	n: 56 (100 %) 33.85 ± 16.18	n: 55 (100 %) 30.70 ± 14.90	0,289
Vitamin D deficiency; (≤20 ng/mL)	n: 13 (23,2 %) 15,9 ± 14,59	n: 15 (27,3 %) 14,01 ± 7,80	
Vitamin D insufficiency (21-29 ng/mL)	n: 10 (17,9 %) 28,84 ± 16,07	n: 18 (32,7 %) 26,01 ± 10,84	0,099
Adequate vitamin D level (≥30 ng/mL)	n: 33 (58,9 %) 56,83 ± 17,89	n: 22 (40 %) 52,08 ± 26,07	

DISCUSSION

There was no statistically significant difference in terms of vitamin-D levels between the study and control groups. When serum 25(OH)D levels were classified into vitamin-D insufficiency, deficiency or adequate, no significant differences were found between CMPA and control groups. Both our study and control groups were investigated according to possible independent risk factors that may have roles in the development of CMPA. Except for the birth order of infants, all the variables were similar between the study and control groups.

There are few published studies in the literature, investigating the relationship between vitamin-D levels and food sensitization or food allergy.[16-24] According to National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) results, after multivariate adjustment, peanut sensitization defined by specific IgE titration were twice more likely in children/adolescents whose 25(OH)D levels were <15 ng/mL in comparison to 25(OH)D levels of >30 ng/mL.[20] However, in the same study, no significant association was reported between sensitization to cow's milk and vitamin-D levels. Moreover, no significant correlation was reported between levels of vitamin-D and allergic symptoms like eczema. The investigators concluded that vitamin-D deficiency is associated with higher levels of IgE sensitization in children and adolescents, and pointed out further trials on the same topic.[20]

Another evidence of a connection between vitamin-D deficiency and food allergy was recently published from a Melbourne/Australian, population-based cohort study with the enrollment of babies under the age of 1.[22] Infants of Australian-born parents, but not of parents born overseas, with vitamin-D insufficiency (≤50 nmol/L) were more likely to be peanut (P= .006) and/or egg (P= .025) allergic than were those with adequate vitamin-D levels, independent of their eczema status. Among those with Australian-born parents, infants with vitamin-D insufficiency were twice more likely to have multiple food allergies rather than a single food allergy. Another interesting outcome was of the infants who were food sensitized. Vitamin-D insufficient infants were six times more likely to be food allergic than tolerant. The authors concluded that these results could provide evidence of the sufficiency of vitamin-D may be an important protective factor for food allergy at the infancy period.[22]

A recently published study about atopic dermatitis or suspected food allergy in infants had shown that low vitamin-D levels are associated with enhanced food sensitization. In particular, it was demonstrated that low vitamin-D levels can lead to a 10-fold increase in sensitization to CMP.[23] However, in this study food allergy group was defined as suspicious and the diagnosis didn't proved by oral food challenge test. A-strength of our study was the gold standard diagnostic technique; OFC performed to all study group of infants at the accurate diagnosis of CMPA.[14]

In the literature, studies investigating the relationship between food allergy and vitamin-D levels mainly focused on atopic dermatitis.[16,19,20,23-25] Our study differs in a way that, CMPA group included not only atopic dermatitis but also other non-IgE-mediated clinical presentations of CMPA such as food protein-induced enteropathy, enterocolitis and proctocolitis. However, in line with published data, our CMPA group was mostly constituted of atopic dermatitis and almost half of them had adequate serum vitamin D levels.

In a recently published meta-analysis no significant association between the status of vitamin-D and IgE mediated food allergy was reported.[26] In furtherance, we identified no statistically significant correlation between vitamin-D levels and both CMPA diagnostic groups (IgE and non-IgE-related). The interpretation of two case-control, two cross-sectional, and one prospective cohort study at the meta-analysis was limited by a lack of a standard definition for the vitamin-D deficiency. The authors also pointed out the necessity of finding the optimal threshold of vitamin-D levels to maintain the immune function in preventing the body from atopic diseases.[26]

In the literature infants who have multiple allergen sensitizations in SPT with atopic eczema or food allergy, 25(OH)D levels were found to be significantly lower than those of patients who had monosensitization in SPT.[24] In our study, 20 of CMPA patients had sensitization to only cow's milk in SPT, whereas 26 patients had also sensitization to other allergens (egg, wheat flour, potato and cat antigens). Conversely, when our CMPA group's serum 25(OH)D levels were compared between only cow's milk or multiple allergen sensitizations (as determined by SPT), no significant correlation was found.

There is a known relation between CMPA symptom severity and SPT induration diameter

and specific IgE levels.[27] We found no statistically significant correlation between milk antigen induration diameter and vitamin-D levels of CMPA infants. Likewise, no significant correlation was recorded between 25(OH)D levels and induration diameter of fresh milk, cow's milk and casein-specific IgE. This could be due to our relatively low number of patients enrolled and was assumed to be a limitation of the trial.

A-strengthening point was the birth seasons of our patients which were evenly distributed among four seasons, the patients' characteristics including all of the clinical forms of CMPA, and the accurate patient diagnosis with oral food challenge test in all participants. In considering a study investigating the association with food allergy and serum vitamin-D levels, supplementation of mothers and infants or enrichment of nutrition with vitamin-D could make the research more complicated.[28] Likewise, maternal vitamin-D intake could also have a protective, adjuvant effect or vice versa on food allergy.[20,29-31] In Turkey as a preventive health care policy and recommended by American and European Academy of Pediatric guidelines,[32,33] the estimated daily requirement of vitamin-D supplementation is routinely initiated at the second trimester of all pregnancies (500 IU/day) and to all newborns (400 IU/day) at their infancy. Therefore in our study, all mothers and infants had received vitamin-D supplementation during their pregnancy and infancy periods. We strictly documented the duration and the dosage of vitamin-D used during pregnancy and at infancy, to standardize patients and avoidance of bias.

In conclusion, no statistically significant relationship was found between the CMPA group and healthy controls in terms of 25 (OH) D levels. There is still a need for further prospective, multicenter trials in investigating the optimal status of vitamin-D in CMPA. However, we may suggest that at the initial diagnosis of infants with CMPA, routine work-up of vitamin-D levels have no benefit. ■

REFERENCES

1. Nowak-Węgrzyn A, Wesley Burks A, Sampson HA. Reactions to Foods. In: Adkinson N Jr, Bochner B, Burks A, BuseW, et al (eds). Middleton´s Allergy Principles and Practice. 8th ed. Philadelphia: Elsevier; 2013.P.1310-35.
2. Shek LP, Lee BW. Food allergy in Asia. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2006; 6(3):197-201.
3. Sampson HA. Legumes, eggs, and milk. *Allergy*. 1998; 53(46 Suppl):38-43.
4. Jones AP, Tulic MK, Rueter K, Prescott SL. Vitamin D and allergic disease: Sunlight at the end of the tunnel? *Nutrients*. 2012; 4(1):13-28.
5. Camargo CA Jr, Clark S, Kaplan MS, eLieberman P, Wood RA. Regional differences in EpiPen prescriptions in the United States: the potential role of vitamin D. *J Allergy Clin Immunol*. 2007; 120(1):131-6.
6. Mullins RJ, Clark S, Camargo CA Jr. Regional variation in epinephrine autoinjector prescriptions in Australia: more evidence for the vitamin D-anaphylaxis hypothesis. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2009; 103(6):488-95.
7. Osborne NJ, Ukoumunne OC, Wake M, Allen KJ. Prevalence of eczema and food allergy is associated with latitude in Australia. *J Allergy Clin Immunol*. 2012; 129(3):865-7.
8. Mullins RJ, Clark S, Katelaris C, Smith V, et al. Season of birth and childhood food allergy in Australia. *Pediatr Allergy Immunol*. 2011; 22(6):583-9.
9. Keet CA, Matsui EC, Savage JH, Neuman-Sunshine DL, et al. Potential mechanisms for the association between fall birth and food allergy. *Allergy*. 2012; 67(6):775-82.
10. Roider E, Ruzicka T, Schauber J. Vitamin D, the cutaneous barrier, antimicrobial peptides and allergies: is there a link? *Allergy Asthma Immunol Res*. 2013; 5(3):119-28.
11. Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med*. 2007; 357(3):266-81.
12. Bonnet B, Messaoudi K, Jacomet F, Michaud E, et al. An update on molecular cat allergens: Fel d 1 and what else? Chapter 1: Fel d 1, the major cat allergen. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2018; 14:14.
13. Koletzko S, Niggemann B, Arato A, Dias JA, et al. Diagnostic approach and management of cow's-milk protein allergy in infants and children: ESPGHAN GI Committee Practical Guidelines. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2012; 55(2):221-9.
14. Fiocchi A, Brozek J, Schünemann H, Bahna SL, et al. World Allergy Organization (WAO) Diagnosis and Rationale for Action against Cow's Milk Allergy (DRACMA) Guidelines. *World Allergy Organ J*. 2010; 3(4):57-161.
15. Allen KJ, Hill DJ, Heine RG. 4. Food allergy in childhood. *Med J Aust*. 2006; 185(7):394-400.
16. Oren E, Banerji A, Camargo CA Jr. Vitamin D and atopic disorders in an obese population screened for vitamin D deficiency. *J Allergy Clin Immunol*. 2008; 121(2):533-4.
17. Mullins RJ, Clark S, Wiley V, Eyles D, Camargo CA Jr. Neonatal vitamin D status and childhood peanut allergy: a pilot study. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2012; 109(5): 324-8.
18. Rothers J, Wright AL, Stern DA, Halonen M, Camargo CA Jr. Cord blood 25-hydroxyvitamin D levels are associated with aeroallergen sensitization in children from Tuscon, Arizona. *J Allergy Clin Immunol*. 2011; 128(5):1093-9.e1-5.
19. Jones AP, Palmer D, Zhang G, Prescott SL. Cord blood 25-Hydroxyvitamin D3 and allergic disease during infancy. Pediatrics. 2012; 130(5):e1128-35.
20. Sharief S, Jariwala S, Kumar J, Muntner P, Melamed ML. Vitamin D levels and food and environmental allergies in the United States: results from the National Health and Nutrition Examination Survey 2005-2006. *J Allergy Clin Immunol*. 2011; 127(5):1195-202.
21. Weisse K, Winkler S, Hirche F, Herberth G, et al. Maternal and newborn vitamin D status and its impact on food allergy development in the German LINA cohort study. *Allergy*. 2013; 68(2):220-8.
22. Allen KJ, Koplin JJ, Ponsonby AL, Gurrin LC, et al. Vitamin D insufficiency is associated with challenge-proven food allergy in infants. *J Allergy Clin Immunol*. 2013; 131(4): 1109-16.
23. Peroni DG, Piacentini GL, Cametti E, Chinellato I, Boner AL. Correlation between serum 25-hydroxyvitamin D levels and severity of atopic dermatitis in children. *Br J Dermatol*. 2011; 164(5):1078-82.

24. Baek JH, Shin YH, Chung IH, Kim HJ, et al. The link between serum vitamin D level, sensitization to food allergens, and the severity of atopic dermatitis in infancy. *J Pediatr.* 2014; 165(4):849-54.e1.
25. Sidbury R, Sullivan AF, Thadhani RI, Camargo CA Jr. Randomized controlled trial of vitamin D supplementation for winter-related atopic dermatitis in Boston: a pilot study. *Br J Dermatol.* 2008; 159(1):245-7.
26. Willits EK, Wang Z, Jin J, Patel B, et al. Vitamin D and food allergies in children: A systematic review and meta-analysis. *Allergy Asthma Proc.* 2017; 38(3):21-8.
27. Luyt D, Ball H, Makwana N, Green MR, et al. BSACI guideline for the diagnosis and management of cow's milk allergy. *Clin Exp Allergy.* 2014; 44(5):642-72.
28. Rochat MK, Ege MJ, Plabst D, Steinle J, et al. Maternal vitamin D intake during pregnancy increases gene expression of ILT3 and ILT4 in cord blood. *Clin Exp Allergy*. 2010; 40(5):786-94.
29. Nwaru BI, Ahonen S, Kaila M, Erkkola M, et al. Maternal diet during pregnancy and allergic sensitization in the offspring by 5 yrs of age: a prospective cohort study. *Pediatr Allergy Immunol.* 2010; 21(1 Pt 1):29-37.
30. Jones AP, Palmer D, Zhang G, Prescott SL. Cord blood 25-hydroxyvitamin D3 and allergic disease during infancy. *Pediatrics.* 2012; 130(5):e1128-35.
31. Weisse K, Winkler S, Hirche F, Herberth G, et al. Maternal and newborn vitamin D status and its impact on food allergy development in the German LINA cohort study. *Allergy.* 2013; 68(2):220-8.
32. Ahrens KA, Rossen LM, Simon AE. Adherence to Vitamin D Recommendations Among US Infants Aged 0 to 11 Months, NHANES, 2009 to 2012. *Clin Pediatr (Phila).* 2016; 55(6):555-6.
33. Grossman Z, Hadjipanayis A, Stiris T, Del Torso S, et al. Vitamin D in European children-statement from the European Academy of Paediatrics (EAP). *Eur J Pediatr.* 2017; 176(6):829-31.

Percepciones de los adolescentes del Bajo Boulogne, Buenos Aires, Argentina, sobre el embarazo en la adolescencia, estudio cualitativo

Perceptions of adolescents from Bajo Boulogne, Buenos Aires, Argentina, on teenage pregnancy: A qualitative study

Mgr. Mariela A. Weisbrot[a,b], Dra. Laura Fraguas[a], Dra. María E. Espósito[a], Dra. Juliana Camoirano[a], Dra. Sofía Sciarreta[a], Dr. Mariano Granero[a], Dr. Alan Gauna[a] y Lic. María V. Weisbrot[a]

RESUMEN

Introducción. La maternidad/paternidad son considerados roles propios de la edad adulta, y el embarazo en la adolescencia, un problema. Esta visión es una construcción social. Este tema complejo presenta matices en las diferentes poblaciones. Los objetivos fueron indagar las percepciones de los adolescentes de una comunidad con alta vulnerabilidad sociosanitaria sobre el embarazo en la adolescencia y explorar cómo pensaban que repercutía en las diferentes esferas de la vida y las conductas sobre la toma de decisiones que conllevaba la maternidad/paternidad en esta etapa.

Población y métodos. Se realizó un estudio descriptivo con enfoque cualitativo en la localidad de Boulogne Sur Mer, San Isidro. Se entrevistó a adolescentes de 14 a 19 años entre enero y julio de 2017. Se analizaron sus opiniones con respecto al embarazo en la adolescencia; la repercusión del embarazo en el núcleo familiar, el grupo de amistades y la escuela; la toma de decisiones y reflexiones que conllevaban la maternidad/paternidad; y cómo era atravesado el proceso del embarazo en sí.

Resultados. Participaron 20 adolescentes. Se observó que el embarazo en la adolescencia era vivido como problemático, disruptivo, y era resultado de un entramado complejo de causantes. Los propios adolescentes y su entorno transitaban con ambivalencia este proceso, que generaba una distancia entre lo que se pensaba socialmente como deseable y lo que estaba pasando en el barrio.

Conclusiones. El embarazo surge como un fenómeno disruptivo en esta etapa, que acarrea sentimientos de ambivalencia, estigmatización, miedo y soledad por parte de los adolescentes.

Palabras clave: *análisis cualitativo, embarazo en adolescencia, percepción.*

http://dx.doi.org/10.5546/aap.2019.314
Texto completo en inglés:
http://dx.doi.org/10.5546/aap.2019.eng.314

a. Medicina Familiar y Comunitaria del Hospital Italiano de Buenos Aires, Ciudad Autónoma de Buenos Aires.
b. Departamento de Investigación y Departamento de Salud Pública del Instituto Universitario del Hospital Italiano de Buenos Aires, Ciudad Autónoma de Buenos Aires.

Correspondencia:
Mgr. Mariela A. Weisbrot: mariela.weisbrot@hospitalitaliano.org.ar

Financiamiento:
El salario de los investigadores fue sustentado por el Servicio de Medicina Familiar del Hospital Italiano de Buenos Aires y Fundación MF.

Conflicto de intereses:
Ninguno que declarar.

Recibido: 30-10-2018
Aceptado: 13-3-2019

Cómo citar: Weisbrot MA, Fraguas L, Espósito ME, Camoirano J, et al. Percepciones de los adolescentes del Bajo Boulogne, Buenos Aires, Argentina, sobre el embarazo en la adolescencia, estudio cualitativo. *Arch Argent Pediatr* 2019;117(5):314-322.

INTRODUCCIÓN

En Argentina, se estima que la tasa de fecundidad adolescente tardía ronda los 65,6 nacimientos por cada mil mujeres de entre 15 y 19 años, mientras que la tasa de fecundidad adolescente precoz (menores de 15 años de edad) ronda los 1,9 nacimientos por mil.[1] Estas tasas se distribuyen en el país en forma desigual y son mayores entre las adolescentes pobres, con menor educación formal.[2-4] Muchos de los embarazos que ocurren en este segundo grupo, y, principalmente, en las menores de 13 años, son producto de violencias sexuales.[5-7]

Algunos autores sostienen que la maternidad adolescente surge, en estos sectores, frente a la dificultad para construir proyectos de futuro y que, en un contexto de exclusión social, de frustraciones educativas y de incertidumbres respecto al futuro, la maternidad, lejos de tener consecuencias negativas, podría ser considerada un proyecto, una fuente de gratificación emocional y legitimación social que los jóvenes no encuentran en otros ámbitos.[8]

Según un informe del Fondo de Población de las Naciones Unidas para Argentina, el 69 % de los embarazos en la adolescencia corresponden a embarazos no planificados.[9]

Existe una tendencia a considerar que la situación del embarazo y la maternidad/paternidad durante la adolescencia no es adecuada.[10-12] La expresión "embarazo adolescente" denota inmediatamente una

valoración negativa y se entiende como un problema público.[13] Estos juicios podrían tener su origen en los valores de las clases medias y altas urbanas que se han erigido como hegemónicos.[14] La maternidad joven representaría un desvío respecto de un modelo de adolescencia "normal"; se piensa a los jóvenes como sujetos inmaduros e incompletos, no enteramente responsables para asumir, de manera adecuada, el cuidado y la crianza de un hijo.[15] Desde esta misma mirada, se sostiene que la maternidad/paternidad colabora con el abandono de los proyectos de vida de los adolescentes en relación con la formación educativa y con el ingreso al mercado laboral, lo que reproduce el ciclo de la pobreza.

El embarazo en la adolescencia es un tema complejo y presenta matices en las diferentes poblaciones. Los objetivos de la investigación fueron:

- Indagar las percepciones de los adolescentes de una comunidad con alta vulnerabilidad sociosanitaria sobre el embarazo en la adolescencia.
- Explorar cómo pensaban que repercutía en las diferentes esferas de la vida y las conductas sobre la toma de decisiones que conllevaba la maternidad/paternidad en esta etapa.

POBLACIÓN Y MÉTODOS

Diseño: Estudio transversal, descriptivo con enfoque cualitativo. Se trabajó dentro del marco teórico de la teoría fundamentada.

Unidad de análisis y criterios de inclusión: Adolescentes de 14 a 19 años, de ambos sexos, que pasaron o no por la experiencia de embarazo, que residían en el barrio Bajo Boulogne (San Isidro, provincia de Buenos Aires), que se caracterizaba por su alta vulnerabilidad sociosanitaria.[16]

Reclutamiento: La entrada al campo fue facilitada por el Centro de Salud San Pantaleón donde se atienden embarazadas, de las cuales el 26 %, en 2015, fueron adolescentes. La muestra fue intencional y se realizó por conveniencia a través de informantes claves y del método de bola de nieve, en el período comprendido entre enero y julio de 2017.

Instrumento: Se definieron las dimensiones sobre la base de la literatura y de los objetivos del trabajo y se confeccionó una guía de preguntas (véase la *Tabla 1*). Se realizaron 20 entrevistas semiestructuradas[17] de, aproximadamente, 45 minutos de duración, hasta llegar a la saturación teórica del discurso, y se establecieron cuotas por sexo y antecedentes de rol parental. Las entrevistas fueron realizadas por el equipo

TABLA 1. *Dimensiones, definiciones y preguntas utilizadas para construir la guía de la entrevista semiestructurada*

Dimensión	Definición	Ejes del guión de preguntas
Percepción sobre embarazo en la adolescencia	Visión del mundo que es tanto personal como social.	¿Te imaginás teniendo un hijo en algún momento de tu vida? ¿Qué edad te parece el mejor momento para tener familia? ¿Por qué? Y si te pasara ahora, ¿te gustaría? ¿Qué pensás de tener un hijo en este momento de tu vida?
Repercusiones en diferentes esferas de la vida	Impacto de la maternidad/paternidad en diferentes contextos sociales, como la escuela, el trabajo, la familia, la pareja, el grupo de amigos y el barrio.	Se realizaron las siguientes preguntas sobre diferentes ámbitos (escuela, trabajo, familia, pareja, grupo de amigos y barrio): ¿Cómo creés que reaccionan ante la noticia de que una joven está embarazada? ¿La acompañan en sus decisiones?
Opiniones y creencias	Idea, juicio o concepto que una persona tiene o se forma acerca de algo o alguien. Idea o pensamiento que se considera verdadero.	¿A quién le contarías si tuvieras un embarazo? ¿Cómo te parece que se sentiría una amiga tuya/vos/alguien cercano de tu edad si se enterara que está embarazada? ¿Creés que cambiaría en algo el día a día? ¿De qué manera?
Conductas	Manifestación del comportamiento, es decir, lo que hacemos.	¿Pensás que los embarazos se planifican o "llegan cuando llegan"? ¿Y, en particular, en la adolescencia? Si vos/tu pareja estuviera embarazada, la toma de decisiones respecto a continuar el embarazo, ¿la harías vos?, ¿la haría tu pareja?, ¿la harían ambos?, ¿la harían con la ayuda de terceros? ¿Con quién/es? ¿Por qué?

de investigación en un ámbito de privacidad, en una dependencia anexa al centro de salud. Se registraron por medio de grabación de audio y luego fueron transcritas.

Se recolectaron datos demográficos, filiatorios y relativos a embarazos previos, métodos anticonceptivos y situación de pareja mediante un cuestionario cerrado (véase el *Anexo en formato electrónico).*

Análisis: Se realizó un preanálisis de contenido, se confeccionaron categorías y se procedió a la codificación. En el análisis e interpretación de los datos, se llevó a cabo un proceso de triangulación de investigadores de diferentes disciplinas (medicina familiar y sociología de la salud) con el objeto de controlar la subjetividad de los investigadores.

El trabajo fue aprobado por el Comité de Ética de Protocolos de Investigación del Hospital Italiano registrado con el número 3029. La participación del estudio fue voluntaria y se solicitó un consentimiento informado oral de los participantes. Todos los datos del estudio fueron tratados con máxima confidencialidad de manera anónima, con acceso restringido solo al personal autorizado a los fines del estudio.

RESULTADOS

Se realizaron 20 entrevistas semiestructuradas. Las características de la población estudiada se detallan en la *Tabla 2* y el diagrama de flujo de los participantes, en la *Figura 1*. En la *Tabla 3*, se exponen los relatos de los adolescentes organizados por dimensiones y categorías.

Opinión de los adolescentes con respecto al embarazo en la adolescencia

La totalidad de los adolescentes entrevistados opinaron que la adolescencia no era el mejor momento para la maternidad/paternidad por tres motivos:

1. Falta de recursos económicos en la adolescencia. Decían que la mejor edad para tener un hijo era cuando terminaban el colegio y conseguían un trabajo. Relacionaron la idea de finalizar el secundario con el ingreso al mercado laboral y poder, así, sostenerse económicamente a sí mismos y a sus hijos.
2. Pérdida de la libertad adolescente. Veían el embarazo como una amenaza a su libertad, ya que no se podía hacer todo pensando en ellos, siempre estaba otra persona, perdían su independencia.
3. Cambio/ajuste de mentalidad. Esta adquisición de nuevas responsabilidades conllevaba un ajuste de mentalidad y requería de una actitud responsable de "sentar la cabeza", distinta de la mentalidad que ellos consideraban típicamente adolescente. Comunicaban una visión dicotómica e idealizada entre adolescencia y adultez. La adolescencia era el momento para "la joda", salir con amigos, "disfrutar la vida" y no para dar explicaciones por las acciones y elecciones personales. En cambio, ser adulto era ceder espacios y tiempo, ya que se debía pensar en otra persona; si ellos cometían errores, a la persona que estaba adentro también le afectaban.

Un hijo en la adolescencia resultaba disruptivo de las expectativas de lo que sería una "adolescencia normal", requeriría de un pronto

Tabla 2. *Características de la población*

Participantes	**20**
Sexo	
Masculino	10
Femenino	10
Edad (media)	
Masculino	16,7 años
Femenino	17,4 años
Embarazo previo	
Masculino	3
Femenino	8
Situación conyugal	
Soltero	10
Pareja	10
Nivel educativo	
Primario	7
Secundario	13
Uso de anticonceptivos	
Sí	18
No	2

ajuste de mentalidad, que los entrevistados lo vivían como el fin de la adolescencia y como un "arruinarse la vida". Sin embargo, también describían aspectos positivos de la experiencia y guardaban sentimientos ambivalentes.

Surgieron visiones estereotipadas y negativas con respecto al "tipo" de adolescente que quedaba embarazada. El embarazo en la adolescencia era pensado como un hecho moral y no como un tema de salud sexual y reproductiva.

Repercusión del embarazo en la adolescencia, en las diferentes esferas de la vida

Los adolescentes percibían que el barrio responsabilizaba a la mujer bajo una mirada moralista y estigmatizante por haber quedado embarazada. Creían que los vecinos pensaban lo siguiente: "es una puta" o "... esta boluda no se cuidó y se cagó la vida". Esta valoración negativa se agravaba si la mujer no se encontraba en pareja.

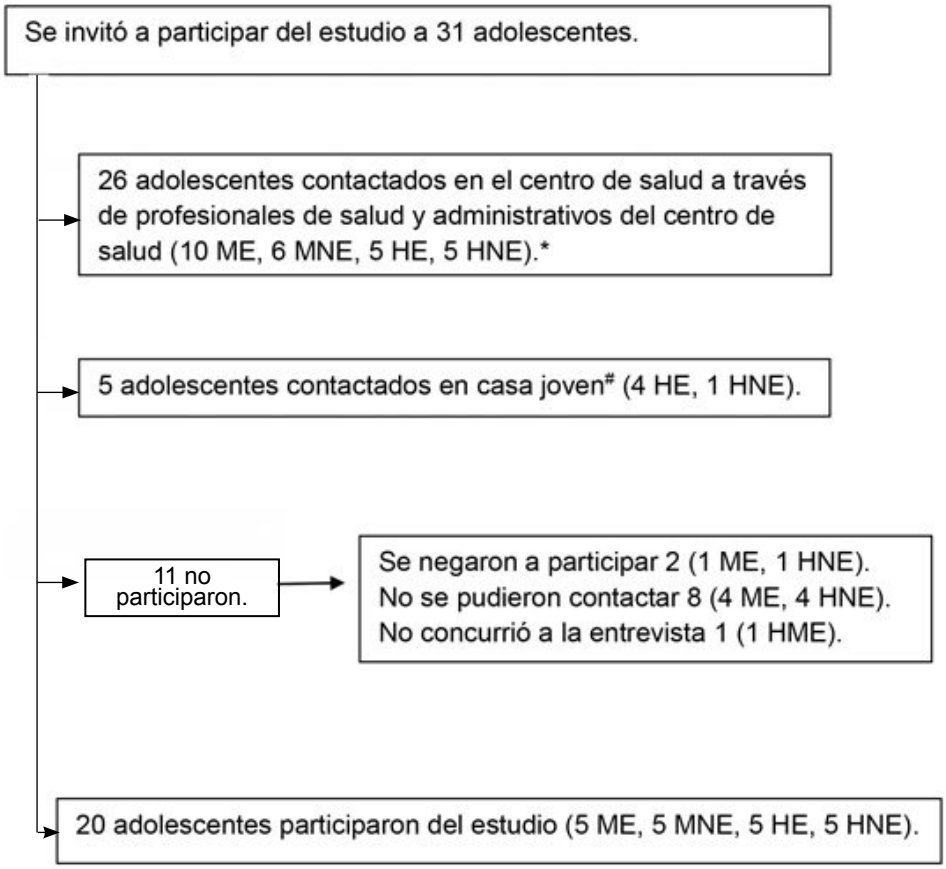
Algunos adolescentes también rescataban que el barrio les había posibilitado nuevas formas de vincularse a raíz de sus nuevos roles como padres/madres.

En relación con las amistades, ante la noticia del embarazo, existían dos tipos de respuestas entre los pares que se daban en forma simultánea: por un lado, una respuesta de desaprobación y, por el otro, una respuesta contenedora y empática.

Otra idea que surgió fue la reestructuración del vínculo con el grupo de amigos, debido, en gran medida, a que los nuevos padres estaban menos disponibles para realizar las actividades típicas del grupo.

En relación con la escuela, durante el embarazo, tanto la mujer como el varón

FIGURA 1. *Diagrama de flujo de pacientes a través del estudio*



* ME: mujer que pasó por embarazo; MNE: mujer que no pasó por embarazo; HE: hombre que pasó por embarazo; HNE: hombre que no pasó por embarazo.

Casa joven: institución del barrio de Boulogne que se enfoca en la recuperación de jóvenes con problemas de adicciones y en el fortalecimiento de sus capacidades para un efectivo ingreso al mundo laboral.

intentaban continuar con la asistencia a clases, pero, una vez llegado el bebé, se enfrentaban a diferentes dificultades que generaban el abandono escolar. En las mujeres, estaba relacionado con el cuidado del bebé y, en los varones, con la entrada al mercado laboral.

Incluso aquellos adolescentes que no habían pasado por la experiencia de embarazo pensaban

TABLA 3. *Relato de adolescentes organizado por dimensiones y categorías*

Dimensiones	Categorías		Relatos
Opinión de los adolescentes con respecto al embarazo en la adolescencia	Falta de recursos económicos en la adolescencia.		"A los 15 años, vos ni siquiera terminaste la secundaria. No trabajás, no tenés recursos para darle al bebé" (ME,* 15 años).
	Pérdida de la libertad adolescente.		"Hubiese disfrutado más la adolescencia, que salís a bailar, estás acá, estás allá, vas a comer con amigos" (HE, 18 años).
	Cambio/ajuste de mentalidad.		"Tenía que pensar en otra persona que me necesitaba también. Que, si yo cometía errores, a la persona que estaba adentro de mi panza yo también le afectaba" (ME, 17 años).
	Sentimientos de ambivalencia.		"Es una boluda porque no se cuidó, bueno, yo tampoco me cuidé, pero bueno, le diría que se cuide en la próxima. También la felicitaría. Las dos cosas, ganas de matarla y a la vez de felicitarla" (ME, 16 años).
	Visiones estereotipadas y negativas por el "tipo" de adolescente que queda embarazada.		"Las chicas de 14/15 años están todas pintadas y andan mostrando el cuerpo. Yo veía a mis vecinas que todas quedaron embarazadas de jóvenes..." (ME, 18 años). "La mamá la tenía como que era una chica buena, santita, y ahora le salió con un martes 13. Si fuera mi hija, con un embarazo a los 16, es para matarla" (HNE, 18 años).
Repercusión del embarazo en la adolescencia, en las diferentes esferas de la vida	BARRIO	Visión negativa moralista estigmatizante.	"Piensan que es una puta" (HNE, 15 años). "... mira esta boluda, no se cuidó y se cagó la vida" (HNE, 16 años). "Felicitaban a una chica porque todavía no había quedado embarazada" (ME, 18 años).
		La visión negativa se agrava si no está en pareja.	"Mi prima tiene dos nenes, son de distinto padre, pero no está con ninguno de los dos (...). Y es como que de eso se habla más. De nosotros no tanto porque bueno, estamos juntos" (ME, 19 años).
		También se juzga a la madre de la adolescente.	"Tiene 15 años, ¿dónde está la mamá?" (HNE, 15 años).
		Nuevas formas de vincularse.	"En el barrio te invitan a más cumpleaños. La nenita del frente cumple años, la invitan a Juanita (hija) y tengo que ir yo" (HE, 18 años).
	AMISTADES	Desaprobación/ disconformidad	"¡Cómo no te vas a cuidar, sos una pendeja, sos una boluda!" (ME, 16). "Lo cagamos a pedos, se mandó una re cagada" (HNE, 17 años).
		Respuesta contenedora/empática.	"Mis amigas venían y me abrazaban, me felicitaban, me tocaban la panza... aunque no tenía panza, eran unas exageradas" (ME, 16 años). "Me decían 'bien ahí, vas a ser papá'" (HE, 18 años).
		Reestructuración del vínculo.	"Mis amigos desaparecieron cuando yo no fui más a bailar. Ellos me pedían ropa, hacían la previa en casa, y todos se borraron" (HE, 19 años).
	ESCUELA	Dificultad en la continuidad de estudios.	"Yo embarazada fui al colegio, pero después ya una vez que nació tuve que dejar" (ME, 19 años). "... empecé a laburar en el *shopping* de limpieza, entraba a las dos de la tarde hasta las diez de la noche y ya no fui al colegio de vuelta" (HE, 18 años). "El papá del bebé va a tener que trabajar" (MNE, 16 años).
		Estrategias de retención escolar.	"Me re entendió, a mí y a mi novio. En vez de tener las 20 faltas, tenía 50 por las dudas. Si tenía que salir a darle la teta, no tenía problema" (ME, 18 años).
		Experiencias expulsivas del sistema educativo.	"Era un desastre. Tuve que dejarlo. Me dijeron la típica frase 'yo me hago cargo de vos, no de tu hija'" (ME, 18 años).

Continua en la página siguiente

	FAMILIA	Temor a la reacción familiar.	"Yo cuando supe que estaba embarazada tenía terror. Terror de decirle a mi viejo o a la familia del papá de él" (ME, 18 años).
		Reacción positiva de la familia.	"—¿O sea que, en realidad, tu familia y la de tu pareja lo aceptaron bastante bien? —Sí, re bien, yo pensé que iba a ser mucho más difícil" (ME, 18 años). "Obvio que al principio decían 'te voy a matar' pero después lo aceptaron" (ME, 18 años). "Mi papá me dijo que era chico, porque yo tenía 16 años y ella 14, que nos faltaban cosas por conocer. (...) Ahora me ayudan con la criatura y todo" (HE, 19 años).
		El embarazo propicia una mejora del vínculo familiar.	"Antes no me daban bola, me ignoraban. Pero cuando quedé embarazada todos me hablaban, me preguntaban cómo estaba, si necesitaba algo para ella" (ME, 16 años).
Comprender cómo creen que se transita un embarazo en esta etapa de la vida	Las mujeres expresan sus miedos y necesidad de apoyo emocional.		"Mi hermana era la única que sabía (...); ya tenía un bebé, en realidad, dos. Me ayudaba, me decía que esté tranquila" (ME, 19 años).
	Los varones se preocupan por la entrada al mundo laboral y el sustento económico.		"Tendría que dejar todo, dejar de estudiar y salir a trabajar" (HNE, 17 años). "Si mi novia necesita algo le pido plata a mi papá y me da, le pido plata a mi mamá y me da" (HE, 18 años).
Conductas sobre la toma de decisiones y reflexiones que conlleva la maternidad y la paternidad en esta etapa	El embarazo no suele ser planificado. Sin embargo, no parece ser un problema.		"Toda la gente que conozco nunca lo planeó. O sea, sería más lindo planearlo, pero no planearlo está bien igual" (ME, 19 años).
	Obstáculos en la utilización de anticonceptivos.		"… uno lo hace por impulso y no piensa en el momento" (MNE, 17 años). "... hubo un tiempo que no nos cuidábamos y nunca pasó nada, entonces nos confiamos (…); uno sabe cómo cuidarse, pero si una vez probó y no quedó, tiene la idea de que no va a pasar nada..." (ME, 19 años). "Porque era mi novia, siempre estoy con ella y ella siempre conmigo" (HE, 18 años). "¿Cómo va a quedar embarazada si son dos minutos?" (HE, 18 años).

* ME: mujer que pasó por embarazo; MNE: mujer que no pasó por embarazo; HE: hombre que pasó por embarazo; HNE: hombre que no pasó por embarazo.

que la maternidad/paternidad era incompatible con la escolarización y que eran los varones los que debían buscar trabajo remunerado. En ninguna entrevista, surgió que fuera el rol de la mujer el de proveer económicamente y quedaba implícito que su rol era el de cuidadora.

Entre los entrevistados, surgieron diversas experiencias en relación con la escuela: por un lado, experiencias de retención y, por el otro, experiencias que resultaron expulsivas del sistema educativo formal.

Con respecto a la familia, la mayoría de los entrevistados había tenido, en un principio, temor a la reacción de sus padres al darles la noticia del embarazo. Una vez transmitida, se habían sorprendido al ver que la reacción de su familia era mejor de lo que esperaban. Destacaban una transición en la reacción de sus familias, que, por lo general, primero era negativa y luego positiva. Inicialmente, los padres manifestaban que la adolescencia no era el momento adecuado para tener un hijo por la dificultad de continuar los estudios, buscar trabajo y "quemar etapas". A pesar de esto, la mayoría de los adolescentes relataba que había recibido apoyo de sus padres.

Algunos entrevistados refirieron que sus vínculos con su familia de origen habían mejorado, y que el embarazo había propiciado una nueva dinámica familiar.

Comprender cómo creían que se transitaba un embarazo en esta etapa de la vida

El tránsito en esta etapa se vivía de manera diferente entre las mujeres y los hombres. Las mujeres expresaban sus miedos y necesidad de apoyo emocional, mientras que los hombres manifestaban preocupaciones por la entrada al mundo laboral y por el sustento económico. Tal era la preocupación con respecto a su rol de proveedores que, al referirse al apoyo del entorno, destacaban la importancia del aspecto económico.

Las adolescentes que habían pasado por embarazos previos manifestaron que su mayor miedo estaba asociado a la reacción de su familia, y aquellas que no habían experimentado el embarazo, a la reacción de la sociedad en general, qué dirían.

Conductas sobre la toma de decisiones y reflexiones que conllevaba la maternidad y la paternidad en esta etapa

Independientemente de haber transitado o no por la experiencia de un embarazo, los adolescentes consideraban que los embarazos, en esta etapa, no solían ser planeados. Tan era así que la mayoría de los entrevistados refirieron no haber planificado el embarazo y opinaron que, si bien hubiera sido mejor planificarlo, el hecho de que hubiera sucedido imprevistamente no les había generado malestar.

Cuando se interrogaba sobre la utilización de métodos anticonceptivos, surgió que, en los comienzos de la relación, la pareja solía utilizar alguno, pero, con el tiempo, el uso se volvía irregular. El motivo más frecuente era la impulsividad del momento: "Uno lo hace por impulso y no piensa en el momento". Otro motivo era la creencia de que tener relaciones sexuales aisladas sin método anticonceptivo no conllevaba riesgo de embarazo.

Otras razones expresadas por las que no utilizaron métodos anticonceptivos fueron el hecho de estar en pareja estable y la brevedad en la duración del acto sexual. En ningún momento, los entrevistados manifestaron desconocimiento sobre los diferentes métodos anticonceptivos o dificultad en el acceso a estos.

Ninguno de los entrevistados mencionó razones asociadas a violencia sexual o situaciones de abuso/poder en sus relatos.

DISCUSIÓN

En el análisis de los datos, surge que los entrevistados hacen eco de lo que, en la bibliografía, se describe como "valores sociales hegemónicos":[14] la maternidad/paternidad en la adolescencia no es adecuada y conlleva el abandono de los proyectos de vida (interrupción de la trayectoria escolar, inserción precaria en el mercado laboral, reproducción intergeneracional de la pobreza).[12]

Otra concordancia encontrada con la bibliografía es la centralidad y la valoración que los propios jóvenes le dan a su autonomía, y la creencia de que una maternidad/paternidad temprana atentaría contra ella:[8] las nuevas responsabilidades quitan independencia para realizar actividades asociadas al disfrute.

A pesar de lo anterior, los adolescentes no suelen adoptar pautas de cuidado pertinentes para evitar los embarazos, aun reconociendo métodos anticonceptivos efectivos y teniendo acceso a ellos.[18,19]

Estos jóvenes experimentan sentimientos ambivalentes con respecto al embarazo. Czerniuk[8] desarrolla que, en contextos de exclusión social (como el de los entrevistados), más allá de las consecuencias consideradas negativas, la maternidad/paternidad en la adolescencia también podría ser percibida como gratificante y un proyecto de vida.

Un emergente es la valoración moral sobre la mujer adolescente que se embaraza. Surge una culpabilización de las adolescentes por quedar embarazadas: no se asocia con falta de métodos anticonceptivos, sino con una forma de proceder sexualmente, lo que advierte posibles líneas de trabajo en salud sexual y reproductiva en el centro de atención primaria.

También el trabajo permite observar como el embarazo en la adolescencia genera cambios significativos en todos los vínculos sociales.

Con respecto a la familia, lo observado concuerda con lo descrito por Gogna,[13] quien refiere que, una vez confirmado el embarazo, el sentimiento que predomina entre las adolescentes es el miedo a la reacción de sus padres y a los retos, sanciones o castigos. Sienten que los defraudaron al no responder a las expectativas que suponen que los adultos tienen de ellos.

Las amistades también viven la noticia del embarazo con ambivalencia y expresan desaprobación, alegría y contención. Además, se reestructuran los vínculos, disminuye la frecuencia de los encuentros y se modifica el tipo de actividades compartidas.

La diferencia en la respuesta entre padres y amistades es que los primeros transitan por dos estadios (al comienzo, desaprobación y luego apoyo), mientras que, en los pares, estos momentos se viven al unísono.

En el presente trabajo, los entrevistados perciben del barrio una valoración negativa del embarazo en la adolescencia, que recae, principalmente, sobre la mujer. Además, se agrava si la madre no se encuentra en pareja, experimenta rechazo por parte de la comunidad, que luego se traducirá en formas abiertas o sutiles de discriminación. Coincide con los resultados publicados por el United Nations International Children's Emergency Fund (UNICEF) en su informe.[11] A pesar de esto, en algunas ocasiones, el barrio también funciona como un proveedor de vínculos nuevos, relativos a su rol de padres.

A diferencia de lo descrito por Gogna,[13] quien presenta la escuela como un espacio de contención y de inclusión, se observa que, en este estudio, las

estrategias de retención escolar son producto de iniciativas personales de algunos docentes y de algunas autoridades escolares y no de una política pública. Esto conlleva que muchos alumnos no logren gozar de estos beneficios y abandonen sus estudios, tal como lo describe la United Nations Educational, Scientific and Cultural Organization (UNESCO) en una revisión reciente.[20]

Como debilidades del trabajo se pueden mencionar que los resultados no son extrapolables a otras comunidades dadas las características propias de esta metodología de investigación y que no haber detectado situaciones de violencia o abuso puede ser secundario a la escasa representación de mujeres menores de 14 años entrevistadas.[5-7] Sin embargo, posee la fortaleza de alentar la comprensión de los fenómenos sociales con mayor profundidad.

CONCLUSIONES

Los embarazos en la adolescencia no responden a un desconocimiento sobre métodos anticonceptivos ni a una dificultad en el acceso a ellos. Son resultado de un entramado complejo de causantes, que van desde una forma romántica de pensar las relaciones sexuales hasta la concreción de un proyecto de vida que, si bien se piensa como dificultoso, también es considerado gratificante. Tanto los propios adolescentes como su entorno viven con ambivalencia este proceso, lo que genera una distancia entre lo que se piensa socialmente como deseable (que la maternidad/paternidad sea un proyecto de la vida adulta) y lo que, en realidad, está pasando en el barrio. ■

Agradecimientos

Por la presente, se agradece a Cintia Martínez, Ma. Eugenia Santiago, Paula Rigantti y Marcos Nusfaumer por la colaboración en el trabajo.

REFERENCIAS

1. UNICEF. Fondo de Naciones Unidas para la Infancia. 2013. [Consulta: 22 de enero de 2019]. Disponible en: https://www.un.org/youthenvoy/es/2013/09/unicef-fondo-de-las-naciones-unidas-para-la-infancia.
2. Amnistía internacional Argentina. Embarazo en la adolescencia en Argentina. Aporte al debate sobre derechos sexuales y reproductivos. 2017. [Consulta: 22 de enero de 2019]. Disponible en https://amnistia.org.ar/wp-content/uploads/delightful-downloads/2017/05/05-Embarazo-Adolescente.pdf.
3. UNICEF. Estado de la situación de la niñez y la adolescencia en Argentina. Buenos Aires: UNICEF; 2016. [Consulta: 22 de enero de 2019]. Disponible en https://www.unicef.org/argentina/sites/unicef.org.argentina/files/2018-04/SITAN.pdf.
4. Ministerio de Salud de Argentina, Dirección de estadística e Información en Salud. Estadísticas vitales. Información Básica, Argentina año 2015. S5 N59. Buenos Aires, 2016. [Consulta: 22 de enero de 2019]. Disponible en http://www.deis.msal.gov.ar/wp-content/uploads/2016/12/Serie5Numero59.pdf.
5. Gómez PI, Molina R, Zamberlin N, Távara L. Factores relacionados con el embarazo y la maternidad en menores de 15 años en América Latina y El Caribe. Lima: FLASOG; 2011. [Consulta: 22 de enero de 2019]. Disponible en: https://www.sguruguay.org/documentos/6factores-relacionados-maternidad-menores-15-anos-lac.pdf.
6. Casas Isaza X, Cabrera O, Reingold R, Grossman D. Vidas Robadas: Un estudio multipaís sobre los efectos en la salud de las maternidades forzadas en niñas de 9–14 años. Planned Parenthood Federation of America; 2015. [Consulta: 22 de enero de 2019]. Disponible en: https://www.ninasnomadres.org/wp-content/uploads/2016/11/PPFA-Stolen-Lives-Spanish-april-2016.pdf.
7. Chejter S, Ramos S, Finzi T, Gualdoni N. Abusos sexuales y embarazo forzado en la niñez y adolescencia. Lineamientos para su abordaje interinstitucional. Buenos Aires: UNICEF; 2018. [Consulta: 22 de enero de 2019]. Disponible en: https://www.unicef.org/argentina/sites/unicef.org.argentina/files/2018-11/AbusoSexual%2BAnexoM%C3%A9dico_Digital_Nov2018.pdf.
8. Czerniuk R. Identidad, temporalidad y representaciones de futuro en jóvenes madres de contextos de marginalización urbana. IV Reunión Nacional de Investigadores en Juventudes de Argentina; del 4 al 6 de diciembre de 2014. Facultad de Ciencias Económicas, Jurídicas Y Sociales. Villa Mercedes: Red de Investigadores en Juventudes de Argentina; 2014.
9. Fondo de Población de las Naciones Unidas. Datos sobre embarazo adolescente en la Argentina. [Consulta: 31 julio 2018]. Disponible en: http://www.unfpa.org.ar/sitio/index.php?option=com_content&view=article&id=202.
10. Mahumud Y, Discacciati V, Terrasa S. Reflexiones sobre la maternidad durante la adolescencia. *Evid Act Pract Ambul*. 2014; 17(4):118-9.
11. Salinas Mulder S, Castro Mantilla M, Fernández Ovando C. Vivencias y relatos sobre el embarazo en adolescentes. Una aproximación a los factores culturales, sociales y emocionales a partir de un estudio en 6 países de la región. Informe final. Panamá: UNICEF y Plan international; 2014. [Consulta: 22 enero 2019]. Disponible en: https://www.unicef.org/ecuador/embarazo_adolescente_5_0_(2).pdf.
12. Ministerio de Educación, Salud y Desarrollo Social de la Nación. Plan Nacional de Prevención y Reducción del Embarazo no Intencional en la Adolescencia. 2017-2019. Argentina 2017. [Consulta: 15 de enero de 2019]. Disponible en https://www.argentina.gob.ar/sites/default/files/argentina._documento_plan_nacional_de_prevencion_y_reduccion_embarazo_no_intencional_en_la_adolescencia._vf_0.pdf.
13. Gogna M, Adasko A, Alonso V, Binstock G, et al. Embarazo y maternidad en la adolescencia. Estereotipos, evidencias y propuestas para políticas públicas. Buenos Aires: UNICEF-CEDES-Ministerio de Salud y Ambiente de la Nación. 2005. [Consulta: 18 de marzo de 2019]. Disponible en http://www.psi.uba.ar/academica/carrerasdegrado/psicologia/sitios_catedras/electivas/816_rol_psicologo/material/unidad6/complementaria/embarazo_maternidad_adolescencia.pdf.
14. Climent GI. Representaciones sociales sobre el embarazo y el aborto en la adolescencia: perspectiva de las adolescentes embarazadas. *Cuad Fac Humanid Cienc Soc Univ Nac Jujuy*. 2009; 37:221-42.
15. Perrotta GV. Las Adolescentes Frente Al Embarazo. Memorias las XIII Jornadas Investigación Primer Encuentro

de Investigadores en Psicología del MERCOSUR: Paradigmas, métodos y técnicas; 10 a 12 de agosto de 2006. Buenos Aires: Facultad de Psicología. UBA; 2006.Págs.81-3.
16. Weisbrot M, Segalini A, Burdisso N, Herrera A, et al. Análisis de Situación Integral de Salud (ASIS) de la comunidad del barrio Santa María, Bajo Boulogne, partido de San Isidro. *Rev Hosp Ital BAires*. 2016; 36(4):136-42.
17. Corbetta PG. La Entrevista Cualitativa y entrevista cualitativa. En Corbetta PG. Metodología y Técnicas De Investigación Social. Aravaca: McGraw-Hill; 2007. Págs.345-61.
18. Ministerio de Salud Nación Argentina. Encuesta Nacional sobre Salud Sexual y Reproductiva Buenos Aires, 2013. [Consulta: 22 enero 2019]. Disponible en: https://www.indec.gob.ar/ftp/cuadros/sociedad/enssyr_2013.pdf.
19. Programa Nacional de Salud Integral en la adolescencia. Resumen ejecutivo. Niñas y adolescentes menores de 15 años embarazadas. Buenos Aires: Ministerio de Salud, UNICEF Argentina, OPS/OMS, y UNFPA Argentina. [Consulta: 22 enero 2019]. Disponible en: http://www.msal.gob.ar/images/stories/bes/graficos/0000001079cnt-ninas-dolescentes-menores-15-anos-embarazadas.pdf.
20. UNESCO. Embarazo precoz y no planificado y el sector de la educación, revisión de la evidencia y recomendaciones. París: UNESCO; 2017. [Consulta: 22 enero 2019]. Disponible en: https://unesdoc.unesco.org/ark:/48223/pf0000251509_spa.

Artículos seleccionados

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

Acad Pediatr. 2019 Jan 10. pii: S1876-2859(18)30517-5.
Uso de telemedicina comercial en pediatría *(Ray KN, et al. Use of commercial direct-to-consumer telemedicine by children)*
Comentario: Dr. Fernando Lamas. Subcomisión de Tecnologías de Información y Comunicación Sociedad Argentina de Pediatría.

Pediatr Pulmonol. 2019 Apr;54(4):372-377.
Salbutamol e ipratropio administrados por inhalador son superiores al nebulizado en niños con exacerbación aguda grave del asma: ensayo clínico aleatorizado *(Iramain R, et al. Salbutamol and ipratropium by inhaler is superior to nebulizer in children with severe acute asthma exacerbation: Randomized clinical trial)*
Comentario: Dr. Santiago M. Vidaurreta. Departamento de Pediatría. Hospital Universitario CEMIC. Buenos Aires.

Pediatrics. 2019 Apr;143(4). pii: e20182192.
Tendencias en las visitas psiquiátricas al Departamento de Emergencia entre jóvenes y adultos jóvenes de EE. UU. *(Kalb LG, et al. Trends in psychiatric emergency department visits among youth and young adults in the US)*
Comentario: Dr. Norberto R. Garrote. Ex Director médico del Hospital Gral. de Niños Dr. Pedro de Elizalde. Buenos Aires.

N Engl J Med. 2019 Feb 14;380(7):693.
Trastorno por déficit de atención e hiperactividad y mes de ingreso a la escuela *(Layton TJ, et al. Attention deficit-hyperactivity disorder and month of school enrollment)*
Comentario: Dra. Estela Rodríguez. Clínicas Interdisciplinarias del Neurodesarrollo. Hospital de Pediatría Juan P. Garrahan. Buenos Aires.

ANEXO

CUESTIONARIO PARA LA RECOLECCIÓN DE DATOS DEMOGRÁFICOS, FILIATORIOS Y ANTECEDENTES

Preguntas
- Edad:
- Sexo:
- Pareja/situación conyugal:
- Lugar de atención:
- Nivel educativo formal alcanzado:
- Lugar de residencia:
- Actividad (estudia, trabaja...):
- Embarazos previos:
- Uso de métodos anticonceptivos:

Guía de entrevistas para adolescentes que no hayan pasado la situación de embarazo
Para conocer las opiniones de los adolescentes con respecto al embarazo en la adolescencia:
- ¿Te imaginás teniendo un hijo en algún momento de tu vida? ¿Qué edad te parece el mejor momento para tener familia? ¿Por qué?
- Y si te pasara ahora, ¿te gustaría? ¿Qué pensás de tener un hijo en este momento de tu vida?
- ¿Conocés a alguien de tu edad que haya vivido un embarazo? Si la respuesta es "sí": ¿qué pensaste cuando te enteraste?
- ¿Qué le dirías a alguien de tu edad que te dice que quiere tener un hijo en este momento?

Para conocer la repercusión en las diferentes esferas de la vida (núcleo familiar, familia ampliada, grupo de amistades, escuela):
En general:
- ¿Pensás que se modifica el día a día con el embarazo? ¿De qué manera?
- ¿Y, en la adolescencia, pensás que es distinto, igual? ¿Por qué? ¿Cómo?

En relación con la ESCUELA:
- ¿Cómo creés que reaccionan las escuelas ante la noticia de que una alumna está embarazada? ¿Y los compañeros?
- Y, vos, ¿te imaginas siguiendo con el colegio o dejándolo para más adelante? ¿Por qué? (Se debe analizar si es un valor terminar el colegio).
- ¿Pensás que hay cosas positivas (facilidades con las faltas, exámenes, horarios, etc.)? ¿Y cosas negativas?

En relación con la FAMILIA:
- Y, en las familias, ¿cómo creés que reaccionan los padres ante la noticia de que su hijo/a está esperando a un bebé? ¿Lo/la acompañan en sus decisiones? ¿Y el resto de los convivientes (hermanos, tíos, padrastros, abuelos)? ¿Qué impacto económico pensás que tiene tener un hijo en la adolescencia? ¿Te imaginás cómo puede resolverse esa situación?
- ¿Qué beneficios pensás que tiene en relación con la familia (mejora el vínculo, mayor reconocimiento, respeto, etc.)? ¿Y qué aspectos negativos (más problemas en la casa, más conflictos entre convivientes, más tareas y responsabilidades)?

En relación con el TRABAJO:
- ¿Cómo creés que reaccionan en el ámbito de trabajo ante la noticia de que una compañera/empleada está embarazada?
- ¿Creés que se puede trabajar estando embarazada?
- ¿Pensás que hay cosas positivas? ¿Y cosas negativas?

En relación con tu PAREJA:
- ¿Cómo pensás que tu pareja tomaría la noticia? ¿Te acompañaría? ¿Se "abriría"? ¿Cambiaría algo?
- ¿Se te ocurre algún aspecto positivo con relación a tu pareja (fortalecimiento del vínculo, mejor trato)? ¿Y negativos (te deja de lado, enojo)?

En relación con el GRUPO DE AMIGOS:
- Y, con el grupo de amigos, ¿creés que cambiaría algo?
- ¿Cómo pensás que tomarían la noticia? ¿Te acompañarían? ¿Se "abrirían"?
- ¿Se te ocurre algún aspecto positivo en relación con el grupo de amigos (fortalecimiento del vínculo amistoso)? ¿Y negativos (te dejan de lado)?

En relación con el BARRIO:
- Con la gente que vive en el barrio, ¿creés que cambiaría algo?
- ¿Cómo pensás que tomarían la noticia los vecinos o la gente del barrio en general?
- ¿Se te ocurre algún aspecto positivo en relación con los vecinos o la gente del barrio? ¿Y negativos?

Para comprender cómo creen que se transita un embarazo en esta etapa de la vida:
- ¿A quién le contarías si tuvieras un embarazo?
- ¿Cómo te parece que se sentiría una amiga tuya/vos/alguien cercano de tu edad si se enterara de que está embarazada?
- ¿Creés que cambiaría en algo el día a día/rutina? ¿De qué manera (nuevas preocupaciones, nuevos miedos, nuevas tareas)?
- ¿Creés que pedirías algún tipo de ayuda? ¿Qué tipo de ayuda? ¿Por qué? Si dice que sí, ¿a quién/es?
- ¿Sabés cómo fue la experiencia de tu amiga/familiar con el servicio de salud? ¿Es complicado el acceso a los turnos o a los estudios? ¿Cómo fue el trato?
- ¿Sabés si concurrió a algún taller de embarazo? ¿Le sirvió? ¿Le gustó? ¿Te acordás algo que te haya contado de esos talleres?
- ¿Conocés algún lugar o persona que ayude con el embarazo, que no sea el centro de salud/salita?
- Si esta amiga o familiar tenía algún problema de salud o duda en relación con el embarazo, ¿sabés si tenía alguna persona o lugar a quien consultar? ¿A quién?

Para indagar las conductas sobre la toma de decisiones y reflexiones que conlleva la paternidad y la maternidad en esta etapa:
- ¿Pensás que, en general, los embarazos se planifican o "llegan cuando llegan"?
- ¿Y, en particular, en la adolescencia?
- Si dicen que se planifican: ¿Cómo pensás que es la decisión de tener un hijo (compartida, individual, coercitiva, etc.)?
- ¿Pensás que la decisión de tener un hijo la toma la mujer, el hombre o ambos?
- Si no se planifica: Y, cuando llegan, ¿por qué pensás que continúan con el embarazo (no hubo otra opción/abortar es ilegal/inseguro/por decisión de pareja, etc.)?
- Y los que no continúan con el embarazo, ¿por qué pensás que no lo hacen?
- ¿Pensás que la decisión de no continuar con un embarazo la toma la mujer, el hombre o ambos?
- Si vos/tu pareja estuviera embarazada, la toma de decisiones respecto a continuar el embarazo, ¿la harías vos?, ¿la haría tu pareja?, ¿la harían ambos?, ¿sería con la ayuda de terceros?, ¿con quién/es? ¿Por qué?
- ¿Pensás que sería una opción no continuar con el embarazo? ¿Te imaginás cómo sería la decisión de interrumpir el embarazo (lo hablarías con tus padres, con tu pareja, con algún otro adultos, con amigas o amigos)? ¿Quiénes participarían de esa decisión? ¿Y hay lugares donde acudir por este tema?
- Si una amiga o alguien de tu barrio se entera de que está embarazada, ¿tienen como opción no continuar con el embarazo?

GUÍA DE ENTREVISTAS A ADOLESCENTES QUE HAN CURSADO UN EMBARAZO

Para conocer las opiniones de los adolescentes con respecto al embarazo en la adolescencia:
- ¿Qué edad te parece el mejor momento para tener familia? ¿Por qué?
- ¿Qué pensás de tener un hijo en este momento de tu vida?
- ¿Qué le dirías a alguien de tu edad que te dice que quiere tener un hijo en este momento?

Para conocer la repercusión en las diferentes esferas de la vida (núcleo familiar, familia ampliada, grupo de amistades, escuela):
En general:
- ¿Cómo se modificó tu día a día con el embarazo? ¿De qué manera (nuevas preocupaciones, nuevos miedos, nuevas tareas)?
- ¿Y, si no hubiese sido en la adolescencia, pensás que hubiera sido distinto, igual? ¿Por qué? ¿Cómo?

En relación con la ESCUELA:
- ¿Cómo reaccionó la escuela ante la noticia de que estabas embarazada? ¿Y los compañeros?
- ¿Pudiste seguir con el colegio o lo dejaste para más adelante? ¿Por qué?
- ¿Pensás que hay cosas positivas (facilidades con las faltas, exámenes, horarios, etc.)? ¿Y cosas negativas?

En relación con la FAMILIA:
- Y, en tu familia, ¿cómo reaccionaron tus padres ante la noticia? ¿Te acompañaron en tus decisiones? ¿Y el resto de los convivientes (hermanos, tíos, padrastros, abuelos)? ¿Qué impacto económico pensás que tuvo tener un hijo en la adolescencia? ¿Cómo resolviste esa situación?
- ¿Qué beneficios pensás que tuvo en relación con la familia (mejoró el vínculo, mayor reconocimiento, respeto, etc.)? ¿Y qué aspectos negativos (más problemas en la casa, más conflictos entre convivientes, más tareas y responsabilidades)?

En relación con el TRABAJO:
- ¿Trabajabas antes de enterarte del embarazo?
- En caso afirmativo: ¿Cómo reaccionaron en el ámbito de trabajo (compañeros/empleadores) ante la noticia?
- ¿Hubo algún cambio?
- ¿Pensás que hay cosas positivas? ¿Y cosas negativas?
- En caso negativo: ¿Tuviste vos o tu pareja que empezar a buscar trabajo al enterarte?

En relación con tu PAREJA:
- ¿Cómo tomó tu pareja la noticia? ¿Cambió algo en su relación?
- ¿Se te ocurre algún aspecto positivo con relación a tu pareja (fortalecimiento del vínculo, mejor trato)? ¿Y negativos (te deja de lado, enojo)?

En relación con el GRUPO DE AMIGOS:
- Y, con el grupo de amigos, ¿cómo tomaron la noticia?
- ¿Hubo algún cambio en su relación?
- ¿Se te ocurre algún aspecto positivo en relación con el grupo de amigos (fortalecimiento del vínculo amistoso)? ¿Y negativos (te dejan de lado)?

En relación con el BARRIO:
- Con respecto a los vecinos y la gente que vive en el barrio, ¿cómo tomaron la noticia?
- ¿Hubo algún cambio?
- ¿Se te ocurre algún aspecto positivo en relación con los vecinos o la gente del barrio? ¿Y negativos?

Para comprender cómo creen que se transita un embarazo en esta etapa de la vida:

- ¿A quién le contaste que estabas embarazada?
- ¿Cómo te parece que se sentiría una amiga tuya/vos/alguien cercano de tu edad si se enterara de que está embarazada?
- ¿Tuviste que pedir algún tipo de ayuda? ¿Qué tipo de ayuda? ¿Por qué? Si dice que sí, ¿a quién/es?
- ¿Cómo fue tu experiencia con el servicio de salud? ¿Fue complicado el acceso a los turnos o a los estudios? ¿Cómo fue el trato?
- ¿Concurriste a algún taller de embarazo? ¿Te sirvió? ¿Te gustó?
- ¿Conocés algún lugar o persona que ayude con el embarazo, que no sea el centro de salud/salita?
- Si tenías algún problema de salud o duda en relación con el embarazo, ¿tenías alguna persona o lugar a quien consultar? ¿A quién?

Para indagar las conductas sobre la toma de decisiones y reflexiones que conlleva la paternidad y la maternidad en esta etapa:

- ¿Pensás que, en general, los embarazos se planifican o "llegan cuando llegan"?
- ¿Y, en particular, en la adolescencia?
- Si dicen que se planifican: ¿Cómo pensás que es la decisión de tener un hijo (compartida, individual, coercitiva, etc.)?
- ¿Pensás que la decisión de tener un hijo la toma la mujer, el hombre o ambos?
- Si no se planifican: Y, cuando llegan, ¿por qué pensás que continúan con el embarazo (no hubo otra opción/abortar es ilegal/inseguro/por decisión de pareja, etc.)?
- Y los que no continúan con el embarazo, ¿por qué pensás que no lo hacen?
- ¿Pensás que la decisión de no continuar con un embarazo la toma la mujer, el hombre o ambos?
- En tu experiencia, la toma de decisiones respecto a continuar el embarazo, ¿fue tuya?, ¿de tu pareja?, ¿de ambos?, ¿fue con la ayuda de terceros?, ¿con quién/es? ¿Por qué?
- ¿Pensaste que era una opción no continuar con el embarazo? ¿Te imaginás cómo sería la decisión de interrumpir el embarazo (lo hablarías con tus padres, con tu pareja, con algún otro adulto, con amigas o amigos)? ¿Quiénes participarían de esa decisión? ¿Y hay lugares donde acudir por este tema?
- Si una amiga o alguien de tu barrio se entera de que está embarazada, ¿tienen como opción no continuar con el embarazo?

Perceptions of adolescents from Bajo Boulogne, Buenos Aires, Argentina, on teenage pregnancy: A qualitative study

Mariela A. Weisbrot, Magister[a,b], Laura Fraguas, M.D.[a], María E. Espósito, M.D.[a], Juliana Camoirano, M.D.[a], Sofía Sciarreta, M.D.[a], Mariano Granero, M.D.[a], Alan Gauna, M.D.[a] and María V. Weisbrot[a], B.S.

ABSTRACT

Introduction. Parenthood is seen as a role played by adults, so teenage pregnancy is considered a problem. Such perspective is a social construct. This is an intricate, nuanced issue that varies depending on the different populations. Our objectives were obtaining the perceptions about teenage pregnancy from adolescents living in a community in a highly vulnerable social and health situation and explore their thoughts on how it impacted the different spheres of life and decision-making behaviors leading to parenthood in this stage.

Population and methods. This was a descriptive, qualitative study done in the city of Boulogne Sur Mer, San Isidro. Adolescents aged 14-19 years were interviewed between January and July 2017. Their opinions about the following were analyzed: teenage pregnancy; the impact of pregnancy on the nuclear family, friends, and school; decision-making and considerations about parenthood; and how the pregnancy process itself was experienced.

Results. A total of 20 adolescents participated. It was observed that teenage pregnancy was experienced as problematic and disruptive, and as the result of a complex network of causes. Adolescents and their social circle went through this process with ambiguity, resulting in a distance between what is socially perceived as desirable and what was actually occurring in the neighborhood.

Conclusions. Pregnancy arises as a disruptive phenomenon in this stage of life, giving rise to feelings of ambiguity, stigmatization, fear, and loneliness among adolescents.

Key words: *qualitative analysis, teenage pregnancy, perception.*

http://dx.doi.org/10.5546/aap.2019.eng.314

To cite: Weisbrot MA, Fraguas L, Espósito ME, Camoirano J, et al. Perceptions of adolescents from Bajo Boulogne, Buenos Aires, Argentina, on teenage pregnancy: A qualitative study. *Arch Argent Pediatr* 2019;117(5):314-322.

a. Family and Community Medicine Service.
b. Department of Research and Department of Public Health of Instituto Universitario.
Hospital Italiano de Buenos Aires,
City of Buenos Aires.

E-mail address:
Mariela A. Weisbrot, Magister: mariela.weisbrot@hospitalitaliano.org.ar

Funding:
Investigators were paid by the Family and Community Medicine Service of Hospital Italiano de Buenos Aires and Fundación MF.

Conflict of interest:
None.

Received: 10-30-2018
Accepted: 3-13-2019

INTRODUCTION

In Argentina, the estimated rate of late-adolescent fertility is approximately 65.6 births per 1000 girls aged 15-19 years, whereas the early-adolescent fertility rate (girls younger than 15 years) is approximately 1.9 births per 1000 girls.[1] These rates are unevenly distributed across the country, and are higher among poor adolescents who have a lower level of formal education.[2-4] Many pregnancies occurring in the latter group, and mainly in girls younger than 13 years, are the result of sexual violence.[5-7]

Some authors claim that teenage motherhood is observed in these sectors when faced with the difficulty to develop projects for the future and that, in a context of social exclusion, educational frustrations, and uncertainty in relation to the future, far from having a negative impact, maternity may be considered a project, a source of emotional gratification and social acceptance that these youths cannot find in other settings.[8]

According to the United Nations Population Fund for Argentina, 69 % of teenage pregnancies are unplanned.[9]

There is a tendency towards considering that pregnancy and parenthood during adolescence are not convenient.[10-12] The term "teenage pregnancy" immediately denotes a negative opinion and is understood as a public problem.[13] Such judgment may have its origin in the values shared by urban middle and high socioeconomic level people, which have come to be hegemonic.[14]Motherhood at a young age would represent a deviation from a "normal" adolescence model;

teenagers are believed to be immature and incomplete, not entirely responsible to adequately take charge of a child's care and rearing.[15] The same perspective claims that parenthood contributes to adolescents abandoning their life plans in relation to their education and entering into the job market, thus reproducing the cycle of poverty.

Teenage pregnancy is an intricate, nuanced issue that varies among different populations. The objectives of this study were:

- To obtain the perceptions about teenage pregnancy from adolescents living in a community in a highly vulnerable social and health situation.
- To explore their thoughts on how it impacted the different spheres of life and decision-making behaviors that parenthood involves in this stage.

POPULATION AND METHODS

Design: Cross-sectional, descriptive, qualitative study done in accordance with the theoretical framework of the grounded theory.

Analysis unit and inclusion criteria: Male and female adolescents aged 14-19 years, that went or did not go through the experience of pregnancy, living in the neighborhood of Bajo Boulogne (San Isidro, province of Buenos Aires), a community in a highly vulnerable social and health situation.[16]

Recruitment: Entry to the study field was facilitated by Centro de Salud San Pantaleón, a health center where, in 2015, 26 % of pregnant women were adolescents. Participants were selected by purpose and convenience sampling through key informants and using the snowballing technique, between January and July 2017.

Instrument: Domains were defined based on the bibliography and the study objectives, and a question guide was developed (see *Table 1*). A total of 20 semi-structured interviews,[17] lasting approximately 45 minutes, were conducted until discourse theoretical saturation was achieved. Quotas by sex and history of parental role were established. Interviews were conducted by the research team in private, in an office annex to the health center. Interviews were recorded and then transcribed.

Demographic and personal data and information in relation to prior pregnancies, methods of contraception, and partner status were obtained using a closed questionnaire (see *Annex I*).

Analysis: A preliminary content analysis was done, categories were developed, and then contents were coded. Data were analyzed and interpreted through the triangulation of investigators from different fields (family medicine and health sociology) in order to control investigators' subjectivity.

TABLE 1. *Domains, definitions, and questions used to develop the semi-structured interview guide*

Domain	Definition	Topics of the question script
Perception about teenage pregnancy	View of the personal and social world	Do you see yourself having a child at some time in your life? In your opinion, what is the best age to have a child? Why? If it happened now, would you like it? What do you think about having a child at this time in your life?
Impact on the different spheres of life	Impact of parenthood on different social settings, including school, work, family, partner, friends, and neighborhood	The following questions were asked in relation to the different settings (school, work, family, partner, friends, and neighborhood): How do you think they would react to the news of a pregnant girl? Would they support her in her decisions?
Opinions and beliefs	Idea, judgment or concept that a person has or develops about someone or something; an idea or belief that is considered to be true	Who would you tell if you or your partner were pregnant? How do you think a friend/you/someone who is your age would feel if they found out they were pregnant? Do you think everyday life would change? How?
Behavior	Manifestation of behaviors, i.e., what we do	Do you think that pregnancies are planned or "just happen when they have to"? What about specifically during adolescence? If you or your partner were pregnant, who would decide about going on with it? You or your partner? Both? Would you ask another person to help you? Who? Why?

The study was approved by the Research Protocol Ethics Committee of Hospital Italiano de Buenos Aires under number 3029. Study participation was voluntary, and participants were asked to give their oral informed consent. All study data were treated with strict confidentiality and anonymity, and access was restricted only to authorized personnel for study purposes.

RESULTS

A total of 20 semi-structured interviews were conducted. The characteristics of the study population are detailed in *Table 2*, and the flow chart of participants is shown in *Figure 1*. *Table 3* includes the accounts of adolescents by domain and category.

Adolescents' opinion on teenage pregnancy

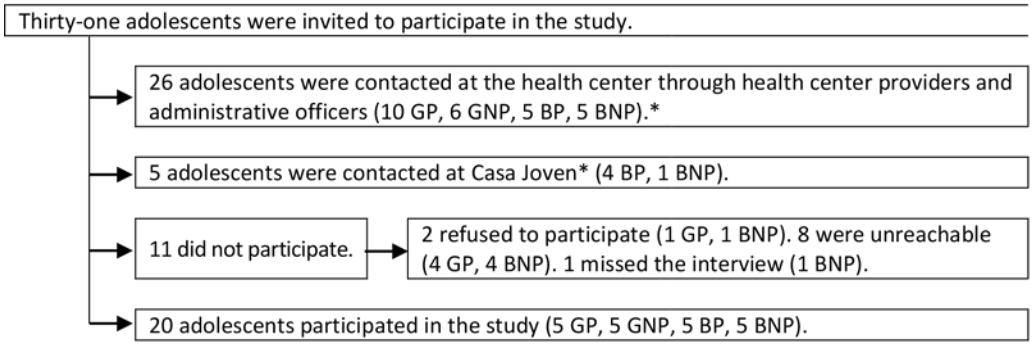
All interviewed adolescents considered that adolescence was not the best moment for parenthood for three reasons:

1. Lack of financial resources in adolescence. They stated that the best age to have a child was once they had finished school and got a job. They associated the idea of finishing high-school with entering the job market and, thus, being able to support themselves and their children.
2. Loss of freedom as an adolescent. They saw pregnancy as a threat to their freedom because they no longer did things thinking about themselves, there was always someone else, they lost their independence.
3. Mindset change/adjustment. Assuming new responsibilities led to a mindset change and required a new responsible attitude of "settling down," as opposed to the mentality they considered typical of teenagers. They conveyed a dichotomous, idyllic view between adolescence and adulthood. Adolescence was the moment for "fun," going out with friends, "enjoying life," and not giving explanations for their personal actions and choices. However, being an adult meant giving up space and time because they had to think about someone else; if they made a mistake, it would also affect the person inside them.

TABLE 2. *Characteristics of the population*

Participants	20
Sex	
Male	10
Female	10
Age (mean)	
Male	16.7 years
Female	17.4 years
Prior pregnancy	
Male	3
Female	8
Marital status	
Single	10
In a couple	10
Level of education	
Primary education	7
Secondary education	13
Use of contraception	
Yes	18
No	2

FIGURE 1. *Flowchart of study participants*



* GP: girl who had been pregnant; GNP: girl who had not been pregnant; BP: boy who went through the experience of pregnancy; BNP: boy who did not go through the experience of pregnancy.
# Casa Joven: a community institution in the neighborhood of Boulogne that focuses on the recovery of adolescents with addiction problems and the strengthening of their skills to prepare them for the job market.

TABLE 3. *Accounts of adolescents by domain and category*

Domains	Categories		Accounts
Opinion of adolescents in relation to teenage pregnancy	Lack of financial resources in adolescence.		"At 15 years old, you haven't even finished high-school. You are not working, you have no resources for the baby" (GP,* 15 years old).
	Loss of freedom as an adolescent.		"I would've enjoyed my adolescence more, going out to the club, being here and there, hanging out with friends.'' (BP, 18 years old).
	Mindset change/adjustment.		"I had to think about someone else who also needed me. If I made a mistake, the person inside me would also be affected." (GP, 17 years old).
	Feelings of ambiguity.		"What an asshole, she didn't take precautions, well... I didn't myself but I would tell her to take precautions next time. I would also congratulate her. Both things, I'd feel like killing her and also wish her happiness." (GP, 16 years old).
	Stereotypical and negative opinions in relation to the "type" of teenage girl that gets pregnant.		"Girls aged 14-15 years are all wearing make-up, showing off their bodies. I saw all the girls in the neighborhood got pregnant at a young age..." (GP, 18 years old). "Her mom thought she was a good, naive girl but now she's in for a surprise. If she was my daughter, getting pregnant at 16, I'd kill her." (BNP, 18 years old).
Impact of teenage pregnancy on the different spheres of life	NEIGHBORHOOD	Negative, moralistic, stigmatizing opinion.	"They think she's a whore." (BNP, 15 years old). "...a poor asshole who didn't take precautions and now she's fucked up her life." (BNP, 16 years old). "They congratulated a girl for not getting pregnant yet." (GP, 18 years old).
		The negative view is even worse if the girl does not have a partner.	"My cousin has two boys from different fathers, but she's not with any of them (...). So people gossip even more about that. Not so much about us because, well, we're together." (GP, 19 years old).
		There is also judgment about the mothers of teenage moms.	"She's 15 years old, where's her mother?" (BNP, 15 years old).
		Establishment of new bonds.	"People in the neighborhood now invite me to birthday parties. The little girl from across the street celebrates her birthday, they invite Juanita (daughter) and I have to be there too." (BP, 18 years old).
	FRIENDS	Disapproval/disagreement.	"How come you didn't take precautions? You're such a child, what an asshole!" (GP, 16). "We reamed him out, he screwed up." (BNP, 17 years old).
		Supportive or empathetic reaction.	"My friends would come and hug me, congratulate me, touch my belly... even though I didn't have a belly yet, they were overreacting." (GP, 16 years old). "They were like 'good, man, you're gonna be a dad'." (BP, 18 years old).
		A change in bonds.	"My friends were all gone once I stopped going to the club with them. They used to borrow my clothes, come home for drinks before going to the club, and now they're all gone." (BP, 19 years old).
	SCHOOL	Difficulty continuing with school.	"I kept going to school while I was pregnant, but once the baby was born, I dropped out." (GP, 19 years old) "...I started working as a cleaner at the mall, from 2 in the afternoon to 10 in the night, so I didn't go back to school." (BP, 18 years old) "The baby's father will have to get a job." (GNP, 16 years old).
		School retention strategies.	"They totally understood the situation, for me and my boyfriend. Instead of 20 school absences, they allowed me to miss 90 days. If I needed to go out and breastfeed my baby, it was OK." (GP, 18 years old).
		Exclusion from the education system.	"It was a mess. I had to drop out. They went with the typical phrase: 'I'm responsible for you, not your daughter'." (GP, 18 years old).
	FAMILY	Fear for the family's reaction.	"When I found out I was pregnant, I was terrified. I was scared of telling my father or the family of my baby's father." (GP, 18 years old).
		A positive reaction from their families.	"—So, actually both your families took it pretty well? —Yes, really good, I thought it was gonna be a lot harder." (GP, 18 years old). "Of course, at first they were like 'I'm gonna kill you' but then they went with it." (GP, 18 years old). "My dad said I was too young, because I was 16 and she was 14, that we still had many things to learn. (...) Now they help me with the baby and all." (BP, 19 years old).
		Pregnancy strengthens family bond.	"Before they paid no attention to me, they ignored me. But once I got pregnant, everyone talked to me, asked me how I was doing, if I needed anything for my girl." (GP, 16 years old).

Continued on next page

Understanding the beliefs regarding how pregnancy is experienced in this stage of life	Girls express their fears and need for emotional support.	"My sister was the only one who knew (...); she had a baby already, actually, two. She helped me, told me to 'stay calm'." (GP, 19 years old).
	Boys worry about financial support and entering the job market.	"I would have to quit everything, drop out of school and get a job." (BNP, 17 years old). "If my girlfriend needs something, I ask my dad or my mom for the money and they give it to me." (BP, 18 years old).
Decision-making behaviors and considerations about parenthood in this stage of life	Pregnancy is usually unplanned. However, it does not appear to be a problem.	"No one I know planned it. I mean, it'd be nicer to plan it but if it's unplanned, it also fine." (GP, 19 years old).
	Barriers in contraception use.	"...It's an impulse, you are not thinking at that time." (GNP, 17 years old). "...for some time, we didn't take precautions and nothing bad happened, so we got reckless (...); you know the precautions but once you do it and don't get pregnant, you think it won't happen..." (GP, 19 years old). "Because she was my girlfriend, we were exclusive." (BP, 18 years old). "How could she get pregnant if we last only two minutes?" (BP, 18 years old).

Having a child during adolescence disrupted the expectations of what a "normal teenage life" was supposed to be, required a sudden mentality adjustment, and interviewed participants experienced it as the end of adolescence and as "ruining their own lives." However, they also described positive aspects and had ambiguous feelings.

Stereotypical and negative opinions appeared in relation to the "type" of teenage girl that got pregnant. Teenage pregnancy was regarded as a moral issue instead of a matter of sexual and reproductive health.

Impact of teenage pregnancy on the different spheres of life

Adolescents perceived that, in their neighborhood, women were made morally responsible and stigmatized for becoming pregnant. They believed neighbors thought that the girl "was a whore" or "...a poor asshole who didn't take precautions and now she's fucked up her life." Such negative opinion was even worse if the girl did not have a partner.

Some adolescents also pointed out that the neighborhood had allowed them to establish new bonds based on their new parental roles.

In relation to friends, when peers found out about the pregnancy, two reactions occurred simultaneously: on the one side, disapproval and, on the other, support and empathy.

A change was also observed in the bond of friendship, mostly because, as new parents, adolescents were not as available to engage in the typical group activities.

In relation to school, during pregnancy, both girls and boys attempted to continue going to class but, once the baby was born, they faced different challenges that led them to drop out of school. Among girls, this was related to taking care of the baby and, among boys, to entering the job market.

Even adolescents who had not gone through the experience of pregnancy believed that parenthood was incompatible with school and that boys were the ones in charge of getting a job. None of the interviewed adolescents suggested that girls had to take up the role of the breadwinner and it was implied that they had to play the role of caregivers.

Different situations were described during the interviews in relation to school: on the one side, retention experiences and, on the other, exclusion from the formal education system.

In relation to family, most interviewed adolescents stated that, at first, they were afraid of their parents' reaction to the news of pregnancy. Once it was revealed, they were surprised that their families' reaction was better than what they had expected. They emphasized that their families' reaction changed, in general, from negative to positive. Initially, parents would say adolescence was not the right time for their child to have a baby because of the difficulty entailed by continuing with their education and looking for a job while "skipping stages." In spite of this, most adolescents said that their parents had supported them.

Some interviewed adolescents referred that the bond with their family of origin had improved and that pregnancy had resulted in a new family dynamics.

Understanding how they believed pregnancy was experienced in this stage of life

The experience in this stage of life was different between girls and boys. Girls expressed their fears and need for emotional support, whereas boys claimed that they were worried about financial support and entering the job market. They were so worried about their role as providers that, when referring to the support they received from their family and friends, they highlighted the financial aspect.

The girls who had already gone through the experience of a pregnancy stated that their biggest fear was associated with their families' reaction and those who had not, the reaction of society in general and what would people say.

Decision-making behaviors and considerations about parenthood in this stage of life

Regardless of having gone through the experience of pregnancy, adolescents considered that a pregnancy in this stage of life was usually unplanned. So much so that most interviewed adolescents referred that they had not planned for pregnancy and that, although it would have been better to plan for it, the fact that it was unexpected did not bother them.

When asked about the use of contraception, it was found that, at the beginning of the relationship, the couple used one method or another but, over time, its use became irregular. The most common reason for this was the impulsiveness of the moment: "It's an impulse, you are not thinking at that time." Another reason was the belief that having isolated intercourse without using a method of contraception was not a risk for pregnancy.

Other reasons for not using a method of contraception included having a steady partner and the briefness of intercourse. None of the interviewed adolescents stated that they were not aware of contraceptive options or that they had difficulty accessing them.

Neither did they mention reasons related to sexual violence or abuse/power in their accounts.

DISCUSSION

The data analysis indicates that interviewed adolescents echo what in the bibliography has been described as "hegemonic social values":[14] parenthood during adolescence is not OK and leads to abandoning their life plans (dropping out of school, entering a precarious job market, intergenerational reproduction of poverty).[12]

Also, consistent with the bibliography, it was observed that youth focus on and value their autonomy and believe that early parenthood would jeopardize it:[8] newly assumed responsibilities threaten activities associated with having fun.

In spite of this, in general, adolescents do not take the necessary precautions to prevent a pregnancy, even though they are aware of and may access effective methods of contraception.[18,19]

They express ambiguous feelings in relation to pregnancy. Czerniuk[8] has stated that, in settings of social exclusion (as is the case of interviewed adolescents), apart from the consequences that are considered negative, teenage parenthood may also be perceived as gratifying and a life plan.

What emerges is the moral judgment made of teenage girls who get pregnant. Girls are blamed for getting pregnant: it is not associated with a lack of access to methods of contraception but with their behavior regarding their sex lives; this is probably a sign for potential lines of work in relation to sexual and reproductive health at the primary health care center.

This study also showed how teenage pregnancy results in significant changes in all social ties.

In relation to family, our findings are consistent with what has been described by Gogna,[13] who refers that, once pregnancy is confirmed, the predominant feeling among adolescents is fear to their parents' reaction and scolding, sanctions or punishments. They feel that they have let them down by failing to meet the expectations adults have for them.

Friends also experience ambiguity about the news of the pregnancy and react with disapproval, joy, and support. In addition, bonds get restructured, the frequency of meetings reduces, and the type of shared activities becomes different.

The difference in the reactions of parents and friends is that the former go through two phases (in the beginning, disapproval, followed by support), whereas peers go through both phases at the same time.

In this study, interviewed adolescents perceived that the people in the neighborhood had a negative opinion about teenage pregnancy, especially about the girls. Such opinion was even worse if the girl did not have a partner, experiencing rejection by the community, which will later be translated into open or subtle discrimination. This is consistent with the report published by the United Nations International Children's Emergency Fund (UNICEF).[11] However, sometimes the neighborhood also works by facilitating new bonds, in relation to their parental role.

Unlike what has been described by Gogna,[13] who characterizes school as a space for inclusion and support, in this study we observed that school retention strategies result from personal initiatives implemented by some teachers and school authorities, not from a public policy.

For this reason, many students do not get to experience such benefits and end up dropping out of school, as described by the United Nations Educational, Scientific and Cultural Organization (UNESCO) in a recent review.[20]

This study has weaknesses, for example, results may not be extrapolated to other communities due to the specific characteristics of this research methodology and because violence or abuse situations may not have been detected due to the scarce representation of girls younger than 14 years among interviewed adolescents.[5-7] However, a strength of this study is that it encourages the understanding of social phenomena in greater depth.

CONCLUSIONS

Teenage pregnancy is not the result of ignorance about methods of contraception or difficulty in their access. They are the consequence of a complex network of causes, from a romanticization of sex to the development of a life project, which, despite being considered challenging, is also believed to be fulfilling. Both adolescents themselves and their social circle live this experience with ambiguity, which results in a distance between what is socially desirable (parenthood as a project of adults) and what is actually occurring in the neighborhood. ■

Acknowledgments

We would like to thank Cintia Martínez, Ma. Eugenia Santiago, Paula Rigantti, and Marcos Nusfaumer for their collaboration with this study.

REFERENCES

1. UNICEF. Fondo de Naciones Unidas para la Infancia. 2013. [Accessed on: January 22nd, 2019]. Available at: https://www.un.org/youthenvoy/es/2013/09/unicef-fondo-de-las-naciones-unidas-para-la-infancia.
2. Amnistía internacional Argentina. Embarazo en la adolescencia en Argentina. Aporte al debate sobre derechos sexuales y reproductivos. 2017. [Accessedon: January 22nd, 2019]. Available at: https://amnistia.org.ar/wp-content/uploads/delightful-downloads/2017/05/05-Embarazo-Adolescente.pdf.
3. UNICEF. Estado de la situación de la niñez y la adolescencia en Argentina. Buenos Aires: UNICEF; 2016. [Accessed on: January 22nd, 2019]. Available at: https://www.unicef.org/argentina/sites/unicef.org.argentina/files/2018-04/SITAN.pdf.
4. Ministerio de Salud de Argentina, Dirección de estadística e Información en Salud. Estadísticas vitales. Información Básica, Argentina año 2015. S5 N59. Buenos Aires, 2016. [Accessed on: January 22nd, 2019]. Available at: http://www.deis.msal.gov.ar/wp-content/uploads/2016/12/Serie5Numero59.pdf.
5. Gómez PI, Molina R, Zamberlin N, Távara L. Factores relacionados con el embarazo y la maternidad en menores de 15 años en América Latina y El Caribe. Lima: FLASOG; 2011. [Accessed on: January 22nd, 2019]. Available at: https://www.sguruguay.org/documentos/6factores-relacionados-maternidad-menores-15-anos-lac.pdf.
6. Casas Isaza X, Cabrera O, Reingold R, Grossman D. Vidas Robadas: Un estudio multipaís sobre los efectos en la salud de las maternidades forzadas en niñas de 9–14 años. Planned Parenthood Federation of America; 2015. [Accessed on: January 22nd, 2019]. Available at: https://www.ninasnomadres.org/wp-content/uploads/2016/11/PPFA-Stolen-Lives-Spanish-april-2016.pdf.
7. Chejter S, Ramos S, Finzi T, Gualdoni N. Abusos sexuales y embarazo forzado en la niñez y adolescencia. Lineamientos para su abordaje interinstitucional. Buenos Aires: UNICEF; 2018. [Accessedon: January 22nd, 2019]. Available at: https://www.unicef.org/argentina/sites/unicef.org.argentina/files/2018-11/AbusoSexual%2BAnexoM%C3%A9dico_Digital_Nov2018.pdf.
8. Czerniuk R. Identidad, temporalidad y representaciones de futuro en jóvenes madres de contextos de marginalización urbana. IV Reunión Nacional de Investigadores en Juventudes de Argentina; del 4 al 6 de diciembre de 2014. Facultad de Ciencias Económicas, Jurídicas Y Sociales. Villa Mercedes: Red de Investigadores en Juventudes de Argentina; 2014.
9. Fondo de Población de las Naciones Unidas. Datos sobre embarazo adolescente en la Argentina. [Accessed on: July 31st, 2018]. Available at: http://www.unfpa.org.ar/sitio/index.php?option=com_content&view=article&id=202.
10. Mahumud Y, Discacciati V, Terrasa S. Reflexiones sobre la maternidad durante la adolescencia. *Evid Act Pract Ambul*. 2014; 17(4):118-9.
11. Salinas Mulder S, Castro Mantilla M, Fernández Ovando C. Vivencias y relatos sobre el embarazo en adolescentes. Una aproximación a los factores culturales, sociales y emocionales a partir de un estudio en 6 países de la región. Informe final. Panamá: UNICEF y Plan international; 2014. [Accessed on: January 22nd, 2019]. Available at: https://www.unicef.org/ecuador/embarazo_adolescente_5_0_(2).pdf.
12. Ministerio de Educación, Salud y Desarrollo Social de la Nación. Plan Nacional de Prevención y Reducción del Embarazo no Intencional en la Adolescencia. 2017-2019. Argentina 2017. [Accessed on: January 15th, 2019]. Available at: https://www.argentina.gob.ar/sites/default/files/argentina._documento_plan_nacional_de_prevencion_y_reduccion_embarazo_no_intencional_en_la_adolescencia._vf_0.pdf.
13. Gogna M, Adasko A, Alonso V, Binstock G, et al. Embarazo y maternidad en la adolescencia. Estereotipos, evidencias y propuestas para políticas públicas. Buenos Aires: UNICEF-CEDES-Ministerio de Salud y Ambiente de la Nación. 2005. [Accessedon: March 18th, 2019]. Available at: http://www.psi.uba.ar/academica/carrerasdegrado/psicologia/sitios_catedras/electivas/816_rol_psicologo/material/unidad6/complementaria/embarazo_maternidad_adolescencia.pdf.
14. Climent GI. Representaciones sociales sobre el embarazo y el aborto en la adolescencia: perspectiva de las adolescentes embarazadas. *Cuad Fac Humanid Cienc Soc Univ Nac Jujuy*. 2009; 37:221-42.
15. Perrotta GV. Las Adolescentes Frente Al Embarazo. Memorias las XIII Jornadas Investigación Primer Encuentro de Investigadores en Psicología del MERCOSUR: Paradigmas, métodos y técnicas; 10 a 12 de agosto de 2006. Buenos Aires: Facultad de Psicología. UBA; 2006.Pags.81-3.
16. Weisbrot M, Segalini A, Burdisso N, Herrera A, et al. Análisis de Situación Integral de Salud (ASIS) de la comunidad del

barrio Santa María, Bajo Boulogne, partido de San Isidro. *Rev HospItal BAires*. 2016; 36(4):136-42.
17. Corbetta PG. La Entrevista Cualitativa y Entrevista Cualitativa. In Corbetta PG. Metodología y Técnicas De Investigación Social. Aravaca: McGraw-Hill; 2007.Pags.345-61.
18. Ministerio de Salud Nación Argentina. Encuesta Nacional sobre Salud Sexual y Reproductiva Buenos Aires, 2013. [Accessed on: January 22nd, 2019]. Available at: https://www.indec.gob.ar/ftp/cuadros/sociedad/enssyr_2013.pdf.
19. Programa Nacional de Salud Integral en la adolescencia. Resumen ejecutivo. Niñas y adolescentes menores de 15 años embarazadas. Buenos Aires: Ministerio de Salud, UNICEF Argentina, OPS/OMS, y UNFPA Argentina. [Accessed on: January 22nd, 2019]. Available at: http://www.msal.gob.ar/images/stories/bes/graficos/0000001079cnt-ninas-dolescentes-menores-15-anos-embarazadas.pdf.
20. UNESCO. Embarazo precoz y no planificado y el sector de la educación, revisión de la evidencia y recomendaciones. París: UNESCO; 2017. [Accessed on: January 22nd, 2019]. Available at: https://unesdoc.unesco.org/ark:/48223/pf0000251509_spa.

ANNEX
QUESTIONNAIRE FOR THE COLLECTION OF DEMOGRAPHIC AND PERSONAL DATA AND HISTORY OF PARTICIPANTS

Questions
- Age:
- Sex:
- Partner/marital status:
- Point of care:
- Level of formal education attained:
- Place of residence:
- Activity (studying, working...):
- Prior pregnancies:
- Use of methods of contraception:

GUIDE FOR THE INTERVIEW WITH ADOLESCENTS WHO HAVE NOT GONE THROUGH THE EXPERIENCE OF PREGNANCY

Getting to know the opinions of adolescents about teenage pregnancy:
- Do you see yourself having a child at some time in your life? In your opinion, what is the best age to have a child? Why?
- If it happened now, would you like it? What do you think about having a child at this time in your life?
- Do you know someone your age who has experienced pregnancy? If yes: What did you think when you found out?
- What would you say to someone your age who tells you that they want to have a child at this moment?

Getting to know the impact of teenage pregnancy on the different spheres of life (nuclear and extended family, friends, school):

In general:
- Do you think everyday life would change with pregnancy? How?
- And what about adolescence, do you think it would be different or the same? Why? How?

In relation to SCHOOL:
- How do you think the school reacts to the news of a pregnant student? And what about classmates?
- If it was you, do you think you would still go to school or would you end up dropping out? Why? (Analyze if finishing school is seen as a value.)
- Do you think it has positive aspects (tolerance to school absences, tests, timetables, etc.)? And negative aspects?

In relation to FAMILY:
- In relation to family, how do you think the parents react when they find out that their child is expecting? Do they support them in their decisions? What about the rest of the household members (siblings, aunts/uncles, stepparents, grandparents)? What do you think is the financial impact of having a child during adolescence? How do you think that situation may be resolved?
- What benefits do you think it has in relation to family (closer bond, greater recognition, respect, etc.)? And what are the negative aspects (more problems at home, more conflicts among household members, more duties and responsibilities)?

In relation to WORK:
- How do you think people at work react to the news of a pregnant co-worker?
- Do you think it is possible to work during pregnancy?
- Do you think it has positive aspects? And negative aspects?

In relation to your PARTNER:
- How do you think your partner would react to the news? Would he/she support you? Would he/she ditch you? Would something change?
- Can you think of any positive impact that pregnancy could have on your relationship (stronger bond, caring more for each other)? And negative aspects (ignoring you, showing anger)?

In relation to your GROUP OF FRIENDS:
- And in relation to your group of friends, do you think anything would change?
- How do you think they would react to the news? Would they support you? Would they ditch you?
- Can you think of any positive aspect regarding your group of friends (closer friendship)? And negative aspects (stop seeing you)?

In relation to your NEIGHBORHOOD:
- In relation to the people who live in your neighborhood, do you think anything would change?
- How do you think your close neighbors or the people in the neighborhood in general would react to the news?
- Can you think of any positive aspect regarding your close neighbors or the people in the neighborhood? And negative aspects?

Getting to understand the beliefs of adolescents regarding how pregnancy is experienced in this stage of life:
- Who would you tell if you or your partner were pregnant?
- How do you think a friend/you/someone who is your age would feel if they found out they were pregnant?
- Do you think routine/everyday life would change? In what way (new concerns, new fears, new duties)?
- Do you think you would ask for help? What kind of help? Why? If yes, who would you ask for help?
- Do you know about the experience of a friend/family member with the health care system? Is it difficult to access the system for an appointment or test? How were they treated?
- Do you know if they attended any pregnancy workshop? Was it useful? Did they like it? Do you remember anything they might have told you about the workshop?
- Do you know a place or a person who offers help with pregnancy other than the community health center?
- If your friend or family member had a health problem or doubt about their pregnancy, do you know if they had a place or person to turn to? Who?

Getting to ask about decision-making behaviors and considerations about parenthood in this stage of life:
- Do you think that, in general, pregnancies are planned or "just happen when they have to"?
- What about specifically during adolescence?
- If planned: How do you think the decision to have a child is made (shared, individual, coercive, etc.)?
- Who do you think makes the decision to have a child? The girl, the boy or both?
- If unplanned: When it happens, why do you think they continue with the pregnancy (no other choice/abortion is illegal/unsafe/a decision made together as a couple, etc.)?
- In relation to those who decide to terminate it, why do you think they do it?
- Who do you think makes the decision to terminate the pregnancy? The girl, the boy or both?
- If you or your partner were pregnant, who would decide about continuing with it? You or your partner? Both? Would you ask another person to help you? Who? Why?
- Would terminating the pregnancy be an option? Can you imagine how you would decide to terminate the pregnancy (would you discuss it with your parents, other adults, friends)? Who would be involved in the decision? Do you know a place where to go for this?
- If a friend or someone in the neighborhood found out they are pregnant, is terminating it an option?

GUIDE FOR THE INTERVIEW WITH ADOLESCENTS WHO HAVE GONE THROUGH THE EXPERIENCE OF PREGNANCY

Getting to know the opinions of adolescents about teenage pregnancy:
- In your opinion, what is the best age to have a child? Why?
- What do you think about having a child at this time in your life?
- What would you say to someone your age who tells you that they want to have a child at this moment?

Getting to know the impact of teenage pregnancy on the different spheres of life (nuclear and extended family, friends, school):
In general:
- How did your everyday life change with pregnancy? In what way (new concerns, new fears, new duties)?
- If you had not gone through it during adolescence, do you think it would have been different or the same? Why? How?

In relation to SCHOOL:
- How did the school react to the news that you were pregnant? And what about your classmates?
- Were you able to stay in school or did you leave school to finish it at a later time? Why?
- Do you think it has positive aspects (tolerance to school absences, tests, timetables, etc.)? And negative aspects?

In relation to FAMILY:
- In relation to your family, how did your parents react when they found out? Did they support your decisions? What about the rest of the household members (siblings, aunts/uncles, stepparents, grandparents)? What do you think was the financial impact of having a child during adolescence? How did you manage to solve the situation?
- What benefits do you think it had in relation to family (closer bond, greater recognition, respect, etc.)? And what were the negative aspects (more problems at home, more conflicts among household members, more duties and responsibilities)?

In relation to WORK:
- Were you working before you found out about the pregnancy?
- If yes: How did people at work (co-workers/employers) react to the news?
- Did anything change?
- Do you think it had positive aspects? And negative aspects?
- If there were negative aspects: Did you or your partner have to look for a job when you found out?

In relation to your PARTNER:
- How did your partner react to the news? Did anything in your relationship change?
- Can you think of any positive impact that pregnancy had on your relationship (stronger bond, caring more for each other)? And negative aspects (ignoring you, showing anger)?

In relation to your GROUP OF FRIENDS:
- And in relation to your group of friends, how did they react to the news?
- Did anything in your friendship change?
- Can you think of any positive aspect regarding your group of friends (closer friendship)? And negative aspects (stop seeing you)?

In relation to your NEIGHBORHOOD:
- In relation to your close neighbors and the people who live in your neighborhood, how did they react to the news?
- Did anything change?
- Can you think of any positive aspect regarding your close neighbors or the people in the neighborhood? And negative aspects?

Getting to understand the beliefs of adolescents regarding how pregnancy is experienced in this stage of life:
- Who did you tell about the pregnancy?
- How do you think a friend/you/someone who is your age would feel if they found out they were pregnant?
- Did you have to ask for help? What kind of help? Why? If yes, who did you ask for help?
- What was your experience with the health care system like? Was it difficult to access the system for an appointment or test? How were you treated?
- Did you attend any pregnancy workshop? Was it useful? Did you like it?
- Do you know a place or a person who offers help with pregnancy other than the community health center?
- If you had a health problem or doubt about your pregnancy, did you have a place or person to turn to? Who?

Getting to ask about decision-making behaviors and considerations about parenthood in this stage of life:
- Do you think that, in general, pregnancies are planned or "just happen when they have to"?
- What about specifically during adolescence?
- If planned: How do you think the decision to have a child is made (shared, individual, coercive, etc.)?
- Who do you think makes the decision to have a child? The girl, the boy or both?
- If unplanned: When it happens, why do you think they continue with the pregnancy (no other choice/abortion is illegal/unsafe/a decision made together as a couple, etc.)?
- In relation to those who decide to terminate it, why do you think they do it?
- Who do you think makes the decision to terminate the pregnancy? The girl, the boy or both?
- In your experience, who made the decision to continue with the pregnancy? You or your partner? Both? Did you get help from another person? Who? Why?
- Did you consider terminating the pregnancy as an option? Can you imagine how you would decide to terminate the pregnancy (would you discuss it with your parents, other adults, friends)? Who would be involved in the decision? Do you know a place where to go for this?
- If a friend or someone in the neighborhood found out that they were pregnant, is terminating it an option?

Evolución de la función pulmonar en niños con fibrosis quística durante los primeros 3 años de vida

Course of lung function in children with cystic fibrosis in their first 3 years of life

Dr. Juan E. Balinotti[a,b], Dr. Daniel V. Chang[a], Dra. Silvina Lubovich[a], Dra. Viviana Rodríguez[a], Dra. Silvina Zaragoza[a], Dra. Natalia Escobar[a], Dr. Carlos Kofman[a], Dra. Gabriela L. Pérez[c], Dra. Victoria Ardiles[c] y Dr. Alejandro Teper[a]

a. Centro Respiratorio "Dr. Alberto R. Álvarez", Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez, Ciudad Autónoma de Buenos Aires.
b. Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET), Argentina.
c. Área de Investigación no patrocinada, Departamento de Investigación, Hospital Italiano de Buenos Aires, Ciudad Autónoma de Buenos Aires.

Correspondencia:
Dr. Juan E. Balinotti: juanbalinotti@gmail.com

Financiamiento:
El presente trabajo fue realizado con el apoyo de un Subsidio para Investigación en Ciencias Biomédicas Florencio Fiorini 2018, otorgado por la Fundación Florencio Fiorini y la Asociación Médica Argentina.

Conflicto de intereses:
Ninguno que declarar.

Recibido: 11-6-2018
Aceptado: 4-4-2019

RESUMEN

Introducción. La prevención temprana de las complicaciones respiratorias en niños con fibrosis quística determina una mayor sobrevida. La aplicación de pruebas de función pulmonar desde los primeros meses de vida permite detectar el compromiso respiratorio, inclusive en niños asintomáticos.

Objetivo. Evaluar la evolución de la función pulmonar en niños con fibrosis quística durante los primeros 3 años de vida e identificar aquellos factores que la comprometen.

Población y métodos. Estudio analítico, observacional, retrospectivo. Se incluyeron menores de 36 meses con, al menos, dos estudios funcionales respiratorios.

Resultados. Entre 2008 y 2016, se incluyeron 48 pacientes, de los cuales el 85 % fue diagnosticado por pesquisa neonatal. La primera evaluación funcional respiratoria fue a los 5 meses. La mediana de puntaje Z de flujo máximo a nivel de la capacidad residual funcional fue de –0,05 (intervalo intercuartil: de -1,09 a 1,08). La mediana de cambio del puntaje Z del flujo máximo entre las evaluaciones fue de -0,32 (intervalo intercuartil: de -1,11 a 0,25), p = 0,045. Los pacientes con infecciones respiratorias por *Staphylococcus aureus*, especialmente los resistentes a meticilina, evidenciaron una mayor declinación de la función pulmonar comparados con los no infectados. Ni el sexo ni el tipo de mutación genética se asociaron a la evolución respiratoria. Se evidenció una muy buena recuperación nutricional a lo largo del estudio.

Conclusión. Los niños con fibrosis quística presentan una función pulmonar que, progresivamente, desmejora durante los primeros 3 años de vida. Estos hallazgos se asocian a las infecciones respiratorias por *Staphylococcus aureus*.

Palabras clave: *fibrosis quística, pruebas de función respiratoria, tamizaje neonatal.*

http://dx.doi.org/10.5546/aap.2019.323
Texto completo en inglés:
http://dx.doi.org/10.5546/aap.2019.eng.323

Cómo citar: Balinotti JE, Chang DV, Lubovich S, Rodríguez V, et al. Evolución de la función pulmonar en niños con fibrosis quística durante los primeros 3 años de vida. *Arch Argent Pediatr* 2019;117(5):323-329.

INTRODUCCIÓN

La fibrosis quística (FQ) es la enfermedad genética autosómica recesiva más frecuente de la raza caucásica.[1] Su incidencia en la Argentina es 1 cada 7213 nacidos vivos.[2] El 90 % de la morbimortalidad ocurre como resultado de la enfermedad pulmonar progresiva.[3] La sobrevida, en los países con bajos recursos, no supera los 15 años, mientras que, en los países del primer mundo, se ha extendido desde los 15 años en 1954 a los 41 años en 2015.[1] Esto se debió, principalmente, a la detección precoz de las complicaciones respiratorias y a un abordaje clínico y terapéutico desde edades muy tempranas de manera enérgica.[4,5]

En 2002, se implementó un programa de pesquisa neonatal de FQ en todas las maternidades de la Ciudad de Buenos Aires. Esto permitió el diagnóstico de la enfermedad a una edad más temprana. Muchos de estos niños se encontraban asintomáticos al momento del diagnóstico. Diversos estudios realizados en niños pequeños con FQ que utilizaban pruebas de función pulmonar,[6,7] tomografía computada de tórax[8-10] y medición de marcadores inflamatorios en material de lavado broncoalveolar[11,12] demostraron que el compromiso de la vía aérea estaba presente durante los primeros meses de vida.

Las pruebas funcionales en los menores de 3 años se realizan en pocos centros en el mundo y aún no se aplican rutinariamente en la práctica clínica.[13] Constituyen una herramienta

útil para detectar el compromiso respiratorio precoz y aportan un parámetro objetivo para el seguimiento, el pronóstico y la evaluación de la respuesta al tratamiento.

Con el fin de prevenir y retrasar las complicaciones respiratorias y extender la sobrevida de los pacientes pediátricos con FQ, se propone evaluar la evolución de la función pulmonar durante los primeros 3 años de vida e identificar aquellos factores que la comprometen.

PACIENTES Y MÉTODOS

Diseño: estudio analítico, observacional, de cohorte retrospectiva, realizado sobre una base de datos generada a partir de un registro sistemático de información recolectada en forma prospectiva de todos los pacientes atendidos en el Hospital con FQ.

Población de estudio: Se incluyeron los menores de 36 meses con diagnóstico confirmado de FQ (2 test del sudor positivos y/o la presencia de 2 mutaciones del gen del *cystic fibrosis transmembrane conductance regulator* –*CFTR*–) seguidos en el Centro Respiratorio Dr. Alberto Álvarez del Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez entre 2008 y 2016. Debían presentar, al menos, 2 estudios funcionales respiratorios técnicamente aceptables de acuerdo con los estándares internacionales;[14] el primer estudio se había realizado antes de los 12 meses de vida y los siguientes, con un intervalo no menor de 6 meses con respecto al primero. Se excluyeron los pacientes prematuros (edad gestacional < 36 semanas) o aquellos portadores de cardiopatías congénitas con hipertensión pulmonar.

Pruebas de función pulmonar: se realizaron utilizando un equipo Sensormedics 2600. Los pacientes debían encontrarse clínicamente estables y sin síntomas de una infección respiratoria aguda, por lo menos, 3 semanas antes del estudio. Fueron sedados con hidrato de cloral a razón de 75 mg/kg/dosis por vía oral. Se obtuvieron curvas flujo/volumen forzadas mediante la técnica de rápida compresión toracoabdominal en volúmenes parciales. El parámetro reportado fue el flujo máximo a nivel de la capacidad residual funcional ($Vmax_{FRC)}$. Se reportó como resultado el promedio de las 4 mejores maniobras técnicamente aceptables cuyos valores no diferían más de un 10 % entre sí. Este parámetro refleja el calibre de las vías aéreas de pequeño calibre. Se expresó en valor absoluto en ml/s y en puntaje Z según los valores de referencia de Hoo et al.[15]

Para la evaluación de la inflamación bronquial de tipo eosinofílica, se empleó un analizador de quimioluminiscencia Ecomedics CLD 88 Analyzer (Duernten, Suiza) mediante la técnica *tidal breathing on line*. Se agregó al equipo de medición un módulo DENOX 88 para asegurar que el paciente inspirara aire ambiental libre de óxido nítrico y se reguló el flujo espiratorio en 50 ml/s según normas internacionales.[16]

Evaluación periódica de las secreciones bronquiales: dada la incapacidad de expectorar de los pacientes incluidos debido a su edad, se evaluó la presencia de bacterias en las vías aéreas mediante un hisopado tosido (se obtuvo un mínimo de 4 muestras anuales).

Base de datos: se obtuvieron las siguientes variables: antecedentes neonatales, edad al momento del diagnóstico, tipo de mutación genética, insuficiencia pancreática, datos antropométricos, valores de óxido nítrico exhalados.

Análisis estadístico: las variables cualitativas fueron reportadas con números absolutos y porcentaje. Las variables cuantitativas fueron expresadas con media y desvío estándar (DE) o mediana e intervalo intercuartil (IIC), según correspondiera. Para evaluar el cambio en el puntaje Z del $Vmax_{FRC}$, se reportó la diferencia entre el puntaje Z de la evaluación funcional respiratoria final y la inicial, y se testeó la hipótesis nula de no diferencia mediante t test para muestras pareadas o el *Wilcoxon signed rank test* según la distribución observada. Para comparar las variables continuas, se utilizó *t* test o *Wilcoxon Rank Sum test* (Mann-Whitney) según la distribución observada. Para comparar las variables cualitativas, se utilizó test de chi^2 o Fisher según correspondiera. Se consideraron significativos valores de $p < 0,05$. Se utilizó el *software* STATA, versión 13.

Consideraciones éticas: El presente estudio fue aprobado por el Comité de Ética en Investigación del Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez.

RESULTADOS

Se evaluaron 48 pacientes con diagnóstico confirmado de FQ a los 2 a 29 meses de edad, seguidos en nuestro Centro entre 2008 y 2016. La mediana de edad al momento del diagnóstico de FQ fue de 3 meses, con IIC de 2 a 4 meses. En 41 pacientes (el 85 %), el diagnóstico se realizó mediante pesquisa neonatal. En la *Tabla 1*, se detallan las características basales de los pacientes incluidos.

Todos los pacientes realizaron, al menos, dos determinaciones de su función pulmonar con una mediana de intervalo de tiempo de 14 meses (IIC: de 10 a 17 meses). Veintidós pacientes (el 45,8 %) tuvieron 3 determinaciones funcionales con una mediana de intervalo de tiempo de 16,3 meses (IIC: de 14 a 19 meses). Las características clínicas, funcionales, antropométricas e infecciosas de cada evaluación funcional se detallan en la *Tabla 2*.

La primera evaluación funcional fue a los 5 meses (IIC: de 3 a 8 meses) y la mediana del puntaje Z de $Vmax_{FRC}$ fue de -0,05 (IIC: de -1,09 a 1,08). Se evidenció un descenso de la función pulmonar, determinado como cambio de la mediana del puntaje Z del $Vmax_{FRC}$ entre la

TABLA 1. *Características basales de los pacientes incluidos*

Características	**n = 48**
Sexo femenino, n (%)	24 (50)
Edad gestacional (semanas)*	39 ± 1,5
Peso al nacer, kg**	3,2 (2,9-3,5)
Íleo meconial, n (%)	1 (2)
Requerimiento de O_2 al nacer, n (%)	4*** (8)
Requerimiento de ARM al nacer, n (%)	0 (0)
Tabaquismo materno durante el embarazo, n (%)	0 (0)
Edad al momento del diagnóstico, meses**	3 (2-4)
Diagnóstico por pesquisa neonatal, n (%)	41 (85,4)
Genotipo del *CFTR*: n (%)	
Delta F508 homocigota	19 (39,6)
Delta F508 heterocigota	22 (45,8)
Otra mutación distinta a delta F508	3 (6,3)
Estudio (-) para las mutaciones estudiadas	4 (8,3)
Insuficiencia pancreática, n (%)	43 (89,6)
Edad durante el primer aislamiento**, n (%):	
Pseudomonas aeruginosa	7 meses (4-13); 33 (68,7)
Staphylococcus aureus sensible a meticilina	4,5 meses (3-7); 36 (75)
Staphylococcus aureus resistente a meticilina	8 meses (3-18); 15 (31,3)
Burkholderia cepacia	7 meses (5-12,5); 4 (8,3)

* Media ± DE; ** Mediana e intervalo intercuartil; *** 1, 3,5 y 34 días de oxígeno, respectivamente.
ARM: asistencia respiratoria mecánica; O_2: oxígeno; *CFTR*: *cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*.

TABLA 2. *Características de los pacientes en cada una de las evaluaciones funcionales*

Características	**1.ª evaluación n = 48**	**2.ª evaluación n = 48**	**3.ª evaluación n = 22**
Edad, meses*	5 (3-8)	12,5 (12-18)	20,5 (17-24)
Peso, kg*	6,3 (5,3-7,2)	9,7 (8,8-10,8)	11,1 (10,4-12)
Peso, puntaje Z*	-1,2 (de -2,3 a –0,5)	-0,38 (de -1,2 a 0,22)	-0,04 (de -1,18 a 0,22)
Talla, cm*	64 (58-67)	78 (72-81)	81 (77-86)
Talla, puntaje Z*	-1,03 (de -2,1 a –0,46)	-0,93 (de -1,35 a -0,18)	-0,89 (de -1,56 a -0,04)
Índice de masa corporal*	15,7 (15-16,8)	16,2 (de 15,4 a 17,5)	16,5 (de 15,2 a 17,7)
$Vmax_{FRC}$, ml/seg*	173 (de 92 a 273)	285 (de 154 a 371)	226 (de 156 a 434)
$Vmax_{FRC}$, puntaje Z*	-0,05 (de -1,09 a 1,08)	-0,285 (de -1,65 a 0,63)	-1,28 (de -2,45 a 0,47)
FENO, ppb*	3,2 (de 0,7 a 5,5)	4,1 (de 0,4 a 5,6)	5,4 (de 3,3 a 8,5)
Frecuencia respiratoria**	44 ± 9	38 ± 10	36 ± 10
Frecuencia cardíaca**	122 ± 10	112 ± 12	105 ± 17
SpO_2, %**	98 ± 1,5	97 ± 1,3	98 ± 3
Pacientes con PAE, nro. (%)***	15/47 (32)	15/43 (34,8)	14/22 (45,4)
Pacientes con SAMS, nro. (%)	24/47 (51)	24/44 (54,5)	12/22 (54,5)
Pacientes con SAMR, nro. (%)	6/47 (12,8)	8/44 (18)	4/19 (21)

* Mediana e intervalo intercuartil; ** media ± DE;
*** Ningún paciente presentó una infección crónica por PAE. Se erradicó el germen en el 100 % de los casos.
$Vmax_{FRC}$: flujo máximo a nivel de la capacidad funcional residual, parámetro que refleja el calibre de las vías aéreas pequeñas.
FENO: fracción exhalada de óxido nítrico; PAE: *Pseudomonas aeruginosa*; SAMS: *Staphylococcus aureus* sensible a meticilina; SAMR: *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina.

primera y la última evaluación de -0,32, con IIC de -1,11 a 0,25; p = 0,045.

El descenso del $Vmax_{FRC}$ fue más pronunciado en aquellos pacientes que tuvieron 3 determinaciones funcionales. El cambio de la mediana de puntaje Z del $Vmax_{FRC}$ fue de -0,61 (IIC: de -1,68 a -0,19; p = 0,0033). En la *Figura 1*, se evidencia la evolución de la función pulmonar durante los primeros meses de vida.

Los pacientes que presentaron infecciones respiratorias bacterianas evidenciaron una peor evolución de su función pulmonar comparados con los no infectados. Las infecciones por *Staphylococcus aureus* sensible a meticilina (SAMS) evidenciaron un descenso del $Vmax_{FRC}$ de -0,75 (de -1,22 a -0,28) versus 0,61 (de - 0,7 a 1,9; p = 0,01) de los no infectados. Aquellos que aislaron *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (SAMR) fueron los que comprometieron en mayor medida su función pulmonar. Presentaron un descenso de su $Vmax_{FRC}$ de -1,38 (de -2,25 a -0,5) versus 0,02 (de -0,5 a 0,5; p= 0,006) en los no infectados. Aquellos que aislaron *Pseudomonas aeruginosa* (PAE) tuvieron un mayor descenso del $Vmax_{FRC}$ que los que no aislaron, aunque esta diferencia no fue estadísticamente significativa (p = 0,61).

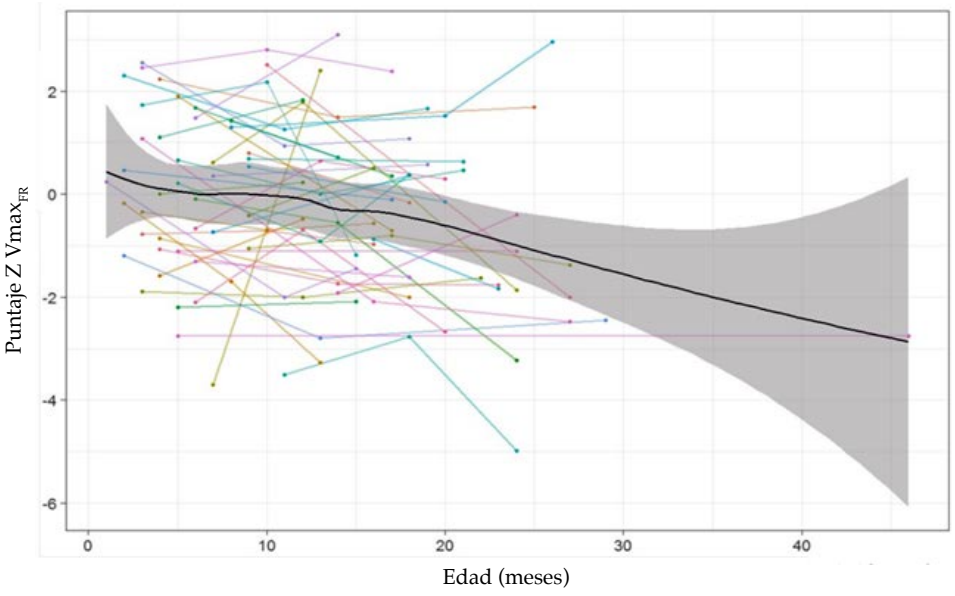
Ni el sexo ni el tipo de mutación genética se asociaron a la evolución de la función pulmonar (*Tabla 2*). Contrariamente al aspecto funcional, se evidenció una muy buena recuperación nutricional a lo largo del estudio. El delta de cambio del puntaje Z de peso entre la primera y la última evaluación fue de 0,91 DE, con IIC de 0,02 a 1,8. Al evaluar la inflamación bronquial de tipo eosinofílica mediante la determinación del óxido nítrico exhalado, ningún paciente presentó valores elevados (*Tabla 2*).

DISCUSIÓN

El presente estudio evidenció que los niños con FQ presentaban una función pulmonar normal a los 6 meses de edad mediante la técnica de rápida compresión toracoabdominal en volúmenes parciales, pero que, de manera progresiva, se iba deteriorando a lo largo de los primeros 3 años de vida. Estos hallazgos se asociaron a las infecciones respiratorias por *Staphylococcus aureus*, especialmente, por SAMR, y no se asociaron al tipo de mutación genética ni al sexo.

Ranganathan y colaboradores, en un estudio multicéntrico realizado en Londres antes de la incorporación de la pesquisa neonatal, reportó que los niños pequeños con FQ presentaban una función pulmonar disminuida al momento del diagnóstico y que esta no se recuperaba durante los primeros 2 años de vida, a pesar del manejo en centros especializados.[17] Linnane y cols., en un estudio de diseño transversal, evaluaron lactantes australianos tras confirmar el diagnóstico de

FIGURA 1. *Evolución de la función pulmonar durante los meses de vida en pacientes con fibrosis quística, n = 48*



$Vmax_{FRC}$: flujo máximo a nivel de la capacidad funcional residual, parámetro que refleja el calibre de las vías aéreas pequeñas.

FQ por pesquisa neonatal. De manera similar a nuestro estudio, evidenciaron que su función pulmonar era normal luego del diagnóstico y que se deterioraba al cabo de un año. Contrariamente a nuestro estudio, esto ocurría de manera independiente de las infecciones respiratorias.[18] Luego, un estudio de cohorte prospectivo australiano evaluó a 28 niños menores de 2 años con diagnóstico de FQ por pesquisa neonatal comparados con controles sanos históricos. A los 6 meses de vida y antes de los 2 años, realizaron pruebas funcionales respiratorias y lavados broncoalveolares. Reportaron que los niños con FQ presentaban un compromiso funcional respiratorio durante los primeros meses de vida y una declinación progresiva de su función pulmonar. Estos hallazgos se asociaron a infecciones respiratorias por PAE, *Staphylococcus aureus* y a una inflamación neutrofílica en las vías aéreas.[19] Recientemente, el Grupo Londinense de Fibrosis Quística publicó un estudio de diseño prospectivo, longitudinal, comparado con controles sanos en el que evaluaron a 62 niños con FQ a los 3 meses, al año y a los 2 años mediante 3 técnicas diferentes de función pulmonar. Contrariamente a los trabajos previos, no evidenciaron un deterioro progresivo de la función pulmonar, como tampoco diferencias significativas entre los grupos. Las infecciones respiratorias bacterianas no se asociaron a la evolución de la función pulmonar.[20] Estas discrepancias entre las cohortes de pacientes con FQ australianos y londinenses seguidos con pruebas funcionales desde los primeros meses de la vida se podrían deber a diferencias técnicas y metodológicas con respecto a los estudios funcionales y controles utilizados.[5]

Las publicaciones sobre el impacto de infecciones respiratorias bacterianas sobre la función pulmonar en los niños preescolares y escolares con FQ son más numerosas, aunque con resultados contradictorios.[21-23] Sin embargo, la mayor parte de la evidencia sostiene que las infecciones respiratorias bacterianas por PAE y *Staphylococcus aureus* impactan sobre los parámetros espirométricos. Posiblemente, en nuestro estudio, el impacto de las infecciones respiratorias por PAE sobre la función pulmonar no se pudo poner de manifiesto debido al bajo número de pacientes con cultivos positivos y a que los pacientes presentaron un único aislamiento o aislamientos intermitentes.

En los niños con FQ incapaces de expectorar, el método más preciso para determinar la presencia de bacterias en las vías aéreas inferiores es el lavado broncoalveolar.[24] Dado que es un método invasivo, no se lo aplica de manera rutinaria, por lo que se evaluó la presencia de patógenos bacterianos en las vías aéreas mediante hisopados tosidos. La sensibilidad de este método no es óptima y varía de manera considerable según los distintos estudios. Sin embargo, en aquellos pacientes con una mala evolución clínica e hisopados tosidos repetidamente negativos, se sugiere la realización de un esputo inducido o de un lavado broncoalveolar.[25,26]

Este estudio reporta por primera vez la evolución de la función pulmonar de niños con FQ desde los primeros meses de vida de un hospital de nuestro país. Si bien el diseño retrospectivo del trabajo presenta la posibilidad de sesgos de información por la imprecisión de los registros médicos, el seguimiento estandarizado y el registro objetivo de los controles clínicos y la vigilancia de infecciones bacterianas minimizaron este riesgo.

Otra de las limitaciones de nuestro estudio fue carecer de un grupo control. La necesidad de sedación para la realización de las pruebas funcionales y su complejidad dificultaron la obtención de un grupo control de niños sanos.

La determinación de la función pulmonar mediante la técnica de rápida compresión toracoabdominal en volúmenes elevados es de elección por sobre la técnica en volúmenes parciales por ser más sensible para detectar el compromiso obstructivo en los niños con FQ.[27,28] Además, esta última presenta las desventajas de aportar un único parámetro funcional y de tener una mayor variabilidad intra- e intersujeto. Sin embargo, Godfrey y colaboradores evidenciaron una alta correlación entre ambas pruebas, lo que reportó que las dos técnicas podían ser intercambiables en los niños enfermos.[29] La diferencia en el método de medición de la función pulmonar podría explicar algunas de las diferencias con otros estudios publicados. En los últimos años, la utilización del índice de aclaramiento pulmonar (*lung clearence index*; *LCI*, por sus siglas en inglés) permitió evaluar, mediante un método de *wash out*, el grado de heterogeneidad de la ventilación pulmonar. En los niños preescolares con FQ, esta técnica es más sensible que la espirometría, pero, en los niños pequeños, es complementaria a la técnica de rápida compresión toracoabdominal, lo que aumenta la detección del compromiso funcional.[30] Un estudio publicado recientemente reportó que

el 40 % de los niños de 8 semanas de vida con FQ presentaban un compromiso mediante este método.[31]

Otra limitación fue no haber comparado el compromiso funcional con el daño estructural. La tomografía computada de alta resolución pulmonar permite observar directamente el daño en las vías aéreas y es complementaria a las pruebas funcionales.[32] Sin embargo, su uso rutinario en los niños pequeños es controvertido debido a la radiación.[33]

El compromiso pulmonar de los niños con FQ comienza a los pocos meses de vida o, posiblemente, *intraútero*.[34] Dado que muchos niños se encuentran asintomáticos, las pruebas funcionales respiratorias permiten su detección precoz. Estudios longitudinales revelan que los parámetros funcionales determinados en los primeros meses de vida mantienen una misma trayectoria durante los años preescolares y escolares, lo que constituye una herramienta válida para proyectar la función pulmonar en los años subsiguientes.[35] Es de suma importancia comprender los factores responsables del inicio y la progresión del compromiso respiratorio desde una edad temprana, dado que el 90 % de la morbimortalidad se debe a la afectación pulmonar.[5] Sin embargo, aún resta que estas pruebas se incorporen rutinariamente a la práctica clínica. El alto costo, los escasos equipos comerciales, la falta de valores de referencia, las dificultades técnicas y, principalmente, la necesidad de sedación obstaculizan su incorporación.

CONCLUSIÓN

Los niños con FQ presentaron una función pulmonar que, progresivamente, desmejora durante los primeros 3 años de vida. Estos hallazgos se asociaron a las infecciones respiratorias bacterianas por *Staphylococcus aureus*, especialmente SAMR. Extremar las medidas de prevención de infecciones y conductas más agresivas para erradicarlas es necesario para retrasar la evolución de la enfermedad y minimizar el potencial daño durante una etapa crucial del desarrollo y crecimiento pulmonar. ■

REFERENCIAS

1. Walters S, Mehta A. Epidemiology of cystic fibrosis. In: Hodson ME, Geddes DM, Bush A (eds.). *Cystic Fibrosis.* 3rd ed. London, United Kingdom: Hodder Arnold; 2007. Págs.21-45.
2. Comités Nacionales de Neumonología, Nutrición, Gastroenterología y Grupo de Trabajo de Kinesiología. Guía de diagnóstico y tratamiento de pacientes con fibrosis quística. Actualización. [Consulta: 5 de abril de 2019]. Disponible en: https://www.sap.org.ar/uploads/consensos/gu-iacutea-de-diagn-oacutestico-y-tratamiento-de-pacientescon-fibrosis-qu-iacutestica-actualizaci-oacuten.pdf.
3. Kerem E, Conway S, Elborn S, Heijerman H; Consensus Committee. Standards of care for patients with cystic fibrosis: a European consensus. *J Cyst Fibros.* 2005; 4(1):7-26.
4. Dankert-Roelse JE, te Meerman GJ, Marrtjin A, Ten Kate LP, et al. Survival and clinical outcome in patients with cystic fibrosis, with or without neonatal screening. *J Pediatr.* 1989; 114(3):362-7.
5. Bush A, Sly P. Evolution of cystic fibrosis lung function in the early years. *Curr Opin Pulm Med.* 2015; 21(6):602-8.
6. Ranganathan SC, Dezateux C, Bush A, Carr SB, et al. Airway function in infants newly diagnosed with cystic fibrosis. *Lancet.* 2001; 358(9297):1964-5.
7. Dakin CJ, Numa AH, Wang H, Morton JR, et al. Inflammation, infection, and pulmonary function in infants and young children with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002; 165(7):904-10.
8. Davis SD, Fordham LA, Brody AS, Noah TL, et al. Computed tomography reflects lower airway inflammation and tracks changes in early cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007; 175(9):943-50.
9. Long FR, Williams RS, Castile RG. Structural airway abnormalities in infants and young children with cystic fibrosis. *J Pediatr*. 2004; 144(2):154-61.
10. Martinez TM, Llapur CJ, Williams TH, Coates C, et al. High-resolution computed tomography imaging of airway disease in infants with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005; 172(9):1133-8.
11. Armstrong DS, Hook SM, Jamsen KM, Nixon GM, et al. Lower airway inflammation in infants with cystic fibrosis detected by newborn screening. *Pediatr Pulmonol.* 2005; 40(6):500-10.
12. Khan TZ, Wagener JS, Bost T, Martinez J, et al. Early pulmonary inflammation in infants with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 1995; 151(4):1075-82.
13. Smyth AR, Bell SC, Bojcin S, Bryon M, et al. European Cystic Fibrosis Society Standards of Care: Best Practice guidelines. *J Cyst Fibros.* 2014; 13(Suppl 1):S23-42.
14. American Thoracic Society; European Respiratory Society. ATS/ERS statement: raised volume forced expirations in infants: guidelines for current practice. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005; 172(11):1463-71.
15. Hoo AF, Dezateux C, Hanrahan JP, Cole TJ, et al. Sex-specific prediction equations for Vmax(FRC) in infancy: a multicenter collaborative study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002; 165(8):1084-92.
16. American Thoracic Society; European Respiratory Society. ATS/ERS Recommendations for Standardized Procedures for the Online and Offline Measurement of Exhaled Lower Respiratory Nitric Oxide and Nasal Nitric Oxide, 2005. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005; 171(8):912-30.
17. Ranganathan SC, Stocks J, Dezateux C, Bush A, et al. The evolution of airway function in early childhood following clinical diagnosis of cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004; 169(8):928-33.
18. Linnane BM, Hall GL, Nolan G, Brennan S, et al. Lung function in infants with cystic fibrosis diagnosed by newborn screening. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008; 178(12):1238-44.
19. Pillarosetti N, Williamson E, Linnane B, Skoric B, et al. Infection, inflammation, and lung function decline in infants with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011; 184(1):75-81.
20. Davies G, Stocks J, Thia LP, Hoo AF, et al. Pulmonary

function deficits in newborn screened infants with cystic fibrosis managed with standard UK care are mild and transient. *Eur Respir J*. 2017; 50(5):1700326.
21. Sanders D, Emerson J, Ren C, Schechter M, et al. Early childhood risk factors for decreased FEV1 at age six to seven years in young children with cystic fibrosis. *Ann Am Thorac Soc*. 2015; 12(8): 1170-6.
22. Cogen J, Emerson J, Sanders J, Ren C, et al. Risk factors for lung function decline in a large cohort of young cystic fibrosis patients. *Pediatr Pulmonol*. 2015; 50(8):763-70.
23. Sawicki GS, Rasouliyan L, Ren CL. The impact of MRSA on lung function in patients with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009; 179(8):734-5.
24. Rosenfeld M, Emerson J, Accurso F, Armstrong D, et al. Diagnostic accuracy of oropharyngeal cultures in infants and young children with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol*. 1999; 28(5):321-8.
25. Equi AC, Pike SE, Davies J, Bush A. Use of cough swabs in a cystic fibrosis clinic. *Arch Dis Child*. 2001; 85(5):438-9.
26. Ahmed B, Bush A, Davies J. How to use: bacterial cultures in diagnosing lower respiratory tract infections in cystic fibrosis. *Arch Dis Child Educ Pract Ed*. 2014; 99(5):181-7.
27. Ranganathan SC, Bush A, Dezateux C, Carr SB, et al. Relative ability of full and partial forced expiratory maneuvers to identify diminished airway function in infants with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002; 166(10):1350-7.
28. Turner DJ, Lanteri CJ, LeSouef PN, Sly PD. Improved detection of abnormal respiratory function using forced expiration from raised lung volume in infants with cystic fibrosis. *Eur Respir J*. 1994; 7(11):1995-9.
29. Bar-Yishay E, Springer C, Hevroni A, Godfrey S. Relation between partial and raised volume forced expiratory flows in sick infants. *Pediatr Pulmonol*. 2011; 46(5):458-63.
30. Lum S, Gustafsson P, Ljungberg H, Hülskamp G, et al. Early detection of cystic fibrosis lung disease: multiple-breath washout versus raised volume tests. *Thorax*. 2007; 62(4):341-7.
31. Kieninger E, Yammine S, Korten I, Anagnostopoulou P, et al. Elevated lung clearance index in infants with cystic fibrosis shortly after birth. *Eur Respir J*. 2017; 50(5):1700580.
32. Tiddens HA. Chest computed tomography scans should be considered as a routine investigation in cystic fibrosis. *Paediatr Respir Rev*. 2006; 7(3):202-8.
33. Cooper P, MacLean J. High-resolution computed tomography (HRCT) should not be considered as a routine assessment method in cystic fibrosis lung disease. *Paediatr Respir Rev*. 2006; 7(3):197-201.
34. Ramsey KA, Ranganathan S. Interpretation of lung function in infants and young children with cystic fibrosis. *Respirology*. 2014; 19(6):792-9.
35. Kozlowska WJ, Bush A, Wade A, Aurora P, et al. Lung function from infancy to the preschool years after clinical diagnosis of cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008; 178(1):42-9.

Course of lung function in children with cystic fibrosis in their first 3 years of life

Juan E. Balinotti, M.D.[a,b], Daniel V. Chang, M.D.[a], Silvina Lubovich, M.D.[a], Viviana Rodríguez, M.D.[a], Silvina Zaragoza, M.D.[a], Natalia Escobar, M.D.[a], Carlos Kofman, M.D.[a], Gabriela L. Pérez, M.D.[c], Victoria Ardiles, M.D.[c] and Alejandro Teper, M.D.[a]

ABSTRACT

Introduction. The early prevention of respiratory complications in children with cystic fibrosis is determining for a longer survival. The implementation of lung function tests in the first months of life allows to detect respiratory involvement, even in asymptomatic children.

Objective. To assess the course of lung function in children with cystic fibrosis in their first 3 years of life and identify the factors affecting it.

Population and methods. Observational, retrospective, analytical study. Children younger than 36 months with at least 2 lung function tests were included.

Results. Between 2008 and 2016, 48 patients were included; 85 % of them had been diagnosed by newborn screening. The first lung function test was done at 5 months old. The median Z-score of maximal flow at functional residual capacity was –0.05 (interquartile range: –1.09 to 1.08). The median change in the maximal flow Z-score between tests was –0.32 (interquartile range: –1.11 to 0.25), $p = 0.045$. Patients with *Staphylococcus aureus* respiratory infections, especially methicillin-resistant SA, evidenced a greater deterioration of lung function compared to those without infection. Neither sex nor the type of genetic mutation were associated with the course of lung function. Nutritional recovery throughout the study was really good.

Conclusion. Lung function in children with cystic fibrosis worsens progressively during their first 3 years of life. These findings are associated with *Staphylococcus aureus* respiratory infections.

Key words: *cystic fibrosis, lung function tests, newborn screening.*

http://dx.doi.org/10.5546/aap.2019.eng.323

To cite: Balinotti JE, Chang DV, Lubovich S, Rodríguez V, et al. Course of lung function in children with cystic fibrosis in their first 3 years of life. *Arch Argent Pediatr* 2019;117(5):323-329.

a. Respiratory Center "Dr. Alberto R. Álvarez» of Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez, Autonomous City of Buenos Aires.
b. National Scientific and Technical Research Council (CONICET). Argentina.
c. Area of Unsponsored Research, Department of Research of Hospital Italiano de Buenos Aires, Autonomous City of Buenos Aires.

E-mail address:
Juan E. Balinotti, M.D.: juanbalinotti@gmail.com

Funding:
This study was conducted with the support of a Biomedical Science Research Fellowship "Florencio Fiorini" for year 2018, granted by the Fundación Florencio Fiorini and the Argentine Association of Medicine.

Conflict of interest:
None.

Received: 6-11-2018.
Accepted: 4-4-2019

INTRODUCTION

Cystic fibrosis (CF) is the most common autosomal, recessive genetic disorder in Caucasian individuals.[1] In Argentina, its incidence is 1 per 7213 live births.[2] In relation to morbidity and mortality, 90 % of cases are the result of progressive lung disease.[3] In low-resource countries, survival does not exceed 15 years, whereas in first-world countries, it extended from 15 years in 1954 to 41 years in 2015.[1] This was mainly thanks to the early detection of respiratory complications and a more energetic clinical and therapeutic approach since a much early age.[4,5]

In 2002, the Autonomous City of Buenos Aires implemented a newborn screening program for the detection of CF. This allowed to diagnose CF at a much earlier age. Many of these children did not present symptoms at the time of diagnosis. Several studies done in young children with CF using lung function tests,[6,7] chest computed tomography,[8-10] and inflammatory marker levels in bronchoalveolar lavage material[11,12] demonstrated airway involvement in the first months of life.

Lung function tests are done in children younger than 3 years only in a few centers worldwide, and are not yet part of routine clinical practice.[13] They are useful to detect early respiratory involvement and provide a target parameter for follow-up, prognosis, and assessment of treatment response.

In order to prevent and delay respiratory complications and extend the survival of children with CF, we propose to assess the course of lung

function during the first 3 years of life and identify the factors affecting it.

PATIENTS AND METHODS

Design: Observational, retrospective, analytical cohort study carried out on a database developed based on the systematic, prospective recording of information about all patients with CF seen at the hospital.

Study population: Children younger than 36 months, with a confirmed diagnosis of CF (2 positive sweat tests or 2 mutations in the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator gene [*CFTR*]) seen at the Respiratory Center "Dr. Alberto R. Álvarez" of Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez between 2008 and 2016. They were required to have at least 2 technically-acceptable lung function tests, as per international guidelines;[14] the first test must have been done before 12 months old and the subsequent ones, at least 6 months after the first test. Preterm infants (gestational age ≤ 36 weeks) or patients with congenital heart disease and pulmonary hypertension were excluded.

Lung function tests: These were done using the Sensormedics 2600 equipment. Patients had to be clinically stable and not presenting symptoms of an acute respiratory infection in, at least, the 3 weeks prior to the test. Patients were sedated with chloral hydrate 75 mg/kg/dose administered orally. Forced flow-volume curves were obtained using the partial volume rapid thoracoabdominal compression technique. The maximal flow at functional residual capacity (V_{max} FRC) was reported. Results were described as an average of the 4 best technically acceptable maneuvers with a difference of up to 10 %. This parameter reflects small airways caliber. It was expressed as an absolute value in mL/s and Z-score, as per the reference values proposed by Hoo et al.[15]Eosinophilic airway inflammation was assessed using the Ecomedics CLD 88 chemiluminescence analyzer (Dürnten, Switzerland) based on the online tidal breathing technique. A DENOX 88 module was added to the equipment to ensure that the patient was breathing in nitric oxide-free ambient air and the expiratory flow was regulated at 50 mL/s, according to international standards.[16]

Periodic assessment of bronchial secretions: Given the included patients' inability to cough effectively at this age, the presence of airway bacteria was assessed using cough swabs (at least 4 annual specimens were obtained).

Database: The following outcome measures were obtained: neonatal history, age at the time of diagnosis, type of genetic mutation, pancreatic insufficiency, anthropometric data, exhaled nitric oxide levels.

Statistical analysis: Qualitative outcome measures were reported as absolute values and percentage. Quantitative outcome measures were stated as mean and standard deviation (SD) or as median and interquartile range (IQR), as applicable. The Z-score change in the V_{max} FRC was assessed based on the difference between the Z-score for the final and initial lung function tests, and the null hypothesis of no difference was evaluated using the t test for paired samples or the Wilcoxon signed rank test, depending on the observed distribution. Continuous outcome measures were compared using the t test or the Wilcoxon rank sum test (Mann-Whitney), depending on the observed distribution. Qualitative outcome measures were compared using the χ^2 test or Fisher's test, as applicable. A value of $p < 0.05$ was considered significant. The Stata software, version 13, was used.

Ethical considerations: The study was approved by the Ethics Research Committee of Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez.

RESULTS

A total of 48 patients with confirmed diagnosis of CF at 2 to 29 months of age, followed in the Respiratory Center between 2008 and 2016, were included. Their median age at the time of CF diagnosis was 3 months old, with an IQR of 2 to 4 months. In 41 patients (85 %), diagnosis was confirmed by newborn screening. *Table 1* details the baseline characteristics of included patients.

All patients had at least 2 lung function tests with a median time interval of 14 months (IQR: 10 to 17 months). Twenty-three patients (45.8 %) had 3 lung function tests with a median time interval of 16.3 months (IQR: 14 to 19 months). The clinical, functional, anthropometric, and infectious characteristics of each lung function test are detailed in *Table 2*.

The first lung function test was at 5 months old (IQR: 3 to 8 months) and the median Z-score for the V_{max} FRC was –0.05 (IQR: –1.09 to 1.08). A decreased lung function was evidenced as determined by the change in the median Z-score of V_{max} FRC between the first and the last assessment of –0.32, with an IQR of –1.11 to 0.25; $p = 0.045$.

The decrease in V_{max} FRC was more notorious in the patients who had 3 lung function

determinations. The change in the median Z-score of V_{max} FRC was –0.61 (IQR: –1.68 to –0.19; $p = 0.0033$). *Figure 1* shows the course of lung function during the first months of life.

Patients with bacterial respiratory infections had a worse lung function course compared to those without infection. Methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus* (MSSA) infections evidenced a decrease of V_{max} FRC of –0.75 (–1.22 to –0.28) versus 0.61 (–0.7 to 1.9) in those without infection ($p = 0.01$). Patients who had methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) infections showed a greater involvement of their lung function. The decrease in their V_{max} FRC was –1.38 (–2.25 to –0.5) versus 0.02 (–0.5 to 0.5; $p = 0.006$) in those without infection. Patients with *Pseudomonas aeruginosa*

TABLE 1. *Baseline characteristics of included patients*

Characteristics	**n = 48**
Female sex, n (%)	24 (50)
Gestational age (weeks)*	39 ± 1.5
Birth weight, kg**	3.2 (2.9-3.5)
Meconium ileus, n (%)	1 (2)
O_2 requirement at birth, n (%)	4*** (8)
AMV requirement at birth, n (%)	0 (0)
Maternal smoking during pregnancy, n (%)	0 (0)
Age at diagnosis, months old**	3 (2-4)
Newborn screening diagnosis, n (%)	41 (85.4)
CFTR genotype: n (%)	
Homozygous for the Delta F508	19 (39.6)
Heterozygous for the Delta F508	22 (45.8)
Mutation other than Delta F508	3 (6.3)
Negative test for studied mutations	4 (8.3)
Pancreatic insufficiency, n (%)	43 (89.6)
Age at the first isolation**, n (%):	
Pseudomonas aeruginosa	7 months (4-13); 33 (68.7)
Methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus*	4.5 months (3-7); 36 (75)
Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*	8 months (3-18); 15 (31.3)
Burkholderia cepacia	7 months (5-12.5); 4 (8.3)

* Mean ± SD; ** Median and interquartile range; *** 1, 3.5, and 34 days of oxygen, respectively.
AMV: assisted mechanical ventilation; O_2: oxygen; CFTR: cystic fibrosis transmembrane conductance regulator.

TABLE 2. *Patient characteristics for each lung function test*

Characteristics	**1st assessment n = 48**	**2nd assessment n = 48**	**3rd assessment n = 22**
Age, months old*	5 (3-8)	12.5 (12-18)	20.5 (17-24)
Weight, kg*	6.3 (5.3-7.2)	9.7 (8.8-10.8)	11.1 (10.4-12)
Weight Z-score	–1.2 (–2.3 to –0.5)	–0.38 (–1.2 to 0.22)	–0.04 (–1.18 to 0.22)
Height, cm*	64 (58-67)	78 (72-81)	81 (77-86)
Height Z-score	–1.03 (–2.1 to –0.46)	–0.93 (–1.35 to –0.18)	–0.89 (–1.56 to –0.04)
Body mass index*	15.7 (15-16.8)	16.2 (15.4 to 17.5)	16.5 (15.2 to 17.7)
V_{max} FRC, mL/sec*	173 (92 to 273)	285 (154 to 371)	226 (156 to 434)
V_{max} FRC, Z-score*	–0.05 (–1.09 to 1.08)	–0.285 (–1.65 to 0.63)	–1.28 (–2,45 to 0.47)
FeNO, ppb*	3.2 (0.7 to 5.5)	4.1 (0.4 to 5,6)	5.4 (3.3 to 8.5)
Respiratory rate**	44 ± 9	38 ± 10	36 ± 10
Heart rate**	122 ± 10	112 ± 12	105 ± 17
SpO_2, %**	98 ± 1.5	97 ± 1.3	98 ± 3
Patients with PAE, no. (%)***	15/47 (32)	15/43 (34.8)	14/22 (45.4)
Patients with MSSA, no. (%)	24/47 (51)	24/44 (54.5)	12/22 (54.5)
Patients with MRSA, no. (%)	6/47 (12.8)	8/44 (18)	4/19 (21)

* Median and interquartile range. ** Mean ± SD.
*** No patient had chronic PAE infection. The microorganism was eliminated in 100 % of cases.
Vmax FRC: maximal flow at functional residual capacity, a parameter that reflects small airway caliber.
FeNO: fractional exhaled nitric oxide; PAE: *Pseudomonas aeruginosa*; MSSA: methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus*; MRSA: methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*.

(PAE) infections had a greater decrease in V_{max} FRC than those without infection, although such difference was not statistically significant ($p = 0.61$).

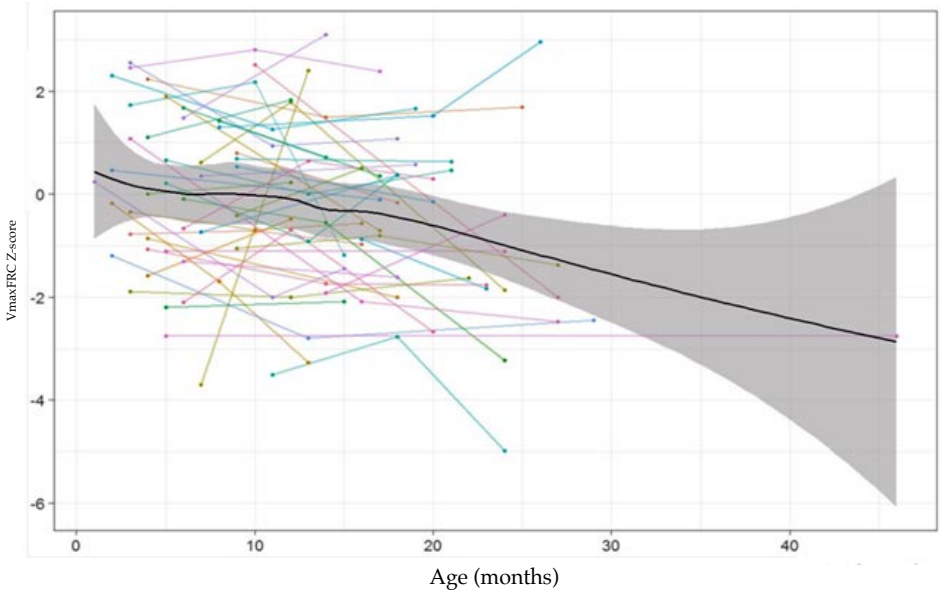
Neither sex nor the type of genetic mutation were associated with the course of lung function (*Table* 2). Conversely to the functional aspect, nutritional recovery throughout the study was really good. The delta of the change in the weight Z-score between the first and the last test was 0.91 SD (IQR: 0.02 to 1.8). The assessment of eosinophilic bronchial inflammation by measuring exhaled nitric oxide levels did not show high levels for any patient (*Table* 2).

DISCUSSION

This study evidenced that children with CF had a normal lung function at 6 months old according to the partial volume rapid thoracoabdominal compression technique; however, lung function deteriorated progressively during the first 3 years of life. These findings were associated with *Staphylococcus aureus* respiratory infections, especially MRSA, but were not connected with the type of genetic mutation or sex.

Ranganathan et al., in a multicenter study done in London before the newborn screening was introduced, reported that young children with CF had a decreased lung function at the time of diagnosis and that they did not recover it in the first 2 years of life, in spite of management at specialized facilities.[17] Linnane et al., in a cross-sectional study, assessed Australian infants after CF diagnosis was confirmed based on the newborn screening. Similarly to our study, they showed that lung function was normal after diagnosis and that it worsened after 1 year. Unlike our study, this occurred regardless of respiratory infections.[18] Subsequently, a prospective, cohort study done in Australia assessed 28 children younger than 2 years diagnosed with CF based on a newborn screening compared to healthy historical controls. That study performed lung function tests and bronchoalveolar lavage at 6 months and before 2 years old. It reported that children with CF suffered respiratory involvement in the first months of life and that their lung function worsened progressively. These findings were associated with PAE and *Staphylococcus aureus* infections and neutrophilic airway inflammation.[19] Recently, the London Cystic Fibrosis Collaboration published a prospective, longitudinal study that compared healthy controls to 62 children with CF at 3 months old, 1 year old and 2 years old using 3 different lung function measurement techniques. Contrary to prior studies, that study did not evidence a progressive worsening of lung function or significant difference between groups. Bacterial respiratory infections were not associated with the course of lung function.[20] Such

FIGURE 1. *Course of lung function in patients with cystic fibrosis (in months old), n = 48*



Vmax FRC: maximal flow at functional residual capacity, a parameter that reflects small airway caliber.

discrepancies between the cohorts of Australian and London CF patients who had lung function tests since their first months of life may be due to technical and methodological differences in relation to lung function and control tests used.[5]

The publications about the impact of bacterial respiratory infections on lung function in preschool and schoolchildren with CF are more common, but outcomes have been contradictory.[21-23] However, most of the evidence claims that PAE and *Staphylococcus aureus* bacterial respiratory infections affect spirometry parameters. In our study, the impact of PAE respiratory infections on lung function was possibly not evidenced due to the low number of patients with positive cultures and the fact that only a single or intermittent microorganisms were isolated in our patients.

In children with CF unable to cough effectively, the most accurate method to detect the presence of bacteria in the lower airways is bronchoalveolar lavage.[24] Since it is an invasive method, it is not routinely done, so the presence of bacteria in the airway was assessed using cough swabs. However, the sensitivity of this method is not optimal and varies considerably among the different studies. Notwithstanding this, for those patients with a poor clinical course and repeatedly negative cough swabs material, it is recommended to perform an induced sputum or bronchoalveolar lavage.[25,26]

This is the first study to report about the course of lung function in children with CF since the first months of life in Argentina. Although the retrospective design of this study represents potential information biases due to the inaccuracy of medical records, a standardized follow-up and the objective recording of clinical controls, together with the surveillance of bacterial infections, helped to minimize such risk.

Another of the limitations of this study was its lack of a control group. The need for sedation to perform lung function tests and their complexity hindered the possibility of establishing a control group of healthy children.

The measurement of lung function with the high volume rapid thoracoabdominal compression technique is preferred over the partial volume technique because it is more sensitive to detect obstructive involvement in children with CF.[27,28] Besides, the disadvantages of the latter are that it provides a single functional parameter and its higher intra- and inter-subject variability. However, Godfrey et al. evidenced a high correlation between both tests, which demonstrated that both techniques could be used interchangeably in sick children.[29]The difference in the method used to measure lung function may account for some differences with other published studies. In recent years, the use of the lung clearance index (LCI) has allowed to assess lung ventilation heterogeneity using a washout method. In preschool children with CF, this technique is more sensitive than a spirometry but, in young children, it is complementary to the rapid thoracoabdominal compression technique, which increases the detection of functional involvement.[30]A recently published study reported that 40 % of children with CF aged 8 weeks old had functional involvement according to this method.[31]

Another limitation of this study is that it did not compare functional involvement and structural damage. A high-resolution computed tomography of the lung directly shows airway damage and is complementary to lung function tests.[32] However, its routine use in young children is controversial due to radiation.[33]

Lung involvement in children with CF starts in the first months of life or, possibly, in the uterus.[34] Since many children are asymptomatic, lung function tests allow for an early detection. Longitudinal studies have revealed that functional parameters obtained in the first months of life follow the same path during preschool and school age, which results in a useful tool to predict lung function in future years.[35] It is critical to understand the factors responsible for the initiation and course of respiratory involvement from an early age because 90 % of morbidity and mortality is caused by lung involvement.[5] However, these tests are yet to be implemented routinely in clinical practice. The high costs, the scarce availability of commercial equipment, the lack of reference values, technical difficulties, and mainly the need for sedation hinder their implementation.

CONCLUSION

Lung function in children with CF worsens progressively during their first 3 years of life. These findings were associated with *Staphylococcus aureus* bacterial respiratory infections, especially MRSA. It is necessary to maximize infection prevention measures and to implement more aggressive approaches to eliminate infections in order to delay the progression of disease and minimize any potential damage during a critical stage of lung development and growth.

REFERENCES

1. Walters S, Mehta A. Epidemiology of cystic fibrosis. In: Hodson ME, Geddes DM, Bush A (eds.). *Cystic Fibrosis*. 3rd ed. London, United Kingdom: Hodder Arnold; 2007. Pages.21-45.
2. Comités Nacionales de Neumonología, Nutrición, Gastroenterología y Grupo de Trabajo de Kinesiología. Guía de diagnóstico y tratamiento de pacientes con fibrosis quística. Actualización. [Accessedon: April 5th, 2019]. Available at: https://www.sap.org.ar/uploads/consensos/gu-iacutea-de-diagn-oacutestico- y-tratamiento-de-pacientescon-fibrosis-qu-iacutestica- actualizaci-oacuten.pdf.
3. Kerem E, Conway S, Elborn S, Heijerman H; Consensus Committee. Standards of care for patients with cystic fibrosis: a European consensus. *J Cyst Fibros*. 2005; 4(1):7-26.
4. Dankert-Roelse JE, teMeerman GJ, Marrtjin A, Ten Kate LP, et al. Survival and clinical outcome in patients with cystic fibrosis, with or without neonatal screening. *J Pediatr*. 1989; 114(3):362-7.
5. Bush A, Sly P. Evolution of cystic fibrosis lung function in the early years. *Curr Opin Pulm Med*. 2015; 21(6):602-8.
6. Ranganathan SC, Dezateux C, Bush A, Carr SB, et al. Airway function in infants newly diagnosed with cystic fibrosis. *Lancet*. 2001; 358(9297):1964-5.
7. Dakin CJ, Numa AH, Wang H, Morton JR, et al. Inflammation, infection, and pulmonary function in infants and young children with cystic fibrosis. *Am J RespirCrit Care Med*. 2002; 165(7):904-10.
8. Davis SD, Fordham LA, Brody AS, Noah TL, et al. Computed tomography reflects lower airway inflammation and tracks changes in early cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007; 175(9):943-50.
9. Long FR, Williams RS, Castile RG. Structural airway abnormalities in infants and young children with cystic fibrosis. *J Pediatr*. 2004; 144(2):154-61.
10. Martinez TM, Llapur CJ, Williams TH, Coates C, et al. High-resolution computed tomography imaging of airway disease in infants with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005; 172(9):1133-8.
11. Armstrong DS, Hook SM, Jamsen KM, Nixon GM, et al. Lower airway inflammation in infants with cystic fibrosis detected by newborn screening. *Pediatr Pulmonol*. 2005; 40(6):500-10.
12. Khan TZ, Wagener JS, Bost T, Martinez J, et al. Early pulmonary inflammation in infants with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 1995; 151(4):1075-82.
13. Smyth AR, Bell SC, Bojcin S, Bryon M, et al. European Cystic Fibrosis Society Standards of Care: Best Practice guidelines. *J Cyst Fibros*. 2014; 13(Suppl 1):S23-42.
14. American Thoracic Society; European Respiratory Society. ATS/ERS statement: raised volume forced expirations in infants: guidelines for current practice. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005; 172(11):1463-71.
15. Hoo AF, Dezateux C, Hanrahan JP, Cole TJ, et al. Sex-specific prediction equations for Vmax(FRC) in infancy: a multicenter collaborative study. *Am J RespirCrit Care Med*. 2002; 165(8):1084-92.
16. American Thoracic Society; European Respiratory Society. ATS/ERS Recommendations for Standardized Procedures for the Online and Offline Measurement of Exhaled Lower Respiratory Nitric Oxide and Nasal Nitric Oxide, 2005. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005; 171(8):912-30.
17. Ranganathan SC, Stocks J, Dezateux C, Bush A, et al. The evolution of airway function in early childhood following clinical diagnosis of cystic fibrosis. *Am J RespirCrit Care Med*. 2004; 169(8):928-33.
18. Linnane BM, Hall GL, Nolan G, Brennan S, et al. Lung function in infants with cystic fibrosis diagnosed by newborn screening. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008; 178(12):1238-44.
19. Pillarosetti N, Williamson E, Linnane B, Skoric B, et al. Infection, inflammation, and lung function decline in infants with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011; 184(1):75-81.
20. Davies G, Stocks J, Thia LP, Hoo AF, et al. Pulmonary function deficits in newborn screened infants with cystic fibrosis managed with standard UK care are mild and transient. *Eur Respir J*. 2017; 50(5):1700326.
21. Sanders D, Emerson J, Ren C, Schechter M, et al. Early childhood risk factors for decreased FEV1 at age six to seven years in young children with cystic fibrosis. *Ann Am Thorac Soc*. 2015; 12(8): 1170-6.
22. Cogen J, Emerson J, Sanders J, Ren C, et al. Risk factors for lung function decline in a large cohort of young cystic fibrosis patients. *Pediatr Pulmonol*. 2015; 50(8):763-70.
23. Sawicki GS, Rasouliyan L, Ren CL. The impact of MRSA on lung function in patients with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009; 179(8):734-5.
24. Rosenfeld M, Emerson J, Accurso F, Armstrong D, et al. Diagnostic accuracy of oropharyngeal cultures in infants and young children with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol*. 1999; 28(5):321-8.
25. Equi AC, Pike SE, Davies J, Bush A. Use of cough swabs in a cystic fibrosis clinic. *Arch Dis Child*. 2001; 85(5):438-9.
26. Ahmed B, Bush A, Davies J. How to use: bacterial cultures in diagnosing lower respiratory tract infections in cystic fibrosis. *Arch Dis Child Educ Pract Ed*. 2014; 99(5):181-7.
27. Ranganathan SC, Bush A, Dezateux C, Carr SB, et al. Relative ability of full and partial forced expiratory maneuvers to identify diminished airway function in infants with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002; 166(10):1350-7.
28. Turner DJ, Lanteri CJ, LeSouef PN, Sly PD. Improved detection of abnormal respiratory function using forced expiration from raised lung volume in infants with cystic fibrosis. *Eur Respir J*. 1994; 7(11):1995-9.
29. Bar-Yishay E, Springer C, Hevroni A, Godfrey S. Relation between partial and raised volume forced expiratory flows in sick infants. *Pediatr Pulmonol*. 2011; 46(5):458-63.
30. Lum S, Gustafsson P, Ljungberg H, Hülskamp G, et al. Early detection of cystic fibrosis lung disease: multiple-breath washout versus raised volume tests. *Thorax*. 2007; 62(4):341-7.
31. Kieninger E, Yammine S, Korten I, Anagnostopoulou P, et al. Elevated lung clearance index in infants with cystic fibrosis shortly after birth. *Eur Respir J*. 2017; 50(5):1700580.
32. Tiddens HA. Chest computed tomography scans should be considered as a routine investigation in cystic fibrosis. *Paediatr Respir Rev*. 2006; 7(3):202-8.
33. Cooper P, MacLean J. High-resolution computed tomography (HRCT) should not be considered as a routine assessment method in cystic fibrosis lung disease. *Paediatr Respir Rev*. 2006; 7(3):197-201.
34. Ramsey KA, Ranganathan S. Interpretation of lung function in infants and young children with cystic fibrosis. *Respirology*. 2014; 19(6):792-9.
35. Kozlowska WJ, Bush A, Wade A, Aurora P, et al. Lung function from infancy to the preschool years after clinical diagnosis of cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008; 178(1):42-9.

Caracterización clínica y molecular de niños con síndrome de Noonan y otras RASopatías en Argentina

Clinical and molecular characterization of children with Noonan syndrome and other RASopathies in Argentina

Bioq. Josefina Chinton,[a] Dra. Victoria Huckstadt,[b] Dra. Angélica Moresco,[b] Bioq. L. Pablo Gravina[a] y Dra. M. Gabriela Obregon[b]

RESUMEN

Introducción. Las RASopatías son un conjunto de síndromes fenotípicamente superpuestos causados por mutaciones en genes implicados en la vía RAS/MAPK. La herencia es autosómica dominante, presentan características clínicas comunes, como baja talla, dismorfias craneofaciales, cardiopatía congénita, manifestaciones ectodérmicas y mayor riesgo de cáncer. El diagnóstico molecular es clave.

Objetivo. Identificar mutaciones en los genes *PTPN11*, *SOS1*, *RAF1*, *BRAF* y *HRAS*, y comparar las principales características clínicas en pacientes con confirmación molecular.

Población y métodos. Se estudiaron niños con diagnóstico clínico de RASopatía evaluados entre agosto de 2013 y febrero de 2017.

Resultados. Se identificaron mutaciones en el 71 % (87/122) de los pacientes. El estudio molecular confirmó el diagnóstico en el 73 % de los pacientes con síndrome de Noonan. La mutación más prevalente fue c.922A>G (p.Asn308Asp) en el gen *PTPN11*. Se detectó una variante no descrita en *RAF1*, c.1467G>C (p.Leu489Phe). Se confirmó el síndrome cardiofaciocutáneo en el 67 % de los casos con mutaciones en el gen *BRAF*. El síndrome de Costello y el síndrome de Noonan con múltiples lentigos se confirmaron en todos los casos.

Conclusión. La confirmación del diagnóstico clínico permitió un diagnóstico diferencial más preciso. Se determinó la prevalencia de las mutaciones en *PTPN11* (el 58 %), *SOS1* (el 10 %) y *RAF1* (el 5 %) en niños con síndrome de Noonan, en *PTPN11* (el 100 %) en el síndrome de Noonan con múltiples lentigos, en *BRAF* (el 67 %) en el síndrome cardiofaciocutáneo y en *HRAS* (el 100 %) en el síndrome de Costello.

Palabras clave: *RASopatías, síndrome de Noonan, PTPN11, RAF1, Argentina.*

a. Laboratorio de Biología Molecular, Servicio de Genética.
b. Servicio de Genética.
Hospital de Pediatría Garrahan,
Buenos Aires,
Argentina.

Correspondencia:
Bioq. L. Pablo Gravina:
pablogravina97@gmail.com

Financiamiento:
Ninguno.

Conflicto de intereses:
Ninguno que declarar.

Recibido: 26-7-2018
Aceptado: 14-2-2019

http://dx.doi.org/10.5546/aap.2019.330
Texto completo en inglés:
http://dx.doi.org/10.5546/aap.2019.eng.330

Cómo citar: Chinton J, Huckstadt V, Moresco A, Gravina LP, Obregon MG. Caracterización clínica y molecular de niños con síndrome de Noonan y otras RASopatías en Argentina. *Arch Argent Pediatr* 2019;117(5):330-337.

GLOSARIO

EP: estenosis pulmonar.
MCH: miocardiopatía hipertrófica.
SC: síndrome de Costello.
SCFC: síndrome cardiofaciocutáneo.
SN: síndrome de Noonan.
SNML: síndrome de Noonan con múltiples lentigos.

INTRODUCCIÓN

Las RASopatías son un grupo de entidades fenotípicamente superpuestas, entre las que se encuentran los síndromes de Noonan (SN), Noonan con múltiples lentigos (SNML), Costello (SC), cardiofaciocutáneo (SCFC) y neurofibromatosis-Noonan. Están causadas por mutaciones, principalmente, de ganancia de función, en los genes implicados en la vía de señalización RAS/MAPK. Esta participa en diversas funciones biológicas, como en la regulación de la proliferación celular, la supervivencia y la diferenciación celular.[1]

Estos síndromes son de herencia autosómica dominante y comparten algunas características clínicas.

El SN (OMIM 163950) es el más frecuente de este grupo, con una incidencia de entre 1:1000 y 1:2500 nacidos vivos.[1] Las principales características son baja talla, cardiopatía congénita, dismorfias craneofaciales y malformaciones torácicas.[2] Ocasionalmente, pueden presentar discapacidad intelectual, pérdida de audición, cuello corto, alteraciones en la coagulación y criptorquidia en los varones.[3] Los niños con SN tienen

mayor riesgo de desarrollar diferentes tipos de cáncer.[4] Es causado por mutaciones en el gen *PTPN11* en el 50 % de los casos, seguido por mutaciones en *SOS1* (el 10-15 %), *RAF1* (el 5-15 %), *RIT1* (el 4-9 %), *KRAS* (<5 %), *NRAS* (< 1 %), *BRAF* (< 1 %), *SHOC2* (<1 %), *MEK1* (< 1 %) y *CBL* (< 1 %).[5-9] Se encuentran mutaciones en estos genes en el 70-80 % de los pacientes con SN.[10] En el 20-30 % restante, las mutaciones causales no han sido identificadas.[11] Las mutaciones *de novo* representan el 60 % de los casos con SN.[12]

El SNML (antes llamado *síndrome de LEOPARD*, OMIM 151100) se caracteriza clínicamente por la presencia de múltiples lentigos, anomalías electrocardiográficas, hipertelorismo ocular, estenosis pulmonar (EP), anomalías genitales, retraso del crecimiento e hipoacusia. Es causado por mutaciones en los genes *PTPN11* (el 90 %), *RAF1* (el 5 %) y *BRAF* (el 5 %).[6]

El SCFC (OMIM 115150) se caracteriza por dismorfias craneofaciales, retraso neuromadurativo, cardiopatía congénita, manifestaciones ectodérmicas y musculoesqueléticas. Es causado por mutaciones *de novo* en los genes *BRAF* (el 75 %) y *MEK1*/*MEK2* (el 25 %). En un porcentaje menor de casos (< 1 %), se reportaron mutaciones en el gen *KRAS*.[13,14]

El SC (OMIM 218040) es una de las RASopatías menos frecuentes. Se caracteriza por discapacidad intelectual, alto peso al nacer, dificultades en la succión en el período neonatal, papilomas peribucales y perianales, pliegues palmares y plantares profundos. Los pacientes con SC tienen un 13 % de probabilidad de desarrollar tumores.[15] Es causado por mutaciones heterocigotas en el protooncogén *HRAS* en más del 80 % de los casos.[16]

Dada la superposición clínica de estos síndromes y su expresión variable, el estudio molecular es clave para llegar a un diagnóstico preciso. El objetivo de este estudio fue identificar mutaciones en los genes *PTPN11*, *SOS1*, *RAF1*, *BRAF* y *HRAS* en niños con RASopatías, y comparar las principales características clínicas en los pacientes con confirmación molecular.

POBLACIÓN Y MÉTODOS

Se realizó un estudio de corte transversal, observacional y descriptivo, en el que se incluyeron pacientes con diagnóstico clínico de RASopatía[2,9,17] evaluados entre agosto de 2013 y febrero de 2017 en el Servicio de Genética del Hospital de Pediatría Garrahan. Dos genetistas clínicos registraron la presencia de dismorfias, cardiopatía congénita, anomalías esqueléticas y renales, manifestaciones ectodérmicas, criptorquidia, hipoacusia, alteraciones en la coagulación, esplenomegalia, displasia linfática, discapacidad intelectual y cáncer.

Los parámetros antropométricos se analizaron según sexo y edad, y se expresaron en desviaciones estándar (DE). Se utilizaron tablas argentinas de peso y talla como población de referencia[18] y las tablas de Nellhaus para el perímetro cefálico.[19]

Se obtuvo un consentimiento informado por escrito aprobado por el Comité de Ética del Hospital de los pacientes y/o de los padres.

Análisis molecular

Se estudiaron muestras de ácido desoxirribonucleico (ADN) obtenidas de linfocitos de sangre periférica para detectar mutaciones mediante secuenciación por Sanger (ABI BigDye Terminator Sequencing Kit V1.1; Applied Biosystems) usando un secuenciador capilar automatizado (ABI 3130, Applied Biosystems). Se analizaron los exones 2, 3, 4, 7, 8, 12 y 13 del gen *PTPN11*, los exones 6 y 10 del gen *SOS1*, los exones 7, 14 y 17 del gen *RAF1*, los exones 6, 12 y 15 del gen *BRAF* y el exón 2 del gen *HRAS*. La secuenciación se realizó por etapas, en orden de relevancia, de acuerdo con la frecuencia de mutaciones descritas en los principales exones de cada gen.[6,9,13,14,20] El gen *HRAS* se estudió en aquellos pacientes con sospecha clínica de SC.[16]

Análisis estadístico

Se realizó la prueba exacta de Fisher. Un valor de $p < 0,05$ se consideró estadísticamente significativo.

RESULTADOS

Se evaluaron 122 pacientes (56 mujeres y 66 varones) con diagnóstico de RASopatía. La mediana de edad al momento del diagnóstico clínico fue de 6 años (rango de 0-19 años). La mayoría de los pacientes fueron de ascendencia europea, mayormente, española e italiana.

Se detectaron mutaciones en 87 pacientes (el 71 %). En el inicio, 100 pacientes recibieron el diagnóstico clínico de SN; 16, de SCFC; 3, de SNML, y 3, de SC.

En 3 pacientes, la mutación identificada llevó a una modificación en el diagnóstico inicial. En uno de estos niños, al evaluarlo a los 2 años de

edad por dismorfias, baja talla y manifestaciones ectodérmicas, el diagnóstico inicial fue SCFC. Se reevaluó a los 16 años y no presentaba ni discapacidad intelectual ni cardiopatía y la detección de una variante nueva en el gen *RAF1* hizo que el diagnóstico cambiara a SN. En otro paciente de dos años de edad sin manifestaciones cutáneas al momento de la evaluación y con diagnóstico inicial de SN, se le detectó la mutación p.Thr468Met, en *PTPN11*, previamente asociada con el SNML, y la evaluación posterior de su padre, que presentaba múltiples lentigos al momento del examen físico, hizo que el diagnóstico cambiara a SNML. El último caso fue un paciente con diagnóstico clínico de SC, pero la detección de una mutación en el gen *BRAF* cambió el diagnóstico a SCFC.

Además, un paciente con clínica de SCFC por manifestaciones ectodérmicas, como queratosis pilar, pelo rizado y cejas escasas, sin déficit cognitivo ni cardiopatía congénita, presentó la mutación c.806 C> T (p.Met269Thr) en *SOS1*, raramente asociada a SCFC.

En 5 pacientes con análisis molecular negativo, el seguimiento evolutivo condujo a un diagnóstico diferente al de RASopatía. La reevaluación clínica llevó a un total de 96 pacientes con diagnóstico de SN, 15 de SCFC, 4 de SNML y de 2 de SC.

El estudio molecular confirmó el diagnóstico en 71/96 pacientes con SN (el 73 %);

Tabla 1. *Características clínicas de pacientes con RASopatías*

	Síndrome de Noonan (N = 96)				**Síndrome de Noonan con múltiples lentigos (N = 4)**	**Síndrome cardiofaciocutáneo (N = 15)**		**Síndrome de Costello (N = 2)**
	PTPN11	***SOS1***	***RAF1***	**Sin mutaciones detectadas**	***PTPN11***	***BRAF***	**Sin mutaciones detectadas**	***HRAS***
	(n = 56)	**(n = 10)**	**(n = 5)**	**(n = 25)**	**(n = 4)**	**(n = 10)**	**(n = 5)**	**(n = 2)**
Varón/mujer	(28 : 28)	(8 : 2)	(2 : 3)	(15 : 10)	(3 : 1)	(5 : 5)	(2 : 3)	(0 : 2)
Dismorfias craneofaciales	56 (100 %)	10 (100 %)	5 (100 %)	25 (100 %)	4 (100 %)	10 (100 %)	5 (100 %)	2 (100 %)
Cardiopatía	44 (78 %)	9 (90 %)	4 (80 %)	16 (64 %)	4 (100 %)	7 (70 %)	4 (80 %)	2 (100 %)
Estenosis valvular pulmonar (EP)	30/44 (68 %)	6/9 (67 %)	1/4 (25 %)	10/16 (63 %)	0	3/7 (42 %)	1/4 (25 %)	1 (50 %)
Miocardiopatía hipertrófica (MCH)	1/44 (2 %)	-	2/4 (50 %)	2/16 (13 %)	4 (100 %)	-	2/4 (50 %)	-
EP y MCH	6/44 (14 %)	1/9 (11 %)	-	2/16 (13 %)	-	2/7 (29 %)	-	-
Otros defectos estructurales*	7/44 (16 %)	2/9 (22 %)	1/4 (25 %)	2/16 (13 %)	-	2/7 (29 %)	1/4 (25 %)	1 (50 %)
Malformaciones torácicas	43 (77 %)	9 (90 %)	3 (60 %)	19 (76 %)	3 (75 %)	9 (90 %)	4 (80 %)	2 (100 %)
Escoliosis	3 (5 %)	-	1 (20 %)	1 (4 %)	-	1 (10 %)	-	-
Cúbito valgo	20 (36 %)	4 (40 %)	1 (20 %)	9 (36 %)	2 (50 %)	2 (20 %)	3 (60 %)	-
Manifestaciones ectodérmicas (piel/pelo)	18 (32 %)	5 (50 %)	5 (100 %)	13 (52 %)	3 (75 %)	10 (100 %)	5 (100 %)	2 (100 %)
Criptorquidea (varones)	18/28 (64 %)	4/8 (50 %)	-	5 (20 %)	-	1 (10 %)	2 (40 %)	n/a
Hipoacusia neurosensorial	7 (13 %)	-	1 (20 %)	-	1 (25 %)	4 (40 %)	1 (20 %)	-
Alteraciones en la coagulación	8 (14 %)	1 (10 %)	-	4 (16 %)	-	-	-	-
Esplenomegalia	6 (11 %)	-	1 (20 %)	1 (4 %)	-	-	-	-
Displasia linfática	4 (7 %)	1 (10 %)	-	5 (20 %)	-	1 (10 %)	1 (20 %)	1 (100 %)
Cáncer	3 (5 %)	-	-	-	-	-	-	-
Talla (-2 DE)	34 (61 %)	4 (40 %)	2 (40 %)	9 (36 %)	-	7 (70 %)	3 (60 %)	2 (100 %)
Microcefalia	16 (29 %)	2 (20 %)	1 (20 %)	-	-	-	-	1 (50 %)
Macrocefalia	-	-	1 (20 %)	1 (4 %)	-	3 (30 %)	3 (60 %)	-
Retraso global del desarrollo o discapacidad intelectual	33 (59 %)	4 (40 %)	2 (40 %)	16 (64 %)	-	10 (100 %)	3 (60 %)	2 (100 %)
Alteraciones renales	5 (9 %)	1 (10 %)	-	4 (16 %)	1 (25 %)	3 (30 %)	1 (20 %)	

*Defecto septal atrial y ventricular, válvula aórtica bicúspide, estenosis aórtica, coartación aórtica, tetralogía de Fallot.

56 presentaron mutaciones en *PTPN11* (el 58 %); 10, en *SOS1* (el 10 %), y 5, en el gen *RAF1* (el 5 %). En los 25 pacientes restantes, no se encontraron mutaciones con la metodología utilizada. Todos los pacientes con SNML presentaron mutaciones en *PTPN11*. El SCFC se confirmó en 10/15 casos con mutaciones en el gen *BRAF*. El SC se confirmó en 2 pacientes con mutaciones en *HRAS*.

Entre los pacientes con mutación detectada, 72 casos fueron esporádicos y 15 fueron familiares, y la transmisión fue materna en 11 de ellos.

Las características clínicas se resumen en la *Tabla 1*. Los 96 pacientes con SN presentaron dismorfias faciales; el 51 % presentó baja talla, que fue más frecuente entre los que tuvieron mutaciones en *PTPN11*. El 76 % de los pacientes presentaron cardiopatía; la EP fue la más habitual. También se detectó miocardiopatía hipertrófica (MCH), estenosis aórtica, tetralogía de Fallot, comunicación interauricular y comunicación ventricular.

Al comparar las principales características fenotípicas entre los pacientes con confirmación molecular con SN y SNML (*Tabla 2*), se observó, en estos últimos, una fuerte asociación con MCH, menor presencia de baja talla y retraso global del desarrollo o discapacidad intelectual ($p < 0,05$). Se observaron manifestaciones en la piel en 3/4 de los pacientes con SNML, pero no se encontraron diferencias significativas en esta característica clínica al compararlos con los pacientes con SN (*Tabla 2*).

Se observó una fuerte asociación entre los pacientes con SCFC y las manifestaciones ectodérmicas e hipoacusia al compararlos con los pacientes con SN ($p < 0,05$) (*Tabla 2*).

No se observaron diferencias significativas en las manifestaciones ectodérmicas, baja talla y el retraso global del desarrollo o discapacidad intelectual cuando se compararon las manifestaciones clínicas entre pacientes con SN con mutaciones en los genes *PTPN11* y *SOS1*. Los pacientes con SN con mutaciones en *RAF1* presentaron mayor incidencia de MCH en comparación con los pacientes con SN con mutaciones en *PTPN11* ($p = 0,015$).

Características moleculares y distribución de las mutaciones

El mayor número de mutaciones se detectó en el gen *PTPN11* (60), seguido por los genes *SOS1* (10) y *BRAF* (10) (*Tabla 3*). Las mutaciones en *RAF1* y *HRAS* se detectaron en 5 y 2 pacientes, respectivamente. Todas las mutaciones detectadas han sido reportadas antes en la literatura, excepto por una variante nueva en el gen *RAF1*, c.1467G> C (p.Leu489Phe). Esta se registró en la *Leiden Open Variation Database* (LOVD).[21]

Se encontraron casos familiares en 12 pacientes con mutación en *PTPN11*, 2 en *SOS1* y 1 en *RAF1*

Tabla 2. *Comparación de las principales características clínicas entre pacientes con síndrome de Noonan, síndrome cardiofaciocutáneo y síndrome de Noonan con múltiple lentigos*

	SN (N = 71)	SCFC (N = 10)	*p*	SNML (N = 4)	*p*
Dismorfias craneofaciales	71 (100 %)	10 (100 %)		4 (100 %)	
Cardiopatía:	57 (80 %)	7 (70 %)	0,68	4 (100 %)	0,58
Estenosis pulmonar valvular (EP)	37/57 (65 %)	3/10 (42 %)	0,41	0	**0,02**
Miocardiopatía hipertrófica (MCH)	3/57 (5 %)	0/10	1	4 (100 %)	**0,00006**
EP y MCH	7/57 (12 %)	2/10 (29 %)	0,25	0	1
Otras*	10/57 (18 %)	2/10 (29 %)	0,61	0	0,6
Malformaciones torácicas	55 (77 %)	9 (90 %)	0,45	3 (75 %)	1
Cúbito valgo	25 (35 %)	2 (20 %)	0,48	2 (50 %)	0,62
Malformaciones ectodérmicas (piel/pelo)	28 (39 %)	10 (100 %)	**0,0003**	3 (75 %)	0,3
Criptorquidia (varones)	22/38 (58 %)	1/5 (20 %)	0,17	0/3	0,09
Hipoacusia neurosensorial	8 (11 %)	4 (40 %)	**0,04**	1 (25 %)	0,41
Alteraciones en la coagulación	9 (13 %)	0	0,36	0	1
Esplenomegalia	7 (9 %)	0	0,59	0	1
Displasia linfática	5 (7 %)	0	1	0	1
Cáncer	3 (4 %)	0	1	0	1
Talla (-2 DE)	40 (56 %)	7 (70 %)	0,51	0	**0,04**
Retraso global del desarrollo o discapacidad intelectual	55 (77 %)	10 (100 %)	0,2	0	**0,04**
Alteraciones renales	10 (14 %)	3 (30 %)	0,35	1 (25 %)	0

*Defecto septal atrial y ventricular, válvula aórtica bicúspide, estenosis aórtica, coartación aórtica, tetralogía de Fallot.
SN: síndrome de Noonan; SCFC: síndrome cardiofaciocutáneo; SNML: síndrome de Noonan con múltiples lentigos.

TABLA 3. *Mutaciones detectadas en pacientes con RASopatía*

Gen	Exón	Cambio nucleotídico	Cambio aminoácido	Dominio	N	Diagnóstico inicial	Ocurrencia	Diagnóstico final
PTPN11	2	c.124A/G	p.*Thr*42*Ala*	Regulador	1	SN	Esporádico	SN
(N = 60)	3	c.179 G/C	p.*Gly*60*Ala*	Regulador	1	SN	Familiar	SN
		c.181 G/A	p.*Asp*61*Asn*	Regulador	3	SN	Esporádico	SN
		c.182A/C	p.*Asp*61*Ala*	Regulador	1	SN	Esporádico	SN
		c.184T/G	p.*Tyr*62*Asp*	Regulador	2	SN	Esporádico	SN
		c.188A/G	p.*Tyr*63*Cys*	Regulador	1	SN	Esporádico	SN
		c.205G/C	p.*Glu*69*Gln*	Regulador	1	SN	Esporádico	SN
		c.214G/T	p.*Ala*72*Ser*	Regulador	1	SN	Esporádico	SN
		c.215C/G	p.*Ala*72*Gly*	Regulador	1	SN	Esporádico	SN
		c.218C/T	p.*Thr*73*Ile*	Regulador	1	SN	Esporádico	SN
		c.228G/C	p.*Glu*76*Asp*	Regulador	2	SN	Esporádico	SN
		c.236A/G	p.*Gln*79*Arg*	Regulador	1	SN	Esporádico	SN
					2		Familiar	SN
	4	c.417G/C	p.*Glu*139*Asp*	Región puente	3	SN	Esporádico	SN
					2		Familiar	SN
	7	c.836A/G	p.*Tyr*279*Cys*	Centro activo	2	SNML	Esporádico	SNML
		c.844A/G	p.*Ile*282*Val*	Centro activo	2	SN	Esporádico	SN
		c.846C/G	p.*Ile*282*Met*	Centro activo	1	SN	Esporádico	SN
		c.853T/C	p.*Phe*285*Leu*	Centro activo	2	SN	Esporádico	SN
	8	c.922A/G	p.*Asn*308*Asp*	Centro activo	8	SN	Esporádico	SN
					4		Familiar	SN
		c.923A/G	p.*Asn*308*Ser*	Centro activo	1	SN	Esporádico	SN
	12	c.1403C/T	p.*Thr*468*Met*	Centro activo	1	SN	Familiar	SNML
	13	c.1471C/T	p.*Pro*491*Ser*	Centro activo	1	SN	Familiar	SN
		c.1472C/A	p.*Pro*491*His*	Centro activo	1	SN	Esporádico	SN
		c.1472C/T	p.*Pro*491*Lys*	Centro activo	1	SN	Esporádico	SN
		c.1507G/C	p.*Gly*503*Arg*	Centro activo	3	SN	Esporádico	SN
		c.1510A/G	p.*Met*504*Val*	Centro activo	7	SN	Esporádico	SN
					1		Familiar	SN
		c.1529A/C	p.*Gin*510*Pro*	Centro activo	1	SNML	Esporádico	SNML
		c.1530G/C	p.*Gin*510*His*	Centro activo	1	SN	Esporádico	SN
SOS	6	c.797C/A	p.*Thr*266*Lys*	DH	2	SN	Esporádico	SN
(N = 10)		c.806C/T	p.*Met*269*Thr*	DH	1	SCFC	Esporádico	SCFC/SN
	10	c.1300G/A	p.*Gly*434*Arg*	PH	1	SN	Familiar	SN
		c.1322G/A	p.*Cys*441*Tyr*	PH	1	SN	Esporádico	SN
		c.1642A/C	p.*Ser*548*Arg*	unión PH-REM	1	SN	Esporádico	SN
		c.1649T/C	p.*Leu*550*Pro*	unión PH-REM	1	SN	Esporádico	SN
		c.1654A/G	p.*Arg*552*Gly*	unión PH-REM	2	SN	Esporádico	SN
		c.1656G/C	p.*Arg*552*Ser*	unión PH-REM	1	SN	Familiar	SN
RAF1	7	c.770C/T	p.*Ser*257*Leu*	CR2	1	SN	Esporádico	SN
(N = 5)		c.788T/G	p.*Val*263*Gly*	CR2	1	SN	Esporádico	SN
	14	c.1423T/C	p.*Phe*475*Leu*	Activación	1	SN	Esporádico	SN
		c.1467G/C	p.*Leu*489*Phe**	Activación	1	SCFC	Familiar	SN
	17	c.1837C/G	p.*Leu*613*Val*	Activación	1	SN	Esporádico	SN
BRAF	6	c.735A/C	p.*Leu*245*Phe*	CR1	1	SCFC	Esporádico	SCFC
(N = 10)		c.736G/C	p.*Ala*246*Pro*	CR1	2	SCFC	Esporádico	SCFC
		c.770A/G	p.*Gln*257*Arg*	CR1	5	SCFC/SC	Esporádico	SCFC
	12	c.1495A/G	p.*Lys*499*Glu*	Activación	1	SCFC	Esporádico	SCFC
	15	c.1787G/T	p.*Gly*596*Val*	Activación	1	SCFC	Esporádico	SCFC
HRAS	2	c.34G>A	p.*Gly*12*Ser*	Centro activo	1	SC	Esporádico	SC
(N = 2)		c.35G>C	p.*Gly*12*Ala*	Centro activo	1	SC	Esporádico	SC

Mutación nueva.
SN: síndrome de Noonan; SCFC: síndrome cardiofaciocutáneo; SNML: síndrome de Noonan con múltiples lentigos; SC: síndrome de Costello; *DH*: *Dbl homology domain*; *PH*: *pleckstrin homology domain*; *REM*: *RAS exchanger motif domain*; *CR*: región conservada.

(*Tabla 3*). El 75 % de las mutaciones detectadas en el gen *PTPN11* se encontraron en los exones 3, 8 y 13.

Con el fin de predecir el efecto funcional de la variante nueva detectada en *RAF1*, c.1467G> C, se realizaron análisis *in silico*. La variante fue analizada con diferentes herramientas bioinformáticas que examinaban los efectos funcionales de variantes de un solo nucleótido en humanos (Mutation Taster, PolyPhen2 y SIFT), la cual resultó, probablemente deletérea (puntaje: 0,997) por Polyphen, patogénica por Mutation Taster y deletérea (puntaje: -3,605) por SIFT. Esta variante fue detectada anteriormente en la piel de un paciente con melanoma maligno (COSM5398071) y está descrita en la base de datos COSMIC (catálogo de mutaciones somáticas en cáncer).

DISCUSIÓN

En este estudio, se identificaron mutaciones en el 71 % de los pacientes con SN y otras RASopatías. La mutación más prevalente en nuestra cohorte fue p.Asn308Asp en el gen *PTPN11*. Esta es también una de las mutaciones más prevalentes en la población europea,[20,22] pero no ha sido reportada en las poblaciones chilena ni brasileña.[23,24] Esto podría deberse a la ascendencia de los pacientes argentinos. El origen étnico de nuestra población es la consecuencia de la mezcla de genes nativos con genes que proceden, predominantemente, de países mediterráneos europeos, sobre todo, Italia y España, y, en menor medida, de Europa Central y del Este, y del Medio Oriente.[25]

Con respecto al SN, el estudio molecular confirmó el diagnóstico clínico en el 73 % de los casos, en concordancia con la literatura.[26] En esta cohorte, solo el 15 % de los casos fueron familiares, menor que lo publicado por Tartaglia et al., quienes reportaron que el 30-75 % de los casos de SN eran familiares.[27] Esta observación podría deberse a que no todos los padres estuvieron disponibles para la evaluación clínica y el análisis genético.

Los pacientes con SN y mutaciones en *PTPN11* o *SOS1* se caracterizan por una alta incidencia de EP y una menor prevalencia de MCH.[5] En nuestro estudio, se encontraron resultados similares; el 68 % de los pacientes con mutaciones en *PTPN11* presentaron EP, y el 2 %, MCH. Entre los pacientes con mutaciones en *SOS1*, el 90 % presentó cardiopatía, y la EP fue la más prevalente.

Las mutaciones en *SOS1* están asociadas con un fenotipo que se encuentra dentro del espectro clínico del SN, pero se caracteriza por una alta prevalencia de características ectodérmicas, baja incidencia de déficit cognitivo y de baja talla.[14] En nuestra cohorte, las manifestaciones ectodérmicas estuvieron presentes en el 50 % de los pacientes con SN con mutaciones en *SOS1*; la mayoría de estos pacientes presentaban cejas escasas. La baja talla y la discapacidad intelectual se observó en el 40 % de los pacientes. Es probable que esto no haya estado en concordancia con la bibliografía,[14] debido al relativamente pequeño número de pacientes con mutaciones en *SOS1* y a la temprana edad en que fueron evaluados nuestros pacientes.

Las mutaciones en *RAF1* se han asociado con MCH, arritmia y discapacidad intelectual.[6] Algunas publicaciones previas proponen que alrededor del 85 % de los pacientes con mutaciones en *RAF1* son propensos a desarrollar MCH.[28] Por ello por lo que es muy importante realizar un seguimiento cardiológico intensivo en estos pacientes. En este gen, se detectó una variante no descrita previamente, c.1467 G> C (p.Leu489Phe), en la que tanto los análisis *in silico* como las características clínicas del paciente y su madre permiten asociarla al síndrome.

Según se describe en la literatura, los pacientes con RASopatías se caracterizan por presentar riesgo aumentado de desarrollar tumores. En nuestra cohorte, también se observó esta característica y se encontraron tres pacientes con diagnóstico de SN y mutaciones en *PTPN11* que desarrollaron leucemia linfoblástica aguda y ganglioneuroma paravertebral.

En el SNML, unas de las principales características clínicas son las manifestaciones cutáneas que, en algunas oportunidades, no aparecen sino hasta después de la pubertad. En nuestra cohorte, un solo paciente no presentó manifestaciones cutáneas, pero tenía dos años al momento de la evaluación.

Entre los pacientes con diagnóstico clínico de SCFC, el análisis molecular confirmó el diagnóstico en el 67 % de los casos, en concordancia con publicaciones anteriores.[13] Dichos pacientes presentaron alta frecuencia de discapacidad intelectual y manifestaciones ectodérmicas. Estas dos características también prevalecieron entre los pacientes de nuestra cohorte. En este estudio, se encontró una alta incidencia de hipoacusia (el 40 %), la cual, a pesar de no ser un rasgo distintivo en el SCFC, ya había sido reportada por Carcavilla et al.[29]

Como se mencionó en los resultados, en uno de nuestros pacientes con diagnóstico de SCFC, se identificó una mutación en el gen *SOS1*, c.806 C> T (p.Met269Thr). Si bien este gen no estaba asociado al SCFC, Tartaglia et al.[30] reportaron a pacientes con fenotipo de SCFC con mutaciones en *SOS1* y propusieron que las características clínicas del SN y del SCFC se superponían. Nuestro caso apoyó las observaciones realizadas por estos autores.

Mediante la secuenciación por Sanger, técnica utilizada en este estudio y disponible en nuestro Hospital, no se detectaron mutaciones en el 29 % de los casos. Si bien esta metodología es sensible y específica, resultaba laboriosa, lenta y costosa en el estudio de síndromes genéticamente heterogéneos. En consecuencia, un panel de secuenciación de próxima generación (*next generation sequencing*; *NGS*, por sus siglas en inglés) enfocado en un conjunto de genes asociados con RASopatías es una alternativa más adecuada y rentable para el diagnóstico de estos síndromes.

En conclusión, en este estudio, se determinó la prevalencia de las mutaciones en los genes *PTPN11* (el 58 %), *SOS1* (el 10 %) y *RAF1* (el 5 %), en niños argentinos con SN, en *PTPN11* (el 100 %) en el SNML, en *BRAF* (el 67 %) en el SCFC y en *HRAS* (el 100 %) en el SC. Dado que hay una superposición importante en las características clínicas de estos síndromes, especialmente, durante la infancia, el estudio molecular se transforma en una herramienta fundamental para su confirmación diagnóstica. Además, permite un asesoramiento más preciso sobre el pronóstico, el control adecuado de algunas complicaciones particulares, como cardiológicas, hematológicas y oncológicas, el riesgo de recurrencia y el estudio de otros familiares en riesgo. ■

Agradecimientos

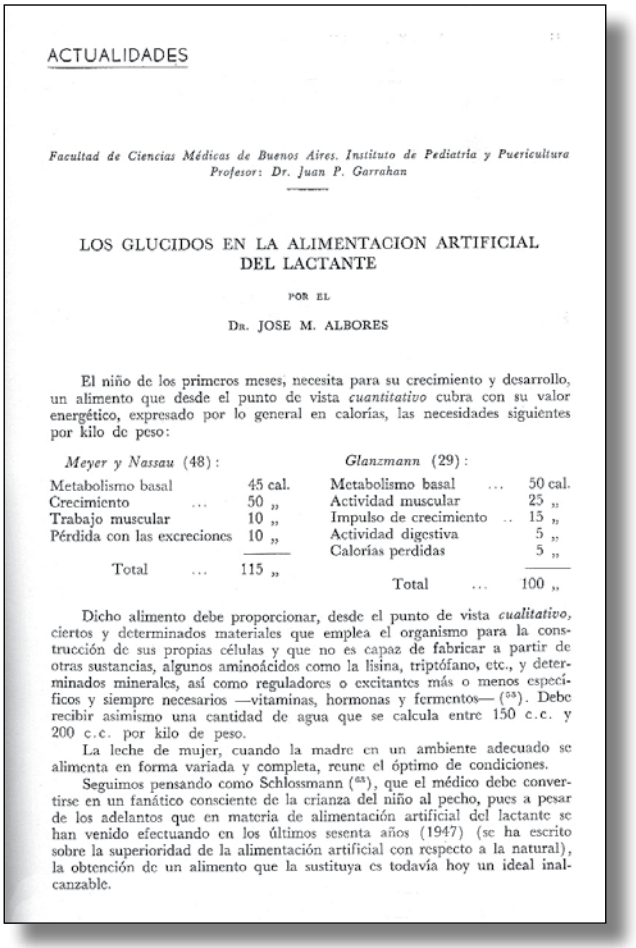
Se hace extensivo un especial agradecimiento a los pacientes y a sus familiares que han participado en este estudio, a los médicos de otras instituciones quienes derivan pacientes a nuestra Institución y a todos los profesionales y técnicos del Hospital Garrahan.

REFERENCIAS

1. Tartaglia M1, Kalidas K, Shaw A, Song X, et al. PTPN11 mutations in Noonan syndrome: molecular spectrum, genotype-phenotype correlation, and phenotypic heterogeneity. *Am J Hum Genet.* 2002; 70(6):1555-63.
2. Van der Burgt I, Berends E, Lommen E, Van Beersum S, et al. Clinical and molecular studies in a large Dutch family with Noonan Syndrome. *Am J Med Genet.* 1994; 53(5)187-91.
3. Kosaki K, Suzuki T, Muroya K, Hasegawa T, et al. *PTPN11* (protein-tyrosine phosphatase, nonreceptor-type 11) mutations in seven Japanese patients with Noonan syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*.2002; 87(8):3529-33.
4. Villani A, Greer MC, Kalish JM, Nakagawara A, et al. Recommendations for Cancer Surveillance in Individuals with RASopathies and Other Rare Genetic Conditions with Increased Cancer Risk. *Clin Cancer Res*. 2017; 23(12):e83-90.
5. Tartaglia M, Mehler EL, Goldberg R, Zampino G, et al. Mutations in *PTPN11*, encoding the protein tyrosine phosphatase SHP-2, cause Noonan syndrome. *Nat Genet.* 2001; 29(4);465-8.
6. Pandit B, Sarkozy A, Pennacchio LA, Carta C, et al. Gain-of-function *RAF1* mutations cause Noonan and LEOPARD syndromes with hypertrophic cardiomyopathy. *Nat Genet.* 2007; 39(8):1007-12.
7. Roberts AE, Araki T, Swanson KD, Montgomery KT, et al. Germline gain-of function mutations in *SOS1* cause Noonan syndrome. *Nat Genet.* 2007; 39(1):70-4.
8. Allanson JE. The clinical phenotype of Noonan syndrome. In: Zenker M (ed.). *Noonan Syndrome and Related Disorders*. Monogr Hum Genet. Basel: Karger, 2009; 17:9-19.
9. Sarkozy A, Digilio MC, Zampino G, Dallapiccola B, et al. Leopard syndrome: clinical aspects and molecular pathogenesis. In: Zenker M (ed.). *Noonan Syndrome and Related Disorders - A Matter of Deregulated Ras Signaling*. Monogr Hum Genet. Basel: Karger, 2009; 17:55-65.
10. Hernández-Porras I, Guerra C. Modeling RASopathies with Genetically Modified Mouse Models. *Methods Mol Biol*. 2017; 1487:379-408.
11. Aoki Y, Niihori T, Inoue S, Matsubara Y. Recent advances in RASopathies. *J Hum Genet.* 2016; 61(1):33-9.
12. Shaw AC, Kalidas K, Crosby AH, Jeffery S, et al. The natural history of Noonan syndrome a long term-follow up study. *Arch Dis Child*. 2007; 92(2):128-32.
13. Sarkozy A, Carta C, Moretti S, Zampino G, et al. Germline *BRAF* mutations in Noonan, LEOPARD, and cardiofaciocutaneous syndromes: molecular diversity and associated phenotypic spectrum. *Hum Mutat*. 2009; 30(4):695-702.
14. Lepri F, De Luca A, Stella L, Rossi C, et al. SOS1 mutations in Noonan syndrome: molecular spectrum, structural insights on pathogenic effects, and genotype–phenotype correlations. *Hum Mutat*. 2011; 32(7):760-72.
15. Niihori T, Aoki Y, Okamoto N, Kurosawa K, et al. *HRAS* mutants identified in Costello syndrome patients can induce cellular senescence: possible implications for the pathogenesis of Costello syndrome. *J Hum Genet.* 2011; 56(10):707-15.
16. Aoki Y, Niihori T, Kawame H, Kurosawa K, et al. Germline mutations in *HRAS* proto-oncogene cause Costello syndrome. *Nat Genet.* 2005; 37(10):1038-40.
17. Roberts A, Allanson J, Jadico SK, Kavamura MI, et al. The cardiofaciocutaneous syndrome. *J Med Genet*. 2006; 43(11):833-42.
18. Lejarraga H, Del Pino M, Fano V, et al. Referencias de peso y estatura desde el nacimiento hasta la madurez para niñas y niños argentinos. Incorporación de datos de la OMS de 0 a 2 años, recalculo de percentilos para la obtención de valores LMS. *Arch Argent Pediatr*. 2009; 107(2):126-33.
19. Nelhaus G. Head circumference from birth to eighteen years: practical composite international and interracial graphs. *Pediatrics*.1968; 41(1):106-14.
20. Carcavilla A, Santomé JL, Galbis L, Ezquieta B. Síndrome de Noonan. *Rev Esp Endocrinol Pediatr*. 2013; 4(Suppl):71-85.
21. LOVD. Leiden Open Variation Database. Leiden (Netherlands): Leiden University Medical Center; 2004. [Consulta: 15 de febrero de 2019]. Disponible en: www.

lovd.nl/3.0/home.
22. Čizmárová M, Hlinková K, Bertok S, Krotnik P, et al. New Mutations Associated with Rasopathies in a Central European Population and Genotype–Phenotype Correlations. *Ann Hum Genet*. 2016; 80(1):50-62.
23. Rodríguez FA, Unanue N, Hernández MI, Heath KE, et al. Molecular characterization of Chilean patients with a clinical diagnosis of Noonan syndrome. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2014; 27(3-4):305-9.
24. Bertola DR, Pereira AC, Albano LM, De Oliveira PS, et al. *PTPN11* gene analysis in 74 Brazilian patients with Noonan syndrome or Noonan-like phenotype. *Genet Test*. 2006; 10(3):186-91.
25. Maccio GA, Elizalde D. La población no nativa de la Argentina. Buenos Aires: Instituto Nacional de Estadisticas y Censos; 1996.
26. Tafazoli A, Eshraghi P, Pantaleoni F, Vakili R, et al. Novel mutations and their genotype-phenotype correlations in patients with Noonan syndrome, using next generation sequencing. *Adv Med Sci*. 2018; 63(1):87-93.
27. Tartaglia M, Cordeddu V, Chang H, Shaw A, et al. Paternal germline origin and sex-ratio distortion in transmission of *PTPN11* mutations in Noonan syndrome. *Am J Hum Genet*. 2004; 75(3):492-7.
28. Gelb BD, Roberts AE, Tartaglia M. Cardiomyopathies in Noonan syndrome and the other RASopathies. *Prog Pediatr Cardiol*. 2015; 39(1):13-9.
29. Carcavilla A, García-Miñaúr S, Pérez-Aytés A, Vendrell T, et al. Síndrome cardiofaciocutáneo, un trastorno relacionado con el síndrome de Noonan: hallazgos clínicos y moleculares en 11 pacientes. *Med Clin (Barc)*. 2015; 144(2):67-72.
30. Tartaglia M, Pennacchio LA, Zhao C, Yadav KK, et al. Gain-of-function SOS1 mutations cause a distinctive form of Noonan syndrome. *Nat Genet*. 2007; 39(1):75-9.

Archivos hace 75 años



ACTUALIDADES

Facultad de Ciencias Médicas de Buenos Aires. Instituto de Pediatría y Puericultura
Profesor: Dr. Juan P. Garrahan

LOS GLUCIDOS EN LA ALIMENTACION ARTIFICIAL DEL LACTANTE

POR EL

DR. JOSE M. ALBORES

El niño de los primeros meses, necesita para su crecimiento y desarrollo, un alimento que desde el punto de vista *cuantitativo* cubra con su valor energético, expresado por lo general en calorías, las necesidades siguientes por kilo de peso:

Meyer y Nassau (48):		*Glanzmann* (29):	
Metabolismo basal	45 cal.	Metabolismo basal ...	50 cal.
Crecimiento ...	50 „	Actividad muscular	25 „
Trabajo muscular	10 „	Impulso de crecimiento ..	15 „
Pérdida con las excreciones	10 „	Actividad digestiva	5 „
		Calorías perdidas	5 „
Total ...	115 „	Total ...	100 „

Dicho alimento debe proporcionar, desde el punto de vista *cualitativo*, ciertos y determinados materiales que emplea el organismo para la construcción de sus propias células y que no es capaz de fabricar a partir de otras sustancias, algunos aminoácidos como la lisina, triptófano, etc., y determinados minerales, así como reguladores o excitantes más o menos específicos y siempre necesarios —vitaminas, hormonas y fermentos— (55). Debe recibir asimismo una cantidad de agua que se calcula entre 150 c.c. y 200 c.c. por kilo de peso.

La leche de mujer, cuando la madre en un ambiente adecuado se alimenta en forma variada y completa, reune el óptimo de condiciones.

Seguimos pensando como Schlossmann (55), que el médico debe convertirse en un fanático consciente de la crianza del niño al pecho, pues a pesar de los adelantos que en materia de alimentación artificial del lactante se han venido efectuando en los últimos sesenta años (1947) (se ha escrito sobre la superioridad de la alimentación artificial con respecto a la natural), la obtención de un alimento que la sustituya es todavía hoy un ideal inalcanzable.

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

Clinical and molecular characterization of children with Noonan syndrome and other RASopathies in Argentina

Josefina Chinton, Biochemist[a], Victoria Huckstadt, M.D.[b], Angélica Moresco, M.D.[b], L. Pablo Gravina, Biochemist[a] and M. Gabriela Obregon, M.D.[b]

ABSTRACT

Introduction. RASopathies are a set of syndromes with phenotypic overlapping features caused by gene mutations involved in the RAS/MAPK pathway. They are autosomal dominantly inherited and share common clinical characteristics, including short stature, craniofacial dysmorphisms, congenital heart disease, ectodermal manifestations, and a higher risk for cancer. A molecular diagnosis is a key factor.

Objective. To identify *PTPN11*, *SOS1*, *RAF1*, *BRAF*, and *HRAS* mutations and compare the main clinical characteristics of patients with molecular confirmation.

Population and methods. Children with a clinical diagnosis of RASopathy assessed between August 2013 and February 2017.

Results. Mutations were identified in 71 % (87/122) of patients. The molecular test confirmed diagnosis in 73 % of patients with Noonan syndrome. The most prevalent mutation was c.922A>G (p.Asn308Asp) in the *PTPN11* gene. A previously undescribed variant in *RAF1* was detected: c.1467G>C (p.Leu489Phe). Cardiofaciocutaneous syndrome was confirmed in 67 % of cases with *BRAF* mutations. Costello syndrome and Noonan syndrome with multiple lentigines were confirmed in all cases.

Conclusion. The confirmation of clinical diagnosis allowed for a more accurate differential diagnosis. The prevalence of *PTPN11* (58 %), *SOS1* (10 %), and *RAF1* mutations (5 %) in children with Noonan syndrome, of *PTPN11* mutations (100 %) in those with Noonan syndrome with multiple lentigines, of *BRAF* mutations (67 %) in those with cardiofaciocutaneous syndrome, and of *HRAS* mutations (100 %) in those with Costello syndrome was determined.

Key words: *RASopathies, Noonan syndrome,* PTPN11, RAF1, *Argentina.*

http://dx.doi.org/10.5546/aap.2019.eng.330

To cite: Chinton J, Huckstadt V, Moresco A, Gravina LP, Obregon MG. Clinical and molecular characterization of children with Noonan syndrome and other RASopathies in Argentina. *Arch Argent Pediatr* 2019;117(5):330-337.

a. Molecular Biology Laboratory, Department of Genetics.
b. Department of Genetics.
Hospital de Pediatría Garrahan, Autonomous City of Buenos Aires, Argentina.

E-mail address:
L. Pablo Gravina, Biochemist: pablogravina97@gmail.com

Funding:
None.

Conflict of interest:
None.

Received: 7-26-2018
Accepted: 2-14-2019

GLOSSARY

CFC syndrome: cardiofaciocutaneous syndrome.
CS: Costello syndrome.
HCM: hypertrophic cardiomyopathy.
NS: Noonan syndrome.
NSML: Noonan syndrome with multiple lentigines.
PS: pulmonary stenosis.

INTRODUCTION

RASopathies are a set of syndromes with phenotypic overlapping features, including Noonan syndrome (NS), Noonan syndrome with multiple lentigines (NSML), Costello syndrome (CS), cardiofaciocutaneous (CFC) syndrome, and neurofibromatosis-Noonan syndrome. RASopathies are caused mainly by gain-of-function mutations in the genes involved in the RAS/MAPK signaling pathway. This is implied in several biological functions, such as the regulation of cell proliferation and cell survival and differentiation.[1]

These syndromes are autosomal dominantly inherited and share some clinical characteristics.

NS (OMIM 163950) is the most common one in this set, with an incidence of 1:1000 to 1:2500 live births.[1] Its main characteristics include short stature, congenital heart disease, craniofacial dysmorphisms, and thoracic malformations.[2] Sometimes, intellectual disability, hearing loss, short neck, clotting alterations, and cryptorchidism (in males) may occur.[3] Children with NS have a higher risk for developing different types of cancer.[4] NS is caused by the following gene mutations: *PTPN11* (50 %), *SOS1* (10-15 %), *RAF1* (5-15 %), *RIT1* (4-

9 %), *KRAS* (<5 %), *NRAS* (<1 %), *BRAF* (<1 %), *SHOC2* (<1 %), *MEK1* (<1 %), and *CBL* (<1 %).[5-9] Approximately 70-80 % of patients with NS have these gene mutations.[10] The causative mutations have not been identified in the other 20-30 %.[11] *De novo* mutations account for 60 % of NS cases.[12]

The clinical characteristics of NSML (previously known as LEOPARD syndrome, OMIM 151100) include the presence of multiple lentigines, ECG abnormalities, ocular hypertelorism, pulmonary stenosis (PS), genital abnormalities, delayed growth, and hearing loss. It is caused by *PTPN11* (90 %), *RAF1* (5 %), and *BRAF* (5 %) mutations.[6]

CFC syndrome (OMIM 115150) is characterized by craniofacial dysmorphisms, neurological development delay, congenital heart disease, and ectodermal and musculoskeletal manifestations. It is caused by *de novo* mutations in the *BRAF* gene (75 %) and the *MEK1*/*MEK2* gene (25 %). *KRAS* mutations were reported in a lower percentage of cases (<1 %).[13,14]

CS (OMIM 218040) is one of the less common RASopathies. Its characteristics include intellectual disability, high birth weight, difficulty sucking in the neonatal period, perioral and perianal papillomas, and deep palmar and plantar creases. Patients with CS have a 13 % probability of developing tumors.[15] It is caused by heterozygous mutations in the *HRAS* proto-oncogene in more than 80 % of cases.[16]

Given the overlapping clinical features of these syndromes and their variable expression, molecular testing is critical to establish an accurate diagnosis. The objective of this study was to identify *PTPN11*, *SOS1*, *RAF1*, *BRAF*, and *HRAS* mutations in children with RASopathies and compare the main clinical characteristics of patients with molecular confirmation.

POPULATION AND METHODS

This was a cross-sectional, observational, and descriptive study that included patients with a clinical diagnosis of RASopathy[2,9,17] assessed between August 2013 and February 2017 by the Department of Genetics of Hospital de Pediatría Garrahan. Two clinical geneticists recorded the presence of dysmorphisms, congenital heart disease, skeletal and kidney abnormalities, ectodermal manifestations, cryptorchidism, hearing loss, clotting alterations, splenomegaly, lymphatic dysplasia, intellectual disability, and cancer.

Anthropometric parameters were analyzed by sex and age, and are described as standard deviation (SD). The Argentine weight and height charts were used as the reference population,[18] and the Nellhaus chart, for head circumference.[19]

A written informed consent was approved by the hospital's Ethics Committee and obtained from patients and/or their parents.

Molecular analysis

Deoxyribonucleic acid (DNA) samples from peripheral blood lymphocytes were analyzed for mutations using the Sanger sequencing technique (ABI BigDye Terminator Sequencing Kit V1.1; Applied Biosystems) with an automated capillary sequencer (ABI 3130, Applied Biosystems). Exons 2, 3, 4, 7, 8, 12, and 13 of the *PTPN11* gene, exons 6 and 10 of the *SOS1* gene, exons 7, 14, and 17 of the *RAF1* gene, exons 6, 12, and 15 of the *BRAF* gene, and exon 2 of the *HRAS* gene were analyzed. Sequencing was done by stages, in order of relevance, according to the mutation frequency described in the main exons of each gene.[6,9,13,14,20] The *HRAS* gene was tested in patients with suspected CS.[16]

Statistical analysis

Fisher's exact test was done. A p value < 0.05 was considered statistically significant.

RESULTS

A total of 122 patients (56 females and 66 males) diagnosed with RASopathy were assessed. The median age at the time of clinical diagnosis was 6 years (range: 0-19 years). Most patients were of European descent, chiefly Spanish and Italian. Mutations were detected in 87 patients (71 %). Initially, 100 patients received a clinical diagnosis of NS; 16, CFC syndrome; 3, NSML; and 3, CS.

The mutation identified in 3 patients led to a modification in the initial diagnosis. One of them was assessed at 2 years old due to dysmorphisms, short stature, and ectodermal manifestations and received an initial diagnosis of CFC syndrome. This patient was reassessed at 16 years old and showed no intellectual disability or heart disease. A new variant in the *RAF1* gene was detected and the diagnosis was changed to NS. In another 2-year-old patient without skin manifestations at the time of assessment and with an initial diagnosis of NS, the p.Thr468Met mutation in the *PTPN11* gene was detected, which had been previously associated with NSML; the subsequent assessment of his father showed

multiple lentigines at the time of the physical examination and this changed the diagnosis to NSML. Finally, there was a patient with a clinical diagnosis of CS, but the detection of a *BRAF* mutation led to changing it to CFC syndrome.

In addition, a patient with clinical diagnosis of CFC syndrome due to ectodermal manifestations, such as keratosis pilaris, curly hair, and sparse eyebrows, without cognitive deficit or congenital heart disease, had the c.806C>T mutation (p.Met269Thr) in the *SOS1* gene, which is rarely associated with CFC syndrome.

In five patients with a negative molecular test, follow-up allowed to establish a diagnosis other than RASopathy. The clinical reassessment determined a total of 96 patients with a diagnosis of NS; 15, CFC syndrome; 4, NSML; and 2, CS.

The molecular test confirmed the diagnosis in 71/96 patients with NS (73 %); 56 (58 %) had *PTPN11* mutations; 10, (10 %) *SOS1* mutations; and 5 (5 %), *RAF1* mutations. No mutations were detected with the methodology used here in the other 25 patients. All patients with NSML had *PTPN11* mutations. CFC syndrome was confirmed in 10/15 cases with *BRAF* mutations. CS was confirmed in 2 patients with *HRAS* mutations.

Among patients in whom a mutation was detected, 72 corresponded to sporadic cases and 15, to familial cases; transmission was maternal in 11 of them.

TABLE 1. *Clinical characteristics of patients with RASopathies*

	Noonan syndrome (N = 96)				**Noonan syndrome with multiple lentigines (N = 4)**	**Cardiofaciocutaneous syndrome (N = 15)**		**Costello syndrome (N = 2)**
	PTPN11	***SOS1***	***RAF1***	**No mutations detected**	***PTPN11***	***BRAF***	**No mutations detected**	***HRAS***
	(n = 56)	**(n = 10)**	**(n = 5)**	**(n = 25)**	**(n = 4)**	**(n = 10)**	**(n = 5)**	**(n = 2)**
Male/female	(28 : 28)	(8 : 2)	(2 : 3)	(15 : 10)	(3 : 1)	(5 : 5)	(2 : 3)	(0 : 2)
Craniofacial dysmorphisms	56 (100 %)	10 (100 %)	5 (100 %)	25 (100 %)	4 (100 %)	10 (100 %)	5 (100 %)	2 (100 %)
Heart disease	44 (78 %)	9 (90 %)	4 (80 %)	16 (64 %)	4 (100 %)	7 (70 %)	4 (80 %)	2 (100 %)
Pulmonary valve stenosis (PVS)	30/44 (68 %)	6/9 (67 %)	1/4 (25 %)	10/16 (63 %)	0	3/7 (42 %)	1/4 (25 %)	1 (50 %)
Hypertrophic cardiomyopathy (HCM)	1/44 (2 %)	-	2/4 (50 %)	2/16 (13 %)	4 (100 %)	-	2/4 (50 %)	
PS and HCM	6/44 (14 %)	1/9 (11 %)	-	2/16 (13 %)	-	2/7 (29 %)	-	-
Other structural defects*	7/44 (16 %)	2/9 (22 %)	1/4 (25 %)	2/16 (13 %)	-	2/7 (29 %)	1/4 (25 %)	1 (50 %)
Thoracic malformations	43 (77 %)	9 (90 %)	3 (60 %)	19 (76 %)	3 (75 %)	9 (90 %)	4 (80 %)	2 (100 %)
Scoliosis	3 (5 %)	-	1 (20 %)	1 (4 %)	-	1 (10 %)	-	-
Cubitus valgus	20 (36 %)	4 (40 %)	1 (20 %)	9 (36 %)	2 (50 %)	2 (20 %)	3 (60 %)	-
Ectodermal manifestations (skin/hair)	18 (32 %)	5 (50 %)	5 (100 %)	13 (52 %)	3 (75 %)	10 (100 %)	5 (100 %)	2 (100 %)
Cryptorchidism (males)	18/28 (64 %)	4/8 (50 %)	-	5 (20 %)	-	1 (10 %)	2 (40 %)	n/a
Sensorineural hearing loss	7 (13 %)	-	1 (20 %)	-	1 (25 %)	4 (40 %)	1 (20 %)	-
Clotting alterations	8 (14 %)	1 (10 %)	-	4 (16 %)	-	-	-	-
Splenomegaly	6 (11 %)	-	1 (20 %)	1 (4 %)	-	-	-	-
Lymphatic dysplasia	4 (7 %)	1 (10 %)	-	5 (20 %)	-	1 (10 %)	1 (20 %)	1 (100 %)
Cancer	3 (5 %)	-	-	-	-	-	-	-
Height (-2 SD)	34 (61 %)	4 (40 %)	2 (40 %)	9 (36 %)	-	7 (70 %)	3 (60 %)	2 (100 %)
Microcephalus	16 (29 %)	2 (20 %)	1 (20 %)	-	-	-	-	1 (50 %)
Macrocephaly	-	-	1 (20 %)	1 (4 %)	-	3 (30 %)	3 (60 %)	-
Overall developmental delay or intellectual disability	33 (59 %)	4 (40 %)	2 (40 %)	16 (64 %)	-	10 (100 %)	3 (60 %)	2 (100 %)
Kidney disorders	5 (9 %)	1 (10 %)	-	4 (16 %)	1 (25 %)	3 (30 %)	1 (20 %)	

* Atrial and ventricular septal defect, bicuspid aortic valve, aortic stenosis, coarctation of the aorta, tetralogy of Fallot.

The clinical characteristics are summarized in *Table 1*. The 96 patients with NS had facial dysmorphisms; 51 % of them had short stature, which was more common among those with *PTPN11* mutations. Also, 76 % of patients had heart disease, with PS as the most frequent condition. Hypertrophic cardiomyopathy (HCM), aortic stenosis, tetralogy of Fallot, atrial septal defect, and ventricular septal defect were also detected.

The comparison of the main phenotypic features of patients with molecular confirmation of NS and NSML (*Table 2*) showed that the latter had a strong association with HCM, a smaller presence of short stature and overall developmental delay or intellectual disability ($p < 0.05$). Skin manifestations were observed in 75 % of patients with NSML, but no significant differences were observed in terms of this clinical characteristic when compared to NS patients (*Table 2*).

A strong relation between patients with CFC syndrome and ectodermal manifestations and hearing loss was observed in comparison with those who had NS ($p < 0.05$) (*Table 2*).

No significant differences were seen in relation to ectodermal manifestations, short stature, and overall developmental delay or intellectual disability when comparing clinical manifestations between NS patients with *PTPN11* and *SOS1* mutations. NS patients with *RAF1* mutations had a higher incidence of HCM compared to those with *PTPN11* mutations ($p = 0.015$).

Molecular characteristics and distribution of mutations

The greatest number of mutations was detected in the *PTPN11* gene (60), followed by the *SOS1* (10) and *BRAF* (10) genes (*Table 3*). *RAF1* and *HRAS* mutations were detected in 5 and 2 patients, respectively. All the mutations that were detected had been previously reported in the bibliography, except for a new variant in the *RAF1* gene, c.1467G>C (p.Leu489Phe). It was registered in the Leiden Open Variation Database (LOVD).[21]

Familial cases were observed in 12 patients with a mutation in the *PTPN11* gene, 2 in the *SOS1* gene, and 1 in the *RAF1* gene (*Table 3*). Also, 75 % of mutations detected in the *PTPN11* gene were located in exons 3, 8, and 13.

In silico analyses were done to predict the functional effect of the new variant detected in the *RAF1* gene, c.1467G>C. The variant was analyzed using different biocomputing tools that assessed the functional effects of single-nucleotide variants in human beings (Mutation Taster, PolyPhen2, and SIFT). The variant was identified as probably deleterious (score: 0.997) with Polyphen; pathogenic, with Mutation

TABLE 2. *Comparison of the main clinical characteristics of patients with Noonan syndrome, cardiofaciocutaneous syndrome, and Noonan syndrome with multiple lentigines*

	NS (N = 71)	CFCS (N = 10)	*p*	NSML (N = 4)	*p*
Craniofacial dysmorphisms	71 (100 %)	10 (100 %)		4 (100 %)	
Heart disease	57 (80 %)	7 (70 %)	0.68	4 (100 %)	0.58
Pulmonary valve stenosis (PVS)	37/57 (65 %)	3/10 (42 %)	0.41	0	**0.02**
Hypertrophic cardiomyopathy (HCM)	3/57 (5 %)	0/10	1	4 (100 %)	**0.00006**
PS and HCM	7/57 (12 %)	2/10 (29 %)	0.25	0	1
Other*	10/57 (18 %)	2/10 (29 %)	0.61	0	0.6
Thoracic malformations	55 (77 %)	9 (90 %)	0.45	3 (75 %)	1
Cubitus valgus	25 (35 %)	2 (20 %)	0.48	2 (50 %)	0.62
Ectodermal manifestations (skin/hair)	28 (39 %)	10 (100 %)	**0.0003**	3 (75 %)	0.3
Cryptorchidism (males)	22/38 (58 %)	1/5 (20 %)	0.17	0/3	0.09
Sensorineural hearing loss	8 (11 %)	4 (40 %)	**0.04**	1 (25 %)	0.41
Clotting alterations	9 (13 %)	0	0.36	0	1
Splenomegaly	7 (9 %)	0	0.59	0	1
Lymphatic dysplasia	5 (7 %)	0	1	0	1
Cancer	3 (4 %)	0	1	0	1
Height (-2 SD)	40 (56 %)	7 (70 %)	0.51	0	**0.04**
Overall developmental delay or intellectual disability	55 (77 %)	10 (100 %)	0.2	0	**0.04**
Kidney disorders	10 (14 %)	3 (30 %)	0.35	1 (25 %)	0

* Atrial and ventricular septal defect, bicuspid aortic valve, aortic stenosis, coarctation of the aorta, tetralogy of Fallot.
NS: Noonan syndrome; CFCS: cardiofaciocutaneous syndrome; NSML: Noonan syndrome with multiple lentigines.

TABLE 3. *Mutations detected in patients with RASopathy*

Gen	Exon	Nucleotide change	Amino acid change	Domain	N	Initial diagnosis	Occurrence	Final diagnosis
PTPN11	2	c.124A/G	p.*Thr*42*Ala*	Regulatory	1	NS	Sporadic	NS
(N = 60)	3	c.179 G/C	p.*Gly*60*Ala*	Regulatory	1	NS	Familial	NS
		c.181 G/A	p.*Asp*61*Asn*	Regulatory	3	NS	Sporadic	NS
		c.182A/C	p.*Asp*61*Ala*	Regulatory	1	NS	Sporadic	NS
		c.184T/G	p.*Tyr*62*Asp*	Regulatory	2	NS	Sporadic	NS
		c.188A/G	p.*Tyr*63*Cys*	Regulatory	1	NS	Sporadic	NS
		c.205G/C	p.*Glu*69*Gln*	Regulatory	1	NS	Sporadic	NS
		c.214G/T	p.*Ala*72*Ser*	Regulatory	1	NS	Sporadic	NS
		c.215C/G	p.*Ala*72*Gly*	Regulatory	1	NS	Sporadic	NS
		c.218C/T	p.*Thr*73*lle*	Regulatory	1	NS	Sporadic	NS
		c.228G/C	p.*Glu*76*Asp*	Regulatory	2	NS	Sporadic	NS
		c.236A/G	p.*Gln*79*Arg*	Regulatory	1	NS	Sporadic	NS
					2		Familial	NS
	4	c.417G/C	p.*Glu*139*Asp*	Bridge region	3	NS	Sporadic	NS
					2		Familial	NS
	7	c.836A/G	p.*Tyr*279*Cys*	Active center	2	NSML	Sporadic	NSML
		c.844A/G	p.*Ile*282*Val*	Active center	2	NS	Sporadic	NS
		c.846C/G	p.*Ile*282*Met*	Active center	1	NS	Sporadic	NS
		c.853T/C	p.*Phe*285*Leu*	Active center	2	NS	Sporadic	NS
	8	c.922A/G	p.*Asn*308*Asp*	Active center	8	NS	Sporadic	NS
					4		Familial	NS
		c.923A/G	p.*Asn*308*Ser*	Active center	1	NS	Sporadic	NS
	12	c.1403C/T	p.*Thr*468*Met*	Active center	1	NS	Familial	NSML
	13	c.1471C/T	p.*Pro*491*Ser*	Active center	1	NS	Familial	NS
		c.1472C/A	p.*Pro*491*His*	Active center	1	NS	Sporadic	NS
		c.1472C/T	p.*Pro*491*Lys*	Active center	1	NS	Sporadic	NS
		c.1507G/C	p.*Gly*503*Arg*	Active center	3	NS	Sporadic	NS
		c.1510A/G	p.*Met*504*Val*	Active center	7	NS	Sporadic	NS
					1		Familial	NS
		c.1529A/C	p.*Gin*510*Pro*	Active center	1	NSML	Sporadic	NSML
		c.1530G/C	p.*Gin*510*His*	Active center	1	NS	Sporadic	NS
SOS	6	c.797C/A	p.*Thr*266*Lys*	DH	2	NS	Sporadic	NS
(N = 10)		c.806C/T	p.*Met*269*Thr*	DH	1	CFCS	Sporadic	CFCS/NS
	10	c.1300G/A	p.*Gly*434*Arg*	PH	1	NS	Familial	NS
		c.1322G/A	p.*Cys*441*Tyr*	PH	1	NS	Sporadic	NS
		c.1642A/C	p.*Ser*548*Arg*	PH-REM linker	1	NS	Sporadic	NS
		c.1649T/C	p.*Leu*550*Pro*	PH-REM linker	1	NS	Sporadic	NS
		c.1654A/G	p.*Arg*552*Gly*	PH-REM linker	2	NS	Sporadic	NS
		c.1656G/C	p.*Arg*552*Ser*	PH-REM linker	1	NS	Familial	NS
RAF1	7	c.770C/T	p.*Ser*257*Leu*	CR2	1	NS	Sporadic	NS
(N = 5)		c.788T/G	p.*Val*263*Gly*	CR2	1	NS	Sporadic	NS
	14	c.1423T/C	p.*Phe*475*Leu*	Activation	1	NS	Sporadic	NS
		c.1467G/C	p.*Leu*489*Phe**	Activation	1	CFCS	Familial	NS
	17	c.1837C/G	p.*Leu*613*Val*	Activation	1	NS	Sporadic	NS
BRAF	6	c.735A/C	p.*Leu*245*Phe*	CR1	1	CFCS	Sporadic	CFCS
(N = 10)		c.736G/C	p.*Ala*246*Pro*	CR1	2	CFCS	Sporadic	CFCS
		c.770A/G	p.*Gln*257*Arg*	CR1	5	CFCS/CS	Sporadic	CFCS
	12	c.1495A/G	p.*Lys*499*Glu*	Activation	1	CFCS	Sporadic	CFCS
	15	c.1787G/T	p.*Gly*596*Val*	Activation	1	CFCS	Sporadic	CFCS
HRAS	2	c.34G>A	p.*Gly*12*Ser*	Active center	1	CS	Sporadic	CS
(N = 2)		c.35G>C	p.*Gly*12*Ala*	Active center	1	CS	Sporadic	CS

* New mutation.

NS: Noonan syndrome; CFCS: cardiofaciocutaneous syndrome; NSML: Noonan syndrome with multiple lentigines; CS: Costello syndrome; DH: Dbl homology domain; PH: pleckstrin homology domain; REM: RAS exchanger motif domain; CR: conserved region.

Taster; and deleterious (score: -3.605), with SIFT. This variant had been previously detected in the skin of a patient with malignant melanoma (COSM5398071) and has been described in the COSMIC database (Catalogue of Somatic Mutations in Cancer).

DISCUSSION

In this study, mutations were detected in 71 % of patients with NS and other RASopathies. The most prevalent mutation in our cohort was p.Asn308Asp, in the *PTPN11* gene. This is also one of the most prevalent mutations in the European population,[20,22] but it has not been reported in the Chilean or Brazilian population.[23,24] This may be due to the descent of Argentine patients. The ethnic origin of our population is the result of mixed native genes and genes from, mostly, Europe's Mediterranean countries, especially Spain and Italy and, to a lesser extent, Central and Eastern Europe and Middle East.[25]

In relation to NS, the molecular test confirmed the clinical diagnosis in 73 % of cases, which is consistent with the bibliography.[26] In this cohort, only 15 % of patients corresponded to familial cases, lower than what has been published by Tartaglia et al., who reported that 30-75 % of NS cases were familial.[27] This may be because not all parents were available for the clinical assessment and the genetic analysis.

Patients with NS and *PTPN11* or *SOS1* mutations typically have a high incidence of PS and a lower prevalence of HCM.[5] In our study, similar results were reported: 68 % of patients with *PTPN11* mutations had PS; and 2 %, HCM. Among patients with *SOS1* mutations, 90 % had a heart disease, with PS being the most prevalent one.

SOS1 mutations are associated with a phenotype within the clinical spectrum of NS, but it is characterized by a high prevalence of ectodermal manifestations, a low incidence of cognitive deficit, and short stature.[14] In our cohort, ectodermal manifestations were present in 50 % of NS patients with *SOS1* mutations; most of them had sparse eyebrows. Short stature and intellectual disability were observed in 40 % of patients. This may not have been similar to what has been reported in the bibliography[14] due to the relatively small number of patients with *SOS1* mutations and the young age of assessed patients.

RAF1 mutations have been associated with HCM, arrhythmia, and intellectual disability.[6] Some previous publications have proposed that approximately 85 % of patients with *RAF1* mutations tend to develop HCM.[28] For this reason, it is very important that these patients receive an intensive cardiac follow-up. A previously undescribed variant in this gene, c.1467G>C (p.Leu489Phe), was detected, in which both the *in silico* analysis and the patient's and mother's clinical characteristics help to link it to the syndrome.

As described in the bibliography, patients with RASopathies typically have a greater risk for tumor development. This characteristic was also observed in our cohort, and 3 NS patients who had *PTPN11* mutations developed acute lymphoblastic leukemia and paravertebral ganglioneuroma.

In NSML, the main clinical characteristics include skin manifestations, which sometimes do not appear until after puberty. In our cohort, only 1 patient did not have skin manifestations but he was only 2 years old at the time of assessment.

Among patients with a clinical diagnosis of CFC syndrome, the molecular test confirmed diagnosis in 67 % of cases, which is consistent with previous publications.[13]These patients had a high rate of intellectual disability and ectodermal manifestations. These two characteristics were also prevalent among the patients in our cohort. This study found a high incidence of hearing loss (40 %), which, although it was not a distinguishing feature of CFC syndrome, had already been reported by Carcavillaet al.[29]

As mentioned in the results, in one of our patients diagnosed with CFC syndrome, a mutation was identified in the *SOS1* gene: c.806C>T (p.Met269Thr). Although this gene was not associated with CFC syndrome, Tartaglia et al.[30] reported on patients with the CFC syndrome phenotype who had *SOS1* mutations and proposed that the clinical characteristics of NS and CFC syndrome overlapped. Our case supported the observations of those authors.

The Sanger sequencing technique, which was used in this study and is available in our hospital, did not detect mutations in 29 % of cases. Although this is a sensitive and specific methodology, it is a tedious, slow, and costly method to study genetically heterogeneous syndromes. Therefore, a next generation sequencing (NGS) panel focused on a set of RASopathy-associated genes is a more adequate and cost-effective option to diagnose these syndromes.

To sum up, this study determined, in Argentine children, the prevalence of mutations

in the following genes: *PTPN11* (58 %), *SOS1* (10 %), and *RAF1* (5 %) in NS; *PTPN11* (100 %) in NSML; *BRAF* (67 %) in CFC syndrome; and *HRAS* (100 %) in CS. Given the overlapping clinical characteristics of these syndromes, especially during childhood, molecular testing is a critical tool for diagnostic confirmation. In addition, it helps to provide more accurate guidance on prognosis, the adequate management of specific complications, e.g., cardiac, hematological or oncological, the risk for recurrence, and the analysis of other family members at risk. ■

Acknowledgments

We are particularly grateful to the patients and their families for participating in this study, the physicians in other sites for referring their patients to our hospital, and all the health care providers and technicians working at Hospital Garrahan.

REFERENCES

1. Tartaglia M1, Kalidas K, Shaw A, Song X, et al. *PTPN11* mutations in Noonan syndrome: molecular spectrum, genotype-phenotype correlation, and phenotypic heterogeneity. *Am J Hum Genet*. 2002; 70(6):1555-63.
2. Van der Burgt I, Berends E, Lommen E, Van Beersum S, et al. Clinical and molecular studies in a large Dutch family with Noonan Syndrome. *Am J Med Genet*. 1994; 53(5)187-91.
3. Kosaki K, Suzuki T, Muroya K, Hasegawa T, et al. *PTPN11* (protein-tyrosine phosphatase, nonreceptor-type 11) mutations in seven Japanese patients with Noonan syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*.2002; 87(8):3529-33.
4. Villani A, Greer MC, Kalish JM, Nakagawara A, et al. Recommendations for Cancer Surveillance in Individuals with RASopathies and Other Rare Genetic Conditions with Increased Cancer Risk. *Clin Cancer Res*. 2017; 23(12):e83-90.
5. Tartaglia M, Mehler EL, Goldberg R, Zampino G, et al. Mutations in *PTPN11*, encoding the protein tyrosine phosphatase SHP-2, cause Noonan syndrome. *Nat Genet.* 2001; 29(4);465-8.
6. Pandit B, Sarkozy A, Pennacchio LA, Carta C, et al. Gain-of-function *RAF1* mutations cause Noonan and LEOPARD syndromes with hypertrophic cardiomyopathy. *Nat Genet*. 2007; 39(8):1007-12.
7. Roberts AE, Araki T, Swanson KD, Montgomery KT, et al. Germline gain-of-function mutations in *SOS1* cause Noonan syndrome. *Nat Genet.* 2007; 39(1):70-4.
8. Allanson JE. The clinical phenotype of Noonan syndrome. In: Zenker M (ed.). *Noonan Syndrome and Related Disorders*. Monogr Hum Genet. Basel: Karger, 2009; 17:9-19.
9. Sarkozy A, Digilio MC, Zampino G, Dallapiccola B, et al. Leopard syndrome: clinical aspects and molecular pathogenesis. In: Zenker M (ed.). *Noonan Syndrome and Related Disorders - A Matter of Deregulated Ras Signaling*. Monogr Hum Genet. Basel: Karger, 2009; 17:55-65.
10. Hernández-Porras I, Guerra C. Modeling RASopathies with Genetically Modified Mouse Models. *Methods Mol Biol*. 2017; 1487:379-408.
11. Aoki Y, Niihori T, Inoue S, Matsubara Y. Recent advances in RASopathies. *J Hum Genet.* 2016; 61(1):33-9.
12. Shaw AC, Kalidas K, Crosby AH, Jeffery S, et al. The natural history of Noonan syndrome a long term-follow up study. *Arch Dis Child*. 2007; 92(2):128-32.
13. Sarkozy A, Carta C, Moretti S, Zampino G, et al. Germline*BRAF* mutations in Noonan, LEOPARD, and cardiofaciocutaneous syndromes: molecular diversity and associated phenotypic spectrum. *Hum Mutat*. 2009; 30(4):695-702.
14. Lepri F, De Luca A, Stella L, Rossi C, et al. *SOS1* mutations in Noonan syndrome: molecular spectrum, structural insights on pathogenic effects, and genotype–phenotype correlations. *Hum Mutat*. 2011; 32(7):760-72.
15. Niihori T, Aoki Y, Okamoto N, Kurosawa K, et al. *HRAS* mutants identified in Costello syndrome patients can induce cellular senescence: possible implications for the pathogenesis of Costello syndrome. *J Hum Genet.* 2011; 56(10):707-15.
16. Aoki Y, Niihori T, Kawame H, Kurosawa K, et al. Germline mutations in *HRAS* proto-oncogene cause Costello syndrome. *Nat Genet*. 2005; 37(10):1038-40.17. Roberts A, Allanson J, Jadico SK, Kavamura MI, et al. The cardiofaciocutaneous syndrome. *J Med Genet*. 2006; 43(11):833-42.
17. Lejarraga H, Del Pino M, Fano V, et al. Referencias de peso y estatura desde el nacimiento hasta la madurez para niñas y niños argentinos. Incorporación de datos de la OMS de 0 a 2 años, recalculo de percentilos para la obtención de valores LMS. *Arch Argent Pediatr*. 2009; 107(2):126-33.
18. Nelhaus G. Head circumference from birth to eighteen years: practical composite international and interracial graphs. *Pediatrics*.1968; 41(1):106-14.
19. Carcavilla A, Santomé JL, Galbis L, Ezquieta B. Síndrome de Noonan. *Rev Esp Endocrinol Pediatr*. 2013; 4(Suppl):71-85.
20. LOVD. Leiden Open Variation Database. Leiden (Netherlands): Leiden University Medical Center; 2004. [Accessed on: February 15th, 2019]. Available at: www.lovd.nl/3.0/home.
21. Čizmárová M, Hlinková K, Bertok S, Krotnik P, et al. New Mutations Associated with Rasopathies in a Central European Population and Genotype–Phenotype Correlations. *Ann Hum Genet.* 2016; 80(1):50-62.
22. Rodríguez FA, Unanue N, Hernández MI, Heath KE, et al. Molecular characterization of Chilean patients with a clinical diagnosis of Noonan syndrome. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2014; 27(3-4):305-9.
23. Bertola DR, Pereira AC, Albano LM, De Oliveira PS, et al. *PTPN11* gene analysis in 74 Brazilian patients with Noonan syndrome or Noonan-like phenotype. *Genet Test*. 2006; 10(3):186-91.
24. Maccio GA, Elizalde D. La población no nativa de la Argentina. Buenos Aires: InstitutoNacional de Estadisticas y Censos; 1996.
25. Tafazoli A, Eshraghi P, Pantaleoni F, Vakili R, et al. Novel mutations and their genotype-phenotype correlations in patients with Noonan syndrome, using next generation sequencing. *Adv Med Sci*. 2018; 63(1):87-93.
26. Tartaglia M, Cordeddu V, Chang H, Shaw A, et al. Paternal germline origin and sex-ratio distortion in transmission of *PTPN11* mutations in Noonan syndrome. *Am J Hum Genet.* 2004; 75(3):492-7.
27. Gelb BD, Roberts AE, Tartaglia M. Cardiomyopathies in Noonan syndrome and the other RASopathies. *Prog Pediatr Cardiol*. 2015; 39(1):13-9.
28. Carcavilla A, García-Miñaúr S, Pérez-Aytés A, Vendrell T, et al. Síndrome cardiofaciocutáneo, un trastorno relacionado con el síndrome de Noonan: hallazgos clínicos y moleculares en 11 pacientes. *Med Clin (Barc)*. 2015; 144(2):67-72.
29. Tartaglia M, Pennacchio LA, Zhao C, Yadav KK, et al. Gain-of-function SOS1 mutations cause a distinctive form of Noonan syndrome. *Nat Genet*. 2007; 39(1):75-9.

Desenlace de 102 pacientes con linfoma de Hodgkin menores de 5 años

Outcome of 102 patients under 5 years of age with Hodgkin lymphoma

Dra. Asuman N. Karhan[a], Prof. Ali Varan[b], Prof. Canan Akyüz[b], Prof. Burça Aydın[b], Prof. Bilgehan Yalçın[b], Prof. Tezer Kutluk[b] y Prof. Münevver Büyükpamukçu[b]

RESUMEN

Antecedentes. El linfoma de Hodgkin (LH) es uno de los tipos de cáncer pediátrico con más posibilidades de curación. Sin embargo, es raro entre los niños menores de 5 años, y aún se desconocen los factores pronósticos de la supervivencia debido a su baja frecuencia en este grupo etario.

Objetivos. El objetivo de este estudio fue evaluar las características clínicas, los esquemas de tratamiento y el desenlace de los pacientes con LH menores de 5 años.

Métodos: se realizó una evaluación retrospectiva de los pacientes con diagnóstico de LH entre 1972 y 2013. Todos los pacientes recibieron quimioterapia, con o sin radioterapia.

Resultados. Participaron 102 pacientes; la mediana de edad fue de 4 años (intervalo: 2-4,9). La mediana de seguimiento fue de 13 años. Veintitrés pacientes tenían síntomas B, 15 pacientes tenían neoplasia maligna con gran masa tumoral, y los estadios I y II fueron los más frecuentes. Las tasas de supervivencia global (SG) fueron significativamente diferentes según el estadio del cáncer (p = 0,008). Si bien no se observaron diferencias estadísticamente significativas, la presencia de neoplasia maligna con gran masa tumoral y de síntomas B estuvo asociada con un mal pronóstico.

Conclusión. En este estudio unicéntrico se incluyó la mayor cantidad de pacientes con LH menores de 5 años. El estadio fue el principal factor de predicción de SG; por otro lado, la presencia de síntomas B y neoplasia maligna con gran masa tumoral también afectó el pronóstico.

Palabras clave: *linfoma de Hodgkin, adolescentes, adultos jóvenes, niño.*

http://dx.doi.org/10.5546/aap.2019.e459
Texto completo en inglés:
http://dx.doi.org/10.5546/aap.2019.eng.e459

Cómo citar: Karhan AN, Varan A, Akyüz C, Aydin B, et al.Desenlace de 102 pacientes con linfoma de Hodgkin menores de 5 años. *Arch Argent Pediatr* 2019;117(5):e459-e465.

a. Departamento de Pediatría, Facultad de Medicina de la Hacettepe Üniversitesi, Ankara, Turquía.
b. Departamento de Oncología Pediátrica, Hacettepe Üniversitesi, Instituto del Cáncer, Ankara, Turquía.

Correspondencia:
Dra. Asuman N. Karhan:
asumankarhan@hotmail.com

Financiamiento:
Ninguno.

Conflicto de intereses:
Ninguno que declarar.

Recibido: 31-10-2018
Aceptado: 4-4-2019

INTRODUCCIÓN

El linfoma de Hodgkin (LH) se produce principalmente en los adolescentes y adultos jóvenes, con menor prevalencia entre los niños. En los países desarrollados, el LH es muy raro entre los niños menores de 5 años; en consecuencia, se desconocen aún las causas precisas del LH durante la niñez.[1] En este grupo etario, los factores de un mal pronóstico, como la neoplasia maligna con gran masa tumoral, los síntomas B y los estadios iniciales son menos frecuentes en comparación con los adolescentes. Todos los estudios previos publicados incluyeron una cantidad limitada de pacientes de este grupo etario.[2,3] No obstante, en un estudio realizado en Italia y publicado recientemente, se incluyeron 135 pacientes con LH.[4]

En general, el tratamiento de los niños con LH requiere una combinación de quimioterapia con multiagentes adaptada al riesgo y bajas dosis de radioterapia dirigida al campo afectado (*involved field radiotherapy*, IFRT). Este tratamiento combinado apunta a reducir las toxicidades relacionadas con el tratamiento, entre otras, leucemia mielógena aguda, infertilidad y cardiotoxicidad.[3,5,6] El objetivo de este estudio fue evaluar las características clínicas, los esquemas de tratamiento y el desenlace de los pacientes con LH menores de 5 años.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se incluyó en este estudio a los pacientes con diagnóstico de LH y que recibieron tratamiento antes de los 5 años de edad en el Departamento de

Oncología Pediátrica de la Hacettepe Üniversitesi entre 1972 y 2013.

Se realizó una evaluación retrospectiva de los pacientes con base en sus características epidemiológicas, clínicas e histopatológicas, síntomas B (fiebre, sudoración nocturna y descenso de peso), enfermedad extraganglionar, opciones de tratamiento, complicaciones y desenlace. Los datos se obtuvieron con la aprobación del Consejo Asesor de Investigación de la Institución.

El LH se diagnosticó mediante examen histopatológico de muestras para biopsia de los pacientes. Se establecieron dos subtipos histopatológicos principales: clásico y con predominio linfocítico nodular. El LH clásico estaba conformado por cuatro subtipos: rico en linfocitos, celularidad mixta, depleción linfocítica y esclerosis nodular.

El estadio se clasificó antes de iniciar el tratamiento según los criterios de la clasificación de Ann Arbor. Las pruebas para clasificar el estadio incluyeron radiografía de tórax, ecografía abdominal, tomografía computada de cuello, de tórax y de abdomen y pelvis (la tomografía computada de abdomen incluye imágenes de pelvis, mientras que la de pulmón incluye el componente del cuello), además de examen físico y análisis de laboratorio. En el período durante el cual no existían técnicas de investigación avanzadas, el estadio se clasificaba mediante examen físico, biopsia de médula ósea, radiografía de tórax y laparotomía de clasificación. Se consideró que los pacientes con síntomas B presentaban enfermedad desfavorable.

Protocolo de quimioterapia

Cada paciente recibió quimioterapia y radioterapia; no obstante, los protocolos de tratamiento se han modificado a lo largo de los años. Durante el primer período, todos los pacientes, independientemente de su estadio o histopatología, recibieron tratamiento con seis ciclos del protocolo COPP (ciclofosfamida, vincristina, procarbazina y prednisolona; ciclofosfamida 600 mg/m^2 los días 1 y 7, por vía intravenosa; vincristina 1,4 mg/m^2 los días 1 y 7, por vía intravenosa; prednisolona 40 mg/m^2 por vía oral durante 14 días; procarbazina 100 mg/m^2 por vía oral durante 14 días) y radioterapia.

Durante el segundo período, los pacientes en los estadios I y II con las formas con celularidad mixta (CM) y predominio linfocítico recibieron tratamiento con tres ciclos de COPP en las mismas dosis e *IFRT* a 2250 cGy en el campo afectado. Los pacientes en los estadios I y II con las formas con esclerosis nodular (EN) o depleción linfocítica recibieron tratamiento con tres ciclos de ABVD (adriamicina, bleomicina, vinblastina y dacarbazina; adriamicina 25 mg/m^2 los días 1 y 14, por vía intravenosa; bleomicina 10 mg/m^2 los días 1 y 14, por vía intravenosa; vinblastina 6 mg/m^2 los días 1 y 14, por vía intravenosa; dacarbazina 375 mg/m^2 los días 1 y 14, por vía intravenosa) e *IFRT*. A todos los pacientes en los estadios III y IV se los trató con tres ciclos de COPP e *IFRT*. Durante el tercer y el cuarto período, los pacientes recibieron quimioterapia ABVD e *IFRT*. Durante estos períodos, los pacientes en estadio inicial recibieron tres ciclos de quimioterapia, mientras que aquellos en estadios avanzados se trataron con seis ciclos del protocolo intercalado de quimioterapia. Las dosis correspondieron a las descriptas anteriormente. En la última década, a fin de disminuir el riesgo de infertilidad, los varones con afecciones del mediastino recibieron tratamiento con ABVD/COPP de manera alternada, que también estuvo conformado de tres ciclos para aquellos en estadio inicial y seis para aquellos en los estadios avanzados.

Protocolo de radioterapia

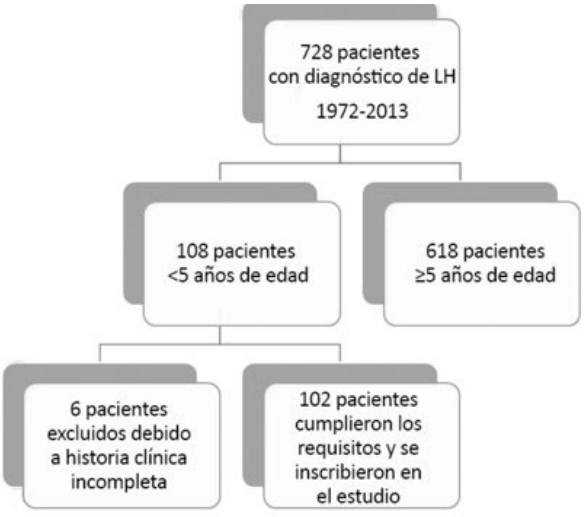
Hasta 1993, se utilizaba la teleterapia con cobalto-60; desde entonces, se emplea la radioterapia con acelerador lineal a 6 MV. El fraccionamiento convencional consistió en fracciones diarias de 150-180 cGy. Durante el tratamiento no se utilizó ningún tipo específico de dispositivo de inmovilización. En algunos pocos pacientes, se usaron camas de inmovilización por vacío o máscaras de inmovilización termoplásticas. En los primeros años, se aplicó la radioterapia en el campo de manto, de minimanto y de Y invertida. Luego, se comenzó a utilizar la *IFRT* en las regiones de la clasificación de Ann Arbor. La dosis total de radioterapia se decidió según la respuesta a la quimioterapia y el volumen tumoral inicial. Las dosis totales de radioterapia durante el primer período variaron entre 3000 cGy y 4000 cGy. Posteriormente, variaron entre 2000 cGy y 2500 cGy (mediana de dosis: 2250 cGy). Siempre que fuera necesario, se aplicó sedación durante la radioterapia.

La quimioterapia con multiagentes, en combinación con dosis bajas de *IFRT*, ha sido la opción principal de tratamiento de los pacientes. Los pacientes que recibieron el diagnóstico entre 1971 y 1980 fueron tratados con quimioterapia COPP y radioterapia. Aquellos diagnosticados

entre 1981 y 1990 que estaban en los estadios iniciales de la enfermedad y presentaban los subtipos con celularidad mixta o predominio linfocítico recibieron una combinación de tres ciclos de COPP e *IFRT*. Los pacientes en estadios avanzados durante este mismo período recibieron una combinación de tres ciclos de COPP y tres ciclos de ABVD con *IFRT*. Los pacientes en los estadios iniciales que recibieron el diagnóstico entre 1990 y 2000, y en los años siguientes, fueron tratados con tres ciclos de ABVD, mientras que aquellos en los estadios avanzados recibieron seis ciclos alternados de COPP/ABVD junto con *IFRT*. Los pacientes diagnosticados en 2010 recibieron el tratamiento combinado adaptado al riesgo. A partir del 2010, a los pacientes se los trató según la respuesta observada mediante una tomografía por emisión de positrones (PET).

Para todos los análisis estadísticos se utilizó el paquete estadístico para ciencias sociales (Statistical Package for Social Sciences, SPSS), versión 18.0. La supervivencia sin episodios (SSE) se definió como el período desde la inscripción del paciente hasta la fecha del primer evento (recidiva, progresión o muerte por cualquier causa) o hasta la fecha del último seguimiento. La supervivencia global (SG) se definió como el período desde la inscripción del paciente hasta la fecha de muerte por cualquier causa o hasta la fecha del último seguimiento. Las tendencias de la SG y la SSE se estimaron con el método de Kaplan-Meier. Se empleó la prueba del orden logarítmico para comparar las diferencias entre

Figura 1. *Diagrama de flujo de la selección de pacientes*



LH: Linfoma de Hodgkin.

Tabla 1. *Características clínicas de los 102 pacientes con linfoma de Hodgkin menores de 5 años*

	Cantidad de pacientes	%
Sexo		
Masculino	81	79,4
Femenino	21	20,6
Período de diagnóstico		
1970-1980	12	11,8
1981-1990	47	46,0
1991-2000	29	28,5
>2000	14	13,7
Localización del tumor primario		
Cervical	91	89,5
Axila	5	5,2
Abdomen	4	3,5
Mediastino	2	1,8
Neoplasia maligna con gran masa tumoral		
Presente	15	14,7
Ausente	87	85,3
Enfermedad extraganglionar		
Presente	7	6,9
Ausente	95	93,1
Síntomas B		
Presentes	23	22,5
Ausentes	79	77,5
Velocidad de sedimentación globular		
Alta	31	30,4
Baja	19	18,5
Desconocida	52	50,1
LDH		
Alta	31	30,4
Baja	23	22,5
Desconocida	48	47,1
Leucocitosis		
Presente	33	32,4
Ausente	69	67,6
Anemia		
Presente	24	23,5
Ausente	78	76,5
Estadio		
I	45	44,1
II	32	31,4
III	16	15,7
IV	9	8,8
Tipo histopatológico		
Celularidad mixta	63	62,2
Rico en linfocitos	11	11,1
Esclerosis nodular	12	11,4
Depleción linfocítica	3	2,2
Predominio linfocítico nodular	2	2,0
Sin clasificación	11	11,1
Quimioterapia		
COPP	59	57,7
ABVD	19	18,7
ABVD-COPP	14	13,9
MOPP	3	2,9
No administrada	7	6,8

LDH: lactato deshidrogenasa; COPP: ciclofosfamida, vincristina, procarbazina y prednisona; ABVD: doxorrubicina, bleomicina, vinblastina y dacarbazina; ABVD-COPP: doxorrubicina, bleomicina, vinblastina y dacarbazina- ciclofosfamida, vincristina, procarbazina y prednisona; MOPP: clorhidrato de clormetina, sulfato de vincristina (Oncovin), clorhidrato de procarbazina, prednisona.

las tasas de SG y de SSE. Se consideró que un valor *p* inferior o igual a 0,05 era estadísticamente significativo.

Se obtuvo la aprobación ética del consejo de revisión institucional, y no se presentaron conflictos de intereses.

RESULTADOS

Se seleccionó e inscribió en el estudio a 102 pacientes menores de 5 años entre 728 pacientes con LH (14 %) (*Figura 1*). Las características demográficas y clínicas de los pacientes se describen en la *Tabla 1*. La proporción entre varones y mujeres era 3,8:1. La mediana de edad de los pacientes fue de 4 años (intervalo: 2-4,9). A 47 pacientes (46 %) se los diagnosticó entre 1981 y 1990. Veinticinco pacientes (25 %) tenían LH en estadio III-IV, mientras que 77 (75 %) estaban en el estadio I y II. Veintidós pacientes (22 %) presentaron síntomas B sistémicos. Catorce

FIGURA 2. *Tasa de supervivencia global y tasa de supervivencia sin episodios*

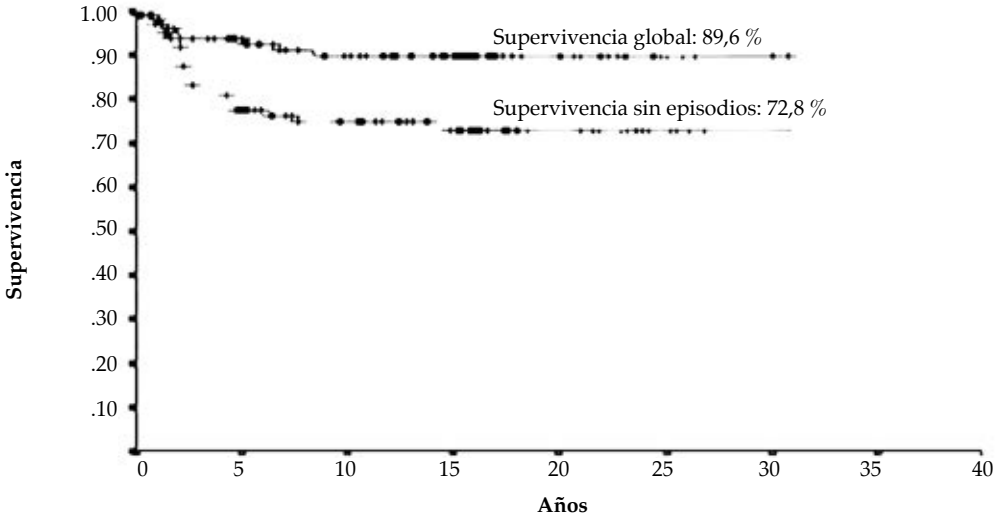


TABLA 2. *Tasa de supervivencia sin episodios y tasa de supervivencia global según el estadio, quimioterapia, años, síntomas B y parámetros hematológicos*

		SSE	*p*	SG	*p*
VSG	Alta	82,3	**0,005**	96,8	
	Normal	94,7		100	**0,037**
Anemia	Positiva	64,7	0,245	76,5	**0,023**
	Negativa	76,6		94,5	
Período en años	1970-1980	45,8	**0,01**	81,8	0,430
	1980-1990	65,9		86,8	
	1990-2000	86,2		92,9	
	2000-2013	90,9		100	
Síntomas B	Positivos	53,3	**0,018**	77,8	0,071
	Negativos	78		92,9	
LDH	Alta	41,1	**0,009**	93,3	0,129
	Normal	93,8		100	
Estadio	I	68,1	**0,051**	95,1	0,540
	II	79,2		85,9	
	III	68,1		84,4	
	IV	37,5		83,3	
Quimioterapia	Ninguna	42,8	**0,02**	71,4	0,22
	COPP	68,5		88	
	ABVD	93,7		100	
	ABVD-COPP	82,5		92,8	
	MOPP	50		100	

VSG: velocidad de sedimentación globular; LDH: lactato deshidrogenasa; SSE: supervivencia sin episodios; SG: supervivencia global.

pacientes (14 %) tenían neoplasia maligna con gran masa tumoral. La enfermedad se localizaba principalmente en los ganglios linfáticos cervicales, como se observó en 96 pacientes.

El subtipo más frecuente fue la celularidad mixta, en 63 pacientes, mientras que los demás subtipos correspondieron a esclerosis nodular, predominio linfocítico, depleción linfocítica, predominio linfocítico nodular y sin clasificación en 12, 11, 3, 2 y 11 pacientes, respectivamente. A 59 pacientes (58 %) se les administró COPP; a 19 (19 %), ABVD; a 14 (14 %), ABVD-COPP en forma alternada; y a 3 (3 %), MOPP (clorhidrato de clormetina, Oncovin, clorhidrato de procarbazina, prednisolona); mientras que 7 (6 %) no recibieron ningún tipo de quimioterapia. A 88 pacientes se les aplicó *IFRT*. Dos de los pacientes tenían carcinoma tiroideo secundario dentro del campo de la radioterapia.

Las tasas de SG y de SSE fueron del 89,7 % y del 74,8 %, respectivamente (*Figura 2*). La mediana de seguimiento fue de 13 años. La tasa de SG fue del 97,0 % en los pacientes en el estadio Ia, y del 75 % en aquellos en el estadio IVa. La tasa de SG varió significativamente según el estadio de la enfermedad ($p = 0,008$). La tasa de SG en los pacientes con una concentración baja de hemoglobina (menos de 10 g/dl) fue del 76 %, mientras que en aquellos con concentración normal de hemoglobina fue del 94 % ($p = 0,023$) (*Tabla 2*). El otro factor pronóstico significativo fue la velocidad de sedimentación globular ($p = 0,037$). Si bien no fue estadísticamente significativa, la presencia de neoplasia maligna con gran masa tumoral y de síntomas B estuvo asociada con un mal pronóstico. La tasa de SG fue del 77 % y del 91,9 % en los pacientes con y sin neoplasia maligna con gran masa tumoral, respectivamente ($p = 0,09$), y del 77,9 % y del 92,9 % en aquellos con y sin síntomas B, respectivamente ($p = 0,07$).

Los factores pronósticos que afectaron la tasa de SSE fueron la presencia de síntomas B ($p = 0,018$), una velocidad de sedimentación globular elevada ($p = 0,005$), una concentración elevada de LDH ($p = 0,009$) y LH en estadio IV ($p = 0,05$).

También se observó que los protocolos de quimioterapia afectaron la tasa de SSE. Los protocolos a base de ABVD tuvieron un efecto significativamente positivo sobre la SSE ($p = 0,02$).

El período en años afectó la SSE, ya que esta fue del 90 % durante la última década, pero había sido del 45 % entre 1970 y 1980 ($p = 0,01$). La SG aumentó gradualmente a lo largo de los años (del 81 % durante el primer período al 100 % en la última década), aunque este aumento no fue estadísticamente significativo ($p = 0,4$).

En un análisis multivariado, se observó que la presencia de síntomas B ($p = 0,006$) y el período ($p = 0,022$) afectaron significativamente el pronóstico.

No se observó inmunodeficiencia en este grupo etario.

DISCUSIÓN

Este estudio es uno de los estudios unicéntricos más integrales realizado en un país en vías de desarrollo para evaluar las características clínicas y el desenlace de los pacientes con LH menores de 5 años. Este es un estudio retrospectivo que abarca tres décadas, aunque las herramientas diagnósticas y las estrategias de tratamiento hayan cambiado durante este período.

El LH es menos frecuente durante la niñez y es muy raro en los niños menores de 5 años. La incidencia del 14 % observada en nuestro estudio coincide con otros estudios publicados anteriormente.[2,3,6,7] La incidencia de LH en los pacientes menores de 5 años ha disminuido gradualmente a lo largo del período de este estudio. Como se documentó en un informe previo, entre 1971 y 1980, el 10 % de los pacientes tenían menos de 5 años; entre 1981 y 1990, la incidencia fue del 18 %; y después del 2000, del 5 %.[7] Este cambio en la incidencia podría atribuirse a la mejor situación socioeconómica de Turquía.[2,3,7,8]

En estudios previos realizados en este país, la proporción entre varones y mujeres varió de 2,25:1 a 3:1. En otros estudios llevados a cabo en países desarrollados, esta proporción varió de 0,7:1 a 1,6:1. En nuestro estudio, la proporción entre varones y mujeres fue 3,8:1, mayor que las proporciones documentadas con anterioridad.[2,7,9] El LH se ubicó más frecuentemente en los ganglios linfáticos cervicales (89,5 %), lo que fue similar a otros estudios publicados.[3,8,10,11] La presencia de anemia, concentración elevada de lactato deshidrogenasa, velocidad de sedimentación globular alta y aumento del recuento de leucocitos se correlacionó con tasas de supervivencia más bajas, lo que coincidió con otros estudios publicados.[9,11] Veintidós pacientes (22 %) tuvieron síntomas B sistémicos, y las tasas de SG observadas fueron significativamente inferiores en esos pacientes ($p = 0,01$). En estudios previos se informó una mayor incidencia de síntomas B,

que estuvo asociada con tasas de supervivencia más bajas en todos los grupos etarios.[2,9,11] Se observó una neoplasia maligna con gran masa tumoral en 15 de los 102 pacientes (14,7 %) en nuestro estudio, lo que fue levemente menor a lo informado en estudios publicados anteriormente en todos los grupos etarios. La presencia de neoplasia maligna con gran masa tumoral se correlacionó con tasas de supervivencia más bajas.[7,12-14] La neoplasia maligna con gran masa tumoral es uno de los peores factores pronósticos en los pacientes con LH.

El subtipo histopatológico más común en nuestros pacientes fue la celularidad mixta (62,3 %). Las tasas de supervivencia no variaron significativamente según el subtipo histopatológico. Este hallazgo fue similar al de otros estudios realizados en Turquía en pacientes durante su infancia y niñez.[2,5] En los países desarrollados, el subtipo histopatológico más frecuente fue la esclerosis nodular, mientras que en los países en vías de desarrollo, lo fue la celularidad mixta en todos los grupos etarios.[13-17] Como se informó en estudios publicados previamente, no se observó una correlación estadísticamente significativa entre las tasas de supervivencia y los subtipos histopatológicos.[11,17,18] El predominio de la celularidad mixta durante los primeros años de la niñez, como se observó en países en vías de desarrollo como este, podría estar asociado con la exposición temprana al virus de Epstein-Barr o a otros factores cancerígenos. En nuestro estudio, dos pacientes tenían predominio linfocítico nodular como histopatología predominante. Recibieron tratamiento con quimioterapia y radioterapia; sin embargo, durante los últimos cinco años, simplemente se los observó o trató con rituximab sin quimioterapia, según el estadio.

Veinticinco pacientes tenían LH en estadio III-IV, mientras que 77 estaban en el estadio I y II. La incidencia de estadios avanzados fue menor, lo que coincidió con otros estudios llevados a cabo en grupos etarios similares. Si bien el estadio de la enfermedad no afectó significativamente la SG, las tasas de SG fueron mayores en los estadios iniciales. Las tasas de SSE fueron más altas en los estadios iniciales ($p = 0,05$). En los estudios realizados en Turquía publicados anteriormente, se informó que los estadios iniciales tenían una mayor incidencia y tasas de supervivencia más altas que los estadios avanzados en los niños con LH.[7,9,12] Al contrario de lo observado en nuestro estudio, en una investigación de Turquía se informó una mayor incidencia de estadios avanzados entre los niños menores de 6 años.[2]

Nuestra estrategia general de tratamiento de los pacientes fue una combinación de dos, tres o cuatro ciclos de quimioterapia con dosis bajas de radioterapia en los estadios iniciales y la combinación de cuatro, cinco o seis ciclos de quimioterapia con radioterapia en los estadios avanzados. Dos de los pacientes tenían carcinoma tiroideo secundario dentro del campo de la radioterapia.

Este estudio retrospectivo abarcó tres décadas de investigación en nuestro centro. La mediana del seguimiento de 13 años fue uno de los períodos más prolongados informados en la bibliografía. Las tasas de SG y SSE fueron del 89,7 % y del 74,8 %, respectivamente. En un estudio previo realizado por Stoneham y col.[3] en niños menores de 5 años, se informó una tasa de SG para los estadios II-IV del 89 % y se destacó que un estadio avanzado al momento de la presentación era el único factor de predicción del pronóstico. Belgaumi y col.[6] informaron una tasa de SG del 90,4 % en un período de 10 años en niños menores de 5 años. La tasa de SSE del 74,8 % fue similar a la observada en estudios publicados previamente. Stoneham y col. informaron una tasa de SSE del 88 % y del 68 % en dos ensayos clínicos realizados en distintos períodos, mientras que Belgaumi y col. notificaron una tasa de SSE del 81,5 % en los niños menores de 5 años.[3,7,8,14,18] Asimismo, en un estudio reciente de Farrugia y col., si bien la tasa de SSE fue inferior a la de nuestro estudio, la tasa de SG (97 %) a 10 años en los pacientes menores de 7 años fue considerablemente superior a la de este estudio.[4]

Según el análisis univariado de los datos, una velocidad de sedimentación globular alta y la presencia de anemia estuvieron asociadas con una disminución en las tasas de SG.

A modo de resumen, este es uno de los estudios unicéntricos más integrales realizado, a lo largo de tres décadas, en un país en vías de desarrollo para evaluar las características clínicas y el desenlace de los pacientes con LH menores de 5 años. Si bien las herramientas diagnósticas y las estrategias de tratamiento han cambiado a lo largo de este período prolongado, nuestros hallazgos indican que el estadio de la enfermedad y los síntomas B fueron los únicos factores de predicción de la tasa de SG y de SSE. Las tendencias de estas tasas fueron similares a las informadas en otros estudios realizados en pacientes menores de 5 años y de

18 años. Los oncólogos deben considerar que este grupo etario tiene un mayor período de vida por delante que el resto de los grupos etarios. Por lo tanto, la estrategia de tratamiento debe apuntar a mantener la mayor tasa de SG, a la vez que se minimiza la toxicidad relacionada con el tratamiento en los niños menores de 5 años. Los pacientes con factores pronósticos malos deben recibir tratamiento con diferentes estrategias. ■

REFERENCIAS

1. Capra M, Hewitt M, Radford M, Hayward J, et al. Long-term outcome in children with Hodgkin's lymphoma: the United Kingdom Children's Cancer Study Group HD82 trial. *Eur J Cancer*. 2007; 43(7):1171-9.
2. Cavdar AO, Gozdasoglu S, Yavuz G, Unal E, et al. Characteristics of "Early Type-I Pattern" (0-6 years) Hodgkin's Disease in Turkish Children. *Turk J Haematol.* 2002; 19(1):55-62.
3. Stoneham S, Ashley S, Pinkerton R, Hewitt M, et al. Hodgkin's lymphoma in children aged 5 years or less - the United Kingdom experience. *Eur J Cancer*. 2007; 43(9):1415-21.
4. Farruggia P, Puccio G, Locatelli F, Vetro M, et al. Classical pediatric Hodgkin lymphoma in very young patients: the Italian experience. *Leuk Lymphoma.* 2019; 60(3):699-702.
5. Metzger M, Krasin MJ, Hudson MM, Onciu M. Hodgkin Lymphoma. In: Pizzo A, Poplack D (eds). Principles and Practice of Pediatric Oncology. 6th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2011.Págs.639-61.
6. Belgaumi AF. Hodgkin's lymphoma in the young child. *Transfus Apher Sci.* 2010; 42(2):163-7.
7. Büyükpamukçu M, Varan A, Akyüz C, Atahan L, et al. The treatment of childhood Hodgkin lymphoma: improved survival in a developing country. *Acta Oncol*. 2009; 48(1): 44-51.
8. Belgaumi A, Al-Kofide A, Joseph N, Jamil-Malik R, et al. Hodgkin lymphoma in very young children: Clinical characteristics and outcome of treatment. *Leuk Lymphoma*. 2008; 49(5):910-6.
9. Oguz A, Karadeniz C, Okur FV, Citak EC, et al. Prognostic factors and treatment outcome in childhood Hodgkin disease. *Pediatr Blood Cancer*. 2005; 45(5):670-5.
10. Ali A, Sayed H, Farrag A, El-Sayed M. Risk-based combined-modality therapy of pediatric Hodgkin's lymphoma: a retrospective study. Leuk Res. 2010; 34(11):1447-52.
11. Arya LS, Dinand V, Thavaraj V, Bakhshi S, et al. Hodgkin's disease in Indian children: outcome with chemotherapy alone. *Pediatr Blood Cancer.* 2006; 46(1):26-34.
12. Büyükpamukçu M, Atahan L, Caglar M, Kutluk T, et al. Hodgkin's disease in Turkish children: clinical characteristics and treatment results of 210 patients. *Pediatr Hematol Oncol.* 1999; 16(2):119-29.
13. Nachman JB, Sposto R, Herzog P, Gilchrist GS, et al. Randomized comparison of low-dose involved-field radiotherapy and no radiotherapy for children with Hodgkin's disease who achieve a complete response to chemotherapy. *J Clin Oncol.* 2002; 20(18):3765-71.
14. Kulyova SA, Kolygin BA. Hodgkin's Lymphoma in Children and Adolescents: A Saint Petersburg Hodgkin's Lymphoma Group Study. *J Oncol.* 2011; 2011:958435.
15. Tebbi CK, Mendenhall NP, London WB, Williams JL, et al. Response-dependent and reduced treatment in lower risk Hodgkin lymphoma in children and adolescents, results of P9426: a report from the Children's Oncology Group. *Pediatr Blood Cance*r. 2012; 59(7):1259-65.
16. Hakvoort-Cammel FG, Buitendijk S, van den Heuvel-Eibrink M, Hahlen K. Treatment of pediatric Hodgkin disease avoiding radiotherapy: excellent outcome with the Rotterdam-HD-84-protocol. *Pediatr Blood Cancer*. 2004; 43(1):8-16.
17. Hsu SC, Metzger ML, Hudson MM, Pedrosa F, et al. Comparison of treatment outcomes of childhood Hodgkin lymphoma in two US centers and a center in Recife, Brazil. *Pediatr Blood Cancer*. 2007; 49(2):139-44.
18. Bazzeh F, Rihani R, Howard S, Sultan I. Comparing adult and pediatric Hodgkin lymphoma in the Surveillance, Epidemiology and End Results Program, 1988-2005: an analysis of 21 734 cases. *Leuk Lymphoma.* 2010; 51(12): 2198-207.
19. Wolden SL, Chen L, Kelly KM, Herzog P, et al. Long-term results of CCG 5942: a randomized comparison of chemotherapy with and without radiotherapy for children with Hodgkin's lymphoma--a report from the Children's Oncology Group. *J Clin Oncol.* 2012; 30(26):3174-80

Outcome of 102 patients under 5 years of age with Hodgkin lymphoma

Asuman N. Karhan[a], M.D., Prof. Ali Varan[b], Prof. Canan Akyüz[b], Prof. Burça Aydın[b], Prof. Bilgehan Yalçın[b], Prof. Tezer Kutluk[b] and Prof. Münevver Büyükpamukçu[b]

ABSTRACT

Background. Hodgkin's lymphoma (HL) is one of the most curable pediatric cancers, however it is rare among children under five years of age and prognostic factors for survival rate are still unknown due to low frequency in this age group.

Objectives. The aim of this study was to evaluate clinical characteristics, treatment regimens, and outcome of patients under five years of age with HL.

Methods. Patients diagnosed with HL between 1972 and 2013 were retrospectively evaluated. All patients were treated with chemotherapy with or without radiotherapy.

Results. There were 102 patients with a median age of 4 years (range: 2 to 4.9). The median follow-up time was 13 years. Twenty-three patients had B symptoms, 15 patients had 'bulky disease' and the most common stages were stage I and II. Overall survival (OS) rates were significantly different according to the stage of the cancer ($p = 0.008$). Although there were no statistically significant differences; the positivity of 'bulky disease' and B symptoms were associated with poor prognosis.

Conclusion. Our single-center study included the largest number of patients under five years of age with HL. The stage was the main predictor for OS; on the other hand, the presence of B symptoms and bulky disease has also affected the prognosis.

Key words: *Hodgkin's lymphoma, adolescent, young adults, child.*

http://dx.doi.org/10.5546/aap.2019.eng.e459

To cite: Karhan AN, Varan A, Akyüz C, Aydin B, et al. Outcome of 102 patients under 5 years of age with Hodgkin lymphoma. *Arch Argent Pediatr* 2019; 117(5):e459-e465.

a. Departman of Pediatrics, Hacettepe University Faculty of Medicine, Ankara, Turkey.
b. Department of Pediatric Oncology, Hacettepe University, Cancer Institute, Ankara, Turkey.

E-mail address:
Asuman N. Karhan, M.D:
asumankarhan@hotmail.com

Funding:
None.

Conflict of interest:
None.

Received: 10-31-2018
Accepted: 4-4-2019

INTRODUCTION

Hodgkin's lymphoma (HL) mainly occurs in adolescent and young adults, with less prevalence observed among children. In developed countries, the disease is very rare among children under five years of age, therefore the precise causes of HL in early childhood are still unknown.[1] In this age group, poor prognostic factors such as bulky disease, B symptoms, and early stages are less common compared to adolesecent ages. All prior published studies have included limited numbers of patients within this age group.[2,3] There is a recently published study that included one of the larger numbers of patients from Italy that evaluated 135 patients with HL.[4]

The treatment for children with HL generally requires a combination of risk-adapted multi-agent chemotherapy with low-dose involved field radiotherapy (IFRT). This combined therapy aims to reduce the occurrence of therapy-related toxicities, including acute myeloid leukemia, infertility, and cardiotoxicity.[3,5,6] The aim of this study was to evaluate clinical characteristics, treatment regimens, and the outcome of patients under five years of age with HL.

MATERIALS AND METHODS

The patients who were diagnosed and treated with HL under 5 years of age in Hacettepe University, Department of Pediatric Oncology between 1972 and 2013 were enrolled in the study.

The patients were assessed retrospectively based on their epidemiological, clinical,

histopathological characteristics, B symptoms (fever, night sweats and weight loss), extranodal diseases, treatment options, complications, and outcomes. The data was collected with the approval of the Institutional Research Advisory Council.

Diagnosis of HL was made through the histopathological examination of biopsy samples from the patients. Histopathological subtypes were constituted from two main groups: classical and nodular lymphocyte predominant. Classical HL consisted of four subtypes: lymphocyte-rich, mixed cellularity, lymphocyte-depleted, and nodular sclerosis.

The staging was done before the initiation of treatment according to the Ann Arbor staging criteria. Staging work-up included chest X-rays, abdominal ultrasounds, thoracic and abdomino-pelvic computed tomography (abdominal computed tomography includes pelvic imagings; lung computed tomography includes neck component) in addition to physical examinations and laboratory tests. During the period when advanced investigation techniques did not exist, staging was done through physical examinations, bone marrow biopsies, chest X-rays and staging laparotomies. Patients displaying B symptoms were considered having unfavorable diseases.

Chemotherapy protocol

Each patient received chemotherapy and radiotherapy; however, treatment protocols were modified over the years. In the first period, all patients regardless of their stages or histopathology were treated with 6 courses of COPP (cyclophosphamide, vincristine, procarbazine and prednisolone-cyclophosphamide 600 mg/m^2 on days 1 and 7, intravenously, vincristine 1.4 mg/m^2 on days 1 and 7, intravenously, prednisolone 40 mg/m^2 peroral for 14 days, procarbazine 100 mg/m^2 peroral for 14 days) protocol and radiotherapy.

In the second period, stage I and II patients with mixed cellularity (MC) and lymphocyte predominant forms were treated with three courses of COPP with the same doses and involved field 2 250 cGy radiotherapy. Stage I and II patients with nodular sclerosing (NS) or lymphocyte depleted histopathology were treated with three courses of ABVD (adriamycin, bleomycin, vinblastine and dacarbazine-adriamycin 25 mg/m^2 on days 1 and 14, intravenously, bleomycin 10 mg/m^2 on days 1 and 14, intravenously, vinblastine 6 mg/m^2 on days 1 and 14, intravenously, dacarbazine 375 mg/m^2 on days 1 and 14, intravenously) and IFRT. All stage III and IV patients were treated with three courses of COPP and involved field radiotherapy. During the third and fourth period, patients received ABVD chemotherapy and involved field radiotherapy. In those periods, early-stage patients received three courses of chemotherapy; those in advanced stages underwent a six-course sandwich chemotherapy protocol. The doses were as previously described. In the last decade, to decrease infertility risk, boys with mediastinal disease were treated with the ABVD/COPP alternating regimen that also consisted of three courses in early stages and 6 courses in advanced stages.

Radiotherapy protocol

Cobalt 60 teletherapy unit was used until 1993 and linear accelerator with 6 MV x-rays thereafter. Conventional fractionation was used using daily fractions of 150 to 180 cGy. No specific immobilization device was used during treatment. In few patients, vacuumed immobilization beds or thermoplastic immobilisation masks were used. Radiotherapy was applied as mantle, minimantle, and inverted Y according to disease extension in early years. Involved field radiotherapy conforming to the regions of the Ann Arbor classification was used later. Total radiotherapy dose was decided depending on response to the chemotherapy and initial volume of the disease. Total radiotherapy doses in the first period were between 3,000 and 4,000 Gy. Total radiotherapy doses afterwards ranged between 2,000 to 2,500 cGy (Median dose: 2,250 cGy). Sedation was used during radiotherapy when needed.

Multi-agent chemotherapy, combined with low-dose IFRT, has been the main option for the treatment of patients. Patients diagnosed during 1971-1980 received COPP chemotherapy and radiotherapy. Those diagnosed during 1981-1990 as having early stages of disease and either mixed cellularity or lymphocyte predominant histopathological subtypes received a combination of three cycles of COPP and IFRT. The patients in advanced stages during the same period received the combination of three cycles of COPP and three cycles of ABVD with involved field radiotherapy. The patients in the early stages, diagnosed between 1990 and 2000 and beyond, received three cycles of ABVD, whereas those advanced stages received alternating six

cycles of COPP/ABVD along with IFRT. The patients diagnosed in 2010 have received risk-adapted combined therapy. The patients were treated according to response to PET CT after 2010.

The Statistical Package for Social Sciences (SPSS) version 18.0 was used for all statistical analysis. Event-free survival (EFS) was defined as the period from patient enrollment till the date of the first event (relapse, progression, or death from any cause) or till the date of last follow-up. OS was defined as the period from enrollment till the date of death from any cause or till the last follow-up. The trends of both OS and EFS were estimated using the Kaplan-Meier method. The log-rank test was used to compare differences in OS and EFS rates. A p-value less than or equal to 0.05 was considered statistically significant.

The ethical approval was obtained from institutinal review board, and there is no conflict of interest.

RESULTS

One hundred and two patients under five years of age were selected from 728 patients with HL (14 %) and enrolled in the trial (*Figure 1*). Demographic and clinical characteristics of the patients are listed in *Table 1*. The male-female ratio was 3.8:1. The median age was 4 years (range: 2 to 4.9). Forty-seven patients (46 %) were diagnosed between 1981-1990**.** Twenty-five patients (25 %) had stage III-IV disease, while 77 (75 %) had stage I and II disease. Twenty-two patients (22 %) displayed systemic B symptoms.

FIGURE 1. *Flow chart showing the patient selection*

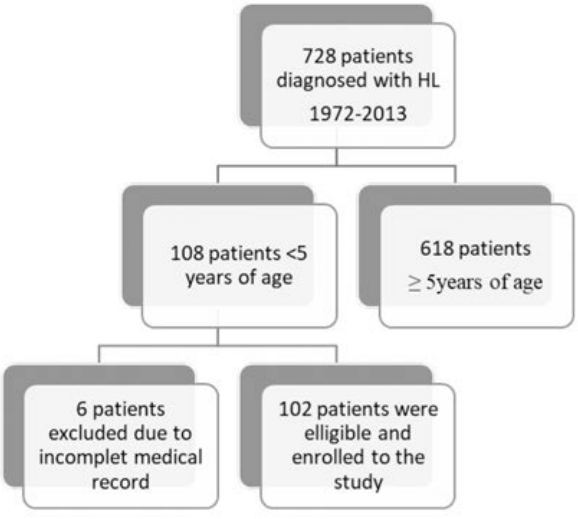


TABLE 1. *Clinical characteristics of 102 patients with Hodgkin lymphoma under 5 years*

	Number of patients	%
Sex		
Male	81	79.4
Female	21	20.6
Diag. period		
1970-1980	12	11.8
1981-1990	47	46.0
1991-2000	29	28.5
>2000	14	13.7
Primary tumor localization		
Cervical	91	89.5
Axilla	5	5.2
Abdomen	4	3.5
Mediasten	2	1.8
''Bulky'' disease		
Present	15	14.7
Absent	87	85.3
Extranodal disease		
Present	7	6.9
Absent	95	93.1
B symptoms		
Present	23	22.5
Absent	79	77.5
Sedimentation rate		
High	31	30.4
Low	19	18.5
Unknown	52	50.1
LDH		
High	31	30.4
Low	23	22.5
Unknown	48	47.1
Leukocytosis		
Present	33	32.4
Absent	69	67.6
Anemia		
Present	24	23.5
Absent	78	76.5
Stage		
I	45	44.1
II	32	31.4
III	16	15.7
IV	9	8.8
Histopathological type		
Mixed cellularity	63	62.2
Lymphocyte rich	11	11.1
Nodular sclerosis	12	11.4
Lymphocite deplated	3	2.2
Nodular lymphocite predominant	2	2.0
Unclassified	11	11.1
Chemotherapy		
COPP	59	57.7
ABVD	19	18.7
ABVD-COPP	14	13.9
MOPP	3	2.9
Not received	7	6.8

LDH: Lactate dehydrogenase; COPP: cyclophosphamide, vincristin, procarbazine and prednizone; ABVD: doxorubisin, bleomycin, vinblastine and dacarbazine; ABVD-COPP: doxorubisin, bleomycin, vinblastine and dacarbazine-cyclophosphamide, vincristin, procarbazine and prednizone; MOPP: mechlorethamine hydrochloride, vincristine sulfate (oncovin), procarbazine hydrochloride, prednizone.

Fourteen patients (14 %) had ''bulky disease''. The disease was mainly localized in cervical lymph nodes, as observed in 96 patients.

The most common subtype was mixed cellularity with 63 patients, while the other subtypes were nodular sclerosis, lymphocytic predominance, lymphocytic depletion, nodular lymphocyte predominant, and unclassified with 12, 11, 3, 2, and 11 patients, respectively. Fifty-nine (58 %) received COPP, 19 (19 %) received ABVD, 14 patients (14 %) received alternated ABVD-COPP, three patients (3 %) received MOPP (mechlorethamine hydrochloride, oncovin, procarbazine hydrochloride, prednisolone) chemotherapy and seven patients (6 %) did not receive any chemotherapy. Eighty-eight patients received involved field radiotherapy. We had two patients that had secondary thyroid carcinoma within the radiotherapy field.

The rates of OS and EFS rates were 89.7 %

FIGURE 2. *Rates of overall survival and event-free survival*

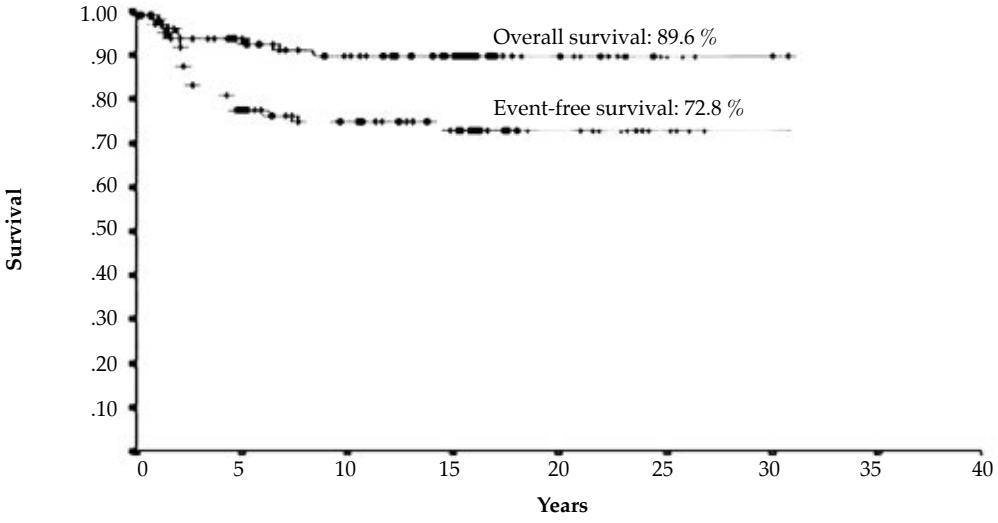


TABLE 2. *Event-free and overall survival rates according to stage, chemotherapy, years, B symptoms and blood parameters*

		EFS	p	OS	p
SR	High	82.3	**0.005**	96.8	
	Normal	94.7		100	**0.037**
Anemia	Positive	64.7	0.245	76.5	**0.023**
	Negative	76.6		94.5	
Period of years	1970-1980	45.8	**0.01**	81.8	0.430
	1980-1990	65.9		86.8	
	1990-2000	86.2		92.9	
	2000-2013	90.9		100	
B symptoms	Positive	53.3	**0.018**	77.8	0.071
	Negative	78		92.9	
LDH	High	41.1	**0.009**	93.3	0.129
	Normal	93.8		100	
Stage	I	68.1	**0.051**	95.1	0.540
	II	79.2		85.9	
	III	68.1		84.4	
	IV	37.5		83.3	
Chemotherapy	None	42.8	**0.02**	71.4	0.22
	COPP	68.5		88	
	ABVD	93.7		100	
	ABVD-COPP	82.5		92.8	
	MOPP	50		100	

SR: sedimentation rate; LDH: lactate dehydrogenose; EFS: event-free survival; OS: overall survival.

and 74.8 %, respectively (*Figure 2*). The median follow-up time was 13 years. The rate of OS was 97.0 % in the patients with stage Ia disease, while it was 75 % in patients with stage IVa disease. The rates of OS varied significantly with the stage of disease (p= 0.008). The rates of OS in patients with lower hemoglobin levels (under 10 g/dl) was 76 %, while it was 94 % in patients with normal hemoglobin levels (p= 0.023) (*Table 2*). The other significant prognostic factor was sedimentation rate (p= 0.037). Although not statistically significant; the presence of "bulky disease'' and B symptoms were associated with poor prognosis. OS rates were 77 % and 91.9 % in patients with and without ''bulky disease'', respectively (p= 0.09), while they were 77.9 % and 92.9 % in patients with and without B symptoms (p= 0.07).

The prognostic factors affecting the rates of the EFS, were B symptom positivity (p= 0.018), high sedimentation rate (p= 0.005), high LDH levels (p= 0.009), and stage IV disease (p= 0.05).

It is also observed that chemotherapy protocols were affecting the event-free survival rates. ABVD based protocols had a significantly positive effect on event free survival (p= 0.02).

Years period have effect on event-free survival; EFS was 90 % during the last decade, while it was 45 % between the 1970 and 1980 period (p= 0.01). OS has gradually increased over the years (from 81 % during the first period to 100 % during the last decade), although the increase was not statistically significant (p= 0.4).

In multivariate analysis, B symptom positivity (p= 0.006) and years period (p= 0.022) were observed to significantly affect the prognosis.

We did not see any immunodeficiency in this age group.

DISCUSSION

Our study is one of the most comprehensive single center studies in a developing country to evaluate the clinical characteristics and outcomes of HL in patients under five years of age. This is a retrospective study that spans over three decades, although diagnostic tools and treatment strategies have changed during this period.

Hodgkin's lymphoma occurs with less frequency during childhood and the disease is very rare among children under five years of age. The incidence rate of 14 % observed in our study is consistent with other previously published studies.[2,3,6,7] The incidence of HL in patients under five years of age was observed to gradually decrease over the period of our study. As documented in our previous report, between 1971 and 1980, 10 % of the patients were under five years old, between 1981 and 1990 period the incidence was 18 %, and after the year 2000 it was 5 %.[7] This change could be attributed to improvement of the socioeconomical status of our country.[2,3,7,8]

In previously published studies from our country male-female ratio ranged from 2.25 to 3. In other studies that have ben done in developed countries, this ratio ranged from 0.7 to 1.6. In our study, the male-female ratio was 3.8:1 which was higher than the ratios documented before.[2,7,9] The disease was most commonly localized in cervical lymph nodes (89.5 %), which was similar to other published studies.[3.8.10,11] Anemia, high level of lactate dehydrogenase, sedimentation rate, and increased white blood cell count correlated with lower survival rates, which was consistent with other studies published.[9,11] Twenty-two patients (22 %) displayed systemic B symptoms and the OS rates were observed to be significantly lower in such patients (p= 0.01). Previously published studies, reported a higher incidence of B symptoms, which was associated with lower survival rates accross all age groups.[2,9,11] Bulky disease was present in 15 of the 102 patients (14.7 %) in our study, which was slightly lower than reported in previously published studies across in all age groups. The presence of bulky disease correlated with lower survival rates.[7,12-14] Bulky disease is one of the worst prognostic factors in patients with Hodgkin lymphoma.

The most common histopathological subtype among our patients was mixed cellularity (62.3 %). The survival rates did not significantly vary with the histopathological subtype. This finding was comparable with other studies done in our country, on patients in both early and late childhood.[2,5] In developed countries, nodular sclerosis was the predominant histopathological subtype, whereas in developing countries mixed cellularity was still the most common subtype across age groups.[13-17] As reported in previously published studies, no statistically significant correlation between the survival rates and histopathological subtypes were found.[11,17,18] The predominance of mixed cellularity in early childhood, as observed in developing countries including ours, could be linked with the early exposure to Epstein-Barr virus or with other carcinogenic factors. We had two patients with nodular lymphocyte predominant histopathology. They were treated with chemotehrapy and radiotherapy. However, for the last 5 years,

treatment options according to the stage were: observation without any treatment, rituximab alone or rituximab combined with chemotherapy respectively.

Twenty-five patients had stage III-IV disease, while 77 had stage I and II disease. The incidence of advanced stages was observed to be lower, which was consistent with other studies carried out on similar age groups. Although the stage of disease did not significantly affect the OS, the rates of OS were higher in early stages of the disease. Event-free survival rates were higher in early stages (p= 0.05). The previously published studies from our country reported early stages to have higher incidence and survival rates than advanced stages among children with HL.[7,9,12] In contrast with our study, one study from our country reported a higher incidence of advanced stages among children under six years of age.[2]

Our general strategy to treat patients has been the use of a combination of two to four cycles of chemotherapy with low dose radiotherapy in early stages and the combination of four to six cyles of chemotherapy with radiotherapy in advanced stages. We had two patients with secondary thyroid carcinoma within the radiotherapy field.

This retrospective study spans three decades of research at our center. The median follow-up time of 13 years is one of the longest periods reported in the literature. The OS and EFS rates were 89.7 % and 74.8 %, respectively. A previous study conducted by Stoneham et al.,[3] on children under 5 years of age, reported the rate of OS for stages II-IV as 89 %, and emphasized that the advanced stages at presentation were the only predictors for prognosis. Belgaumi et al.,[6] reported OS rate of 90.4 % over a 10 years period in children under 5 years of age. EFS rate of 74.8 % was comparable with other studies that were previously published. Stoneham et al. reported EFS rates of 88 % and 68 % from two trials conducted during different time periods, while Belgaumi et al. reported EFS rate of 81.5 % for children under 5 years of age.[3,7,8,14,19] Moreover, in a recent study by Farrugia et al, though the EFS rate was lower than the present study, OS rate (97 %) at 10 years for patients under seven years of age was remarkably higher than the present study.[4]

Univariate analysis of the data indicated that high sedimentation rates and the presence of anemia were linked to decreased OS rates.

In summary, this study is one of the most comprehensive single center studies in a developing country that spans over three decades to evaluate the clinical characteristics and outcomes of HL in patients under five years of age. Although the diagnostic tools and treatment strategies have changed over this long period of time, our findings indicated that the stage of disease and B symptoms were the only predictors for rates of OS and EFS. The trends in these rates were similar to those reported in other studies conducted on patients younger than 5 years and 18 years of age. It is worth consideration by oncologists that this age group has a longer time of remaining life than other age groups. Therefore, the treatment strategy should aim at maintaining the superior OS rates while minimizing the treatment related toxicity for children under 5 years of age. The patients with poor prognostic factors should be treated with different strategies. ■

REFERENCES

1. Capra M, Hewitt M, Radford M, Hayward J, et al. Long-term outcome in children with Hodgkin's lymphoma: the United Kingdom Children's Cancer Study Group HD82 trial. *Eur J Cancer*. 2007; 43(7):1171-9.
2. Cavdar AO, Gozdasoglu S, Yavuz G, Unal E, et al. Characteristics of "Early Type-I Pattern" (0-6 years) Hodgkin's Disease in Turkish Children. *Turk J Haematol*. 2002; 19(1):55-62.
3. Stoneham S, Ashley S, Pinkerton R, Hewitt M, et al. Hodgkin's lymphoma in children aged 5 years or less - the United Kingdom experience. *Eur J Cancer*. 2007; 43(9):1415-21.
4. Farruggia P, Puccio G, Locatelli F, Vetro M, et al. Classical pediatric Hodgkin lymphoma in very young patients: the Italian experience. *Leuk Lymphoma.* 2019; 60(3):699-702.
5. Metzger M, Krasin MJ, Hudson MM, Onciu M. Hodgkin Lymphoma. In: Pizzo A, Poplack D (eds). Principles and Practice of Pediatric Oncology. 6th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2011.Págs.639-61.
6. Belgaumi AF. Hodgkin's lymphoma in the young child. *Transfus Apher Sci*. 2010; 42(2):163-7.
7. Büyükpamukçu M, Varan A, Akyüz C, Atahan L, et al. The treatment of childhood Hodgkin lymphoma: improved survival in a developing country. *Acta Oncol*. 2009; 48(1): 44-51.
8. Belgaumi A, Al-Kofide A, Joseph N, Jamil-Malik R, et al. Hodgkin lymphoma in very young children: Clinical characteristics and outcome of treatment. *Leuk Lymphoma*. 2008; 49(5):910-6.
9. Oguz A, Karadeniz C, Okur FV, Citak EC, et al. Prognostic factors and treatment outcome in childhood Hodgkin disease. *Pediatr Blood Cancer*. 2005; 45(5):670-5.
10. Ali A, Sayed H, Farrag A, El-Sayed M. Risk-based combined-modality therapy of pediatric Hodgkin's lymphoma: a retrospective study. Leuk Res. 2010; 34(11):1447-52.
11. Arya LS, Dinand V, Thavaraj V, Bakhshi S, et al. Hodgkin's disease in Indian children: outcome with chemotherapy alone. *Pediatr Blood Cancer*. 2006;46(1):26-34.
12. Büyükpamukçu M, Atahan L, Caglar M, Kutluk T, et al. Hodgkin's disease in Turkish children: clinical characteristics and treatment results of 210 patients. *Pediatr Hematol Oncol*. 1999; 16(2):119-29.

13. Nachman JB, Sposto R, Herzog P, Gilchrist GS, et al. Randomized comparison of low-dose involved-field radiotherapy and no radiotherapy for children with Hodgkin's disease who achieve a complete response to chemotherapy. *J Clin Oncol.* 2002; 20(18):3765-71.
14. Kulyova SA, Kolygin BA. Hodgkin's Lymphoma in Children and Adolescents: A Saint Petersburg Hodgkin's Lymphoma Group Study. *J Oncol.* 2011; 2011:958435.
15. Tebbi CK, Mendenhall NP, London WB, Williams JL, et al. Response-dependent and reduced treatment in lower risk Hodgkin lymphoma in children and adolescents, results of P9426: a report from the Children's Oncology Group. *Pediatr Blood Cance*r. 2012; 59(7):1259-65.
16. Hakvoort-Cammel FG, Buitendijk S, van den Heuvel-Eibrink M, Hahlen K. Treatment of pediatric Hodgkin disease avoiding radiotherapy: excellent outcome with the Rotterdam-HD-84-protocol. *Pediatr Blood Cancer*. 2004; 43(1):8-16.
17. Hsu SC, Metzger ML, Hudson MM, Pedrosa F, et al. Comparison of treatment outcomes of childhood Hodgkin lymphoma in two US centers and a center in Recife, Brazil. *Pediatr Blood Cancer*. 2007; 49(2):139-44.
18. Bazzeh F, Rihani R, Howard S, Sultan I. Comparing adult and pediatric Hodgkin lymphoma in the Surveillance, Epidemiology and End Results Program, 1988-2005: an analysis of 21 734 cases. *Leuk Lymphoma.* 2010; 51(12): 2198-207.
19. Wolden SL, Chen L, Kelly KM, Herzog P, et al. Long-term results of CCG 5942: a randomized comparison of chemotherapy with and without radiotherapy for children with Hodgkin's lymphoma--a report from the Children's Oncology Group. *J Clin Oncol.* 2012; 30(26):3174-80.

Factores de riesgo asociados a exacerbaciones respiratorias en pacientes pediátricos con fibrosis quística

Risk factors associated with pulmonary exacerbations in pediatric patients with cystic fibrosis

Dra. Silvina Lubovich[a], Dra. Silvina Zaragoza[a], Dra. Viviana Rodríguez[a], Dr. Jefferson Buendía[b], Dra. Bethy Camargo Vargas[a], Dra. Jessica Alchundia Moreira[a], Bacterióloga Laura Galanternik[c], Klga. Patricia Ratto[d] y Dr. Alejandro Teper[a]

RESUMEN

Introducción. Los pacientes con fibrosis quística presentan exacerbaciones respiratorias (ER) que requieren tratamiento endovenoso.

El objetivo fue determinar los factores de riesgo asociados a ER y obtener porcentaje de pacientes que no recuperaban su función pulmonar previa.

Población y métodos. Observacional, de cohorte, retrospectivo. Se revisaron las historias clínicas de los pacientes con fibrosis quística atendidos en el Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez durante 2013. Se dividieron en: grupo 1, con ER (criterios de Fuchs), y grupo 2, sin ER. Se registró edad, género, mutación p.F508del, porcentaje del volumen espiratorio forzado en el primer segundo basal, puntaje Z de índice de masa corporal basal, colonización crónica (criterios de Leeds) por *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus* meticilino resistente y complejo *Burkholderia cepacia*, porcentaje de diabetes relacionada con fibrosis quística y recuperación del volumen espiratorio forzado en el primer segundo basal.

Resultados. Se incluyeron 117 pacientes. Grupo 1: 50; y grupo 2: 67 pacientes.

Se asociaron a las ER: el menor puntaje Z de IMC (RR: 1,45; p = 0,002), p.F508del (RR: 3,23; p = 0,05) y colonización crónica por el complejo *Burkholderia cepacia* (RR: 3,69; p = 0,002), *Pseudomonas aeruginosa* (RR: 1,89; p = 0,01) y *Staphylococcus aureus* meticilino resistente (RR: 2,32; p = 0,002). El 24 % no recuperó su función pulmonar.

Conclusiones. p.F508del, el bajo estado nutricional y la colonización crónica fueron factores de riesgo para exacerbación. Una cuarta parte de los pacientes no recuperó su función pulmonar previa.

Palabras clave: *exacerbaciones respiratorias, fibrosis quística.*

http://dx.doi.org/10.5546/aap.2019.e466
Texto completo en inglés:
http://dx.doi.org/10.5546/aap.2019.eng.e466

a. Centro Respiratorio, Unidad 3, Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez, Buenos Aires.
b. Sección de Neumonología Pediátrica, Hospital Italiano de Buenos Aires.
c. Servicio de Microbiología, Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez, Buenos Aires.
d. Servicio de Kinesiología, Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez, Buenos Aires.

Correspondencia:
Dra. Silvina Lubovich:
slubovich@gmail.com

Financiamiento:
Ninguno.

Conflicto de intereses:
Ninguno que declarar.

Recibido: 8-9-2018
Aceptado: 25-2-2019

Cómo citar: Lubovich S, Zaragoza S, Rodríguez V, Buendía J, et al. Factores de riesgo para presentar exacerbaciones respiratorias en pacientes pediátricos con fibrosis quística. *Arch Argent Pediatr* 2019;117(5):e466-e472.

INTRODUCCIÓN

La fibrosis quística (FQ) es una enfermedad genética de herencia autosómica recesiva, caracterizada por una alteración en el funcionamiento de las glándulas de secreción exócrina. Esta enfermedad con compromiso multisistémico, de curso crónico y progresivo, es causada por mutaciones en la proteína reguladora de conductancia transmembrana (*cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*; *CFTR*, por sus siglas en inglés).

La historia natural de la enfermedad está caracterizada por una declinación progresiva de la función pulmonar, con episodios de empeoramiento de los síntomas respiratorios, denominados "exacerbaciones respiratorias".[1,2] A pesar de la notable mejoría en la función pulmonar y en el estado nutricional de los pacientes en los últimos años, no ha habido cambios sustanciales en la frecuencia de las exacerbaciones respiratorias.[3] Según el Registro Americano de Fibrosis Quística, en 2013, el porcentaje de exacerbaciones con requerimiento de antibióticos endovenosos para toda la población con FQ fue del 35 % y, en 2016, del 33,8 %.[3] Los pacientes con edades comprendidas entre los 15 y los 30 años son los que tienen mayor probabilidad de presentar una exacerbación.[3]

No hay una definición universal de exacerbación respiratoria, pero los síntomas más característicos son incremento de la tos o de la

producción de esputo, fiebre, pérdida de peso, disminución en la tolerancia al ejercicio y nuevos hallazgos clínicos, como taquipnea, nuevos rales en la auscultación, disminución de la función pulmonar, descenso en la saturación o nuevos hallazgos radiográficos.[4] Bilton y colaboradores[5] definen la exacerbación respiratoria como la necesidad de indicar un tratamiento antibiótico por un cambio reciente en los parámetros clínicos. Cuando las reagudizaciones son graves, requieren tratamiento antibiótico endovenoso. Varias publicaciones han tenido en cuenta la necesidad de tratamiento antibiótico endovenoso para definir una exacerbación.[6,7] En este trabajo, se han considerado para la definición de exacerbación los criterios de Fuchs.[8]

Las exacerbaciones respiratorias se asocian con una mayor declinación de la función pulmonar y una reducción en la calidad de vida y sobrevida.[9-11] Luego de una exacerbación respiratoria, tratada con antibióticos endovenosos, hasta un 25 % de los pacientes no recuperan su función pulmonar previa.[12]

Existen pocos estudios que determinen los factores de riesgo para presentar exacerbaciones respiratorias en FQ. En un estudio retrospectivo, Schechter y colaboradores[13] encontraron que los pacientes con bajo nivel socioeconómico eran más propensos a presentar reagudizaciones respiratorias. En un estudio prospectivo realizado en pacientes adultos infectados con bacterias multirresistentes, Block y colaboradores[14] determinaron que los pacientes más jóvenes, el sexo femenino, la función pulmonar basal más baja y una historia previa de múltiples exacerbaciones respiratorias eran circunstancias asociadas a presentar exacerbaciones. Conocer estos factores de riesgo nos permitiría identificarlos precozmente y realizar una intervención oportuna que evitara la reagudización.

El objetivo de este trabajo fue identificar los factores de riesgo asociados a la exacerbación respiratoria en los niños con FQ y describir el porcentaje de pacientes que no recuperan su función pulmonar basal luego de una exacerbación

POBLACIÓN Y MÉTODOS

Se diseñó un estudio observacional, analítico, de cohorte, retrospectivo. Fue aprobado por el Comité de Ética y Docencia del Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez.

Población

Criterios de inclusión

- Pacientes menores de 18 años de edad, con diagnóstico confirmado de FQ (2 test del sudor positivos o 2 mutaciones del gen del *CFTR* causantes de FQ), que realizaron el seguimiento en el Centro Respiratorio del Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez durante 2013 y que tuvieron, al menos, 4 controles en el año.

Criterios de exclusión

- Pacientes en lista de espera para un trasplante pulmonar.
- Pacientes que realizaron una internación programada.

Procedimientos

Se revisaron las historias clínicas de todos los pacientes que cumplían con los criterios de inclusión. Los datos extraídos fueron anonimizados. Se definió exacerbación respiratoria según los criterios de Fuchs[8] (internación con antibióticos parenterales cuando el paciente presentaba 4 o más de los siguientes 12 signos o síntomas: cambios en el esputo, hemoptisis, incremento de la tos, aumento de la disnea, malestar, fatiga o letargia, fiebre, anorexia o pérdida de peso, dolor sinusal, aumento de la descarga sinusal, cambios en la auscultación respiratoria, descenso de la función pulmonar en un 10 % o más, o cambios radiográficos). Se registraron las características demográficas, clínicas, bacteriológicas y funcionales de los pacientes con FQ que habían presentado, al menos, una vez, una exacerbación respiratoria durante 2013 que había requerido internación. Se los denominó grupo 1 (con exacerbación), y se compararon con aquellos pacientes con FQ que habían realizado controles en el mismo Centro, que no habían requerido internación por exacerbación en el mismo período, y se los denominó grupo 2 (sin exacerbación). Se documentaron 83 episodios de exacerbación en total. No se analizó, en ninguno de los grupos, la necesidad de antibióticos orales. Se registraron las siguientes variables clínicas: edad, género, puntaje Z de índice de masa corporal (IMC) basal en mayores de 2 años (obtenido con peso y talla de 3 a 6 meses antes de la exacerbación en un momento de estabilidad y, en el grupo 2, el mejor obtenido en el mismo período), diabetes relacionada con fibrosis quística (DRFQ), presencia de, al menos, una mutación p.F508del.

También se registró el porcentaje de pacientes con infección crónica por *Staphylococcus aureus* meticilino resistente (SAMR), *Pseudomonas aeruginosa* (PA) y complejo *Burkholderia cepacia* (CBC). Se consideró que el paciente presentaba infección crónica por estas bacterias cuando tenía más del 50 % de los cultivos del año positivos, con un mínimo de 4 cultivos realizados en ese año (criterios de Leeds).[15] La toma de la muestra de secreciones bronquiales en los menores de 4 años se obtuvo mediante el hisopado orofaríngeo y, en los mayores, por esputo espontáneo. Las muestras fueron sembradas en agar sangre, agar cistina-lactosa deficiente en electrólitos (agar CLDE), agar chocolate, agar cetrimida, agar manitol salado y medio *Burkholderia cepacia Selective Agar* (BCSA). Los microorganismos aislados fueron identificados por pruebas bioquímicas convencionales.

En los niños de 6 años o más, se realizó una espirometría, según los criterios de la *American Thoracic Society* (ATS). Se registró el porcentaje del predictivo del volumen espiratorio forzado en el primer segundo (VEF_1) basal según Knudson (que consideraba el mejor VEF_1 de 3 a 6 meses antes de la exacerbación respiratoria) y, en el grupo 2, el mejor VEF_1 obtenido ese mismo año. También se registró el VEF_1 al inicio y al final de la exacerbación. Para obtener el porcentaje de los pacientes que recuperaban su función pulmonar luego de la exacerbación, se consideró el VEF_1 el último día de la internación, y se comparó con el VEF_1 basal (de 3 a 6 meses antes de la exacerbación). Si el paciente lograba obtener el 90 % o más de su VEF_1 basal, se consideró que había recuperado su función pulmonar.

La duración del tratamiento antibiótico fue decidida sobre la base de la recuperación de los síntomas, y de la función pulmonar, por el médico especialista en FQ.

Se compararon todas las variables mencionadas en uno y otro grupo para hallar asociaciones entre las variables y la frecuencia de las exacerbaciones.

Análisis estadístico

Las variables categóricas se expresaron en frecuencia y porcentajes, y las variables numéricas, en medias, desvío estándar e intervalos de confianza (IC) si eran de distribución normal o mediana y rango intercuartilo en las distribuciones no normales.

Se aplicó el modelo de regresión de Poisson para medir la asociación entre las tasas de exacerbaciones anuales y las distintas covariables recolectadas. Se utilizó la técnica *backward*, con la eliminación de las variables que no alcanzaban un valor de *p* menor del 20 %. Para la permanencia en el modelo, se adoptó como criterio el nivel de significancia menor del 5 % o igual. Todos los análisis fueron realizados utilizando el programa STATA 11.0©.

Para el tamaño muestral, con la n de 117 pacientes, se estimó un *odds ratio* (*OR*) de 0,39 y un IC del 95 % entre 0,20 y 0,55, una frecuencia del evento en el grupo expuesto de 0,59, un error

Tabla 1. *Población de pacientes con diagnóstico de fibrosis quística menores de 18 años en seguimiento en el Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez, en 2013*

	Grupo 1: con exacerbación (n = 50)	**Grupo 2: sin exacerbación (n = 67)**	***OR* (IC 95 %)**	***p***
Edad en años Media (DE)	10,03 (6,37)	7,73 (4,43)	1,07 (1,01; 1,14)	0,030
Género femenino (%)	27 (54)	26 (38)	1,85 (0,88; 3,88)	0,104
Puntaje Z de IMC basal Media (DE)	-0,65 (1,07)	-049 (0,97)	1,81 (1,17; 2,8)	0,007
p.F508del (%)	45 (93)	48 (71)	5,93 (1,64; 21,43)	0,007
VEF basal Porcentaje predicho (DE)	68,9 (20,28)	102,0 (15)	0,88 (0,84; 0,93)	0,000
DRFQ (%)	10 (20)	0 (0)	ND	0,000
CBC (%)	5 (10)	0 (0)	ND	0,008
PA (%)	20 (40)	8 (11)	4,91 (1,93; 12,46)	0,001
SAMR (%)	20 (40)	9 (13)	4,29 (1,74; 10,58)	0,002

DE: desvío estándar; IMC: índice de masa corporal; VEF_1: volumen espiratorio forzado en el primer segundo; DRFQ: diabetes relacionada con fibrosis quística; CBC: complejo *Burkholderia cepacia*; PA: *Pseudomonas aeruginosa*; SAMR: *Staphylococcus aureus* meticilino resistente; ND: no disponible; *OR*: *odds ratio*; IC: intervalo de confianza.

alfa de 0,05 y un poder (1- error beta) del 90 %, según la magnitud de asociación encontrada entre distintos factores de riesgo y la exacerbación reportada en el estudio de Block.[14]

RESULTADOS

De un total de 125 pacientes en seguimiento, se incluyeron 117, con edades comprendidas entre 2 meses y 18 años: 50 en el grupo con exacerbación y 67 en el grupo sin exacerbación. Dos pacientes fueron excluidos por estar en la lista de trasplante bipulmonar, 4 pacientes por no tener, al menos, 4 cultivos de secreciones en el año y 2 pacientes por ser mayores de 18 años. La descripción de los grupos se presenta en la *Tabla 1*.

De los 67 pacientes sin exacerbación, 50 (el 74,6 %) presentaban, en sus secreciones bronquiales, flora habitual o *Staphylococcus aureus* meticilino sensible (SAMS); ninguno presentaba colonización crónica por CBC, y solo 2 presentaban coinfección por SAMR y PA. En el grupo de los 50 pacientes con exacerbación, solo 5 (el 10 %) presentaban flora habitual o SAMS, y 9 (el 18 %) estaban coinfectados por SAMR y PA.

Con respecto a la función pulmonar, de los 117 pacientes, se pudo obtener la espirometría basal en los niños de 6 años de edad o más, en 38 pacientes del grupo sin exacerbación y en 33 pacientes del grupo con exacerbación. El VEF_1 basal (porcentaje predicho) promedio fue del 102 % ± 15 en el grupo sin exacerbación y del 68,9 % ± 20,28 en el grupo con exacerbación (*OR* 0,88; IC 95 %: 0,84-0,93; p < 0,0001) (*Figura 1*).

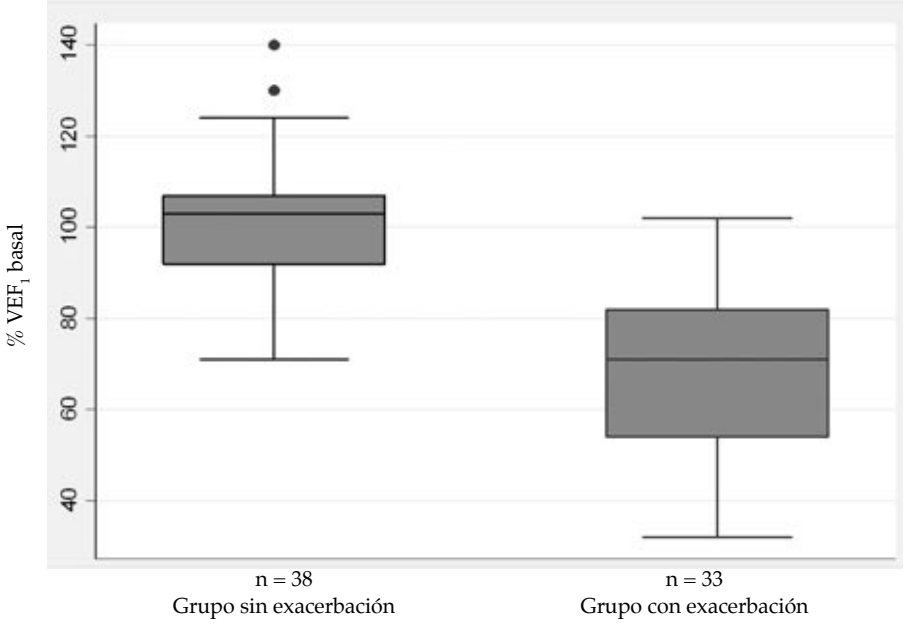
Ninguno de los 38 pacientes sin exacerbación tenía VEF_1 basal menor del 60 %, mientras que 10 de los 33 pacientes con exacerbaciones (el 30 %) presentaban VEF_1 basal menor del 60 % del predictivo (p < 0,001).

Al comparar ambos grupos en el análisis univariado, se observaron diferencias significativas en edad, el puntaje Z de IMC, la presencia de DRFQ, tener, al menos, una mutación p.F508, el porcentaje del VEF_1 basal y estar colonizado crónicamente con cualquiera de las 3 bacterias (*Tabla 2*). Sin embargo, al realizar el análisis multivariado, las variables que resultaron ser predictores de exacerbaciones fueron el menor puntaje Z de IMC, tener, al menos, una mutación F508del y estar colonizado crónicamente con CBC, PA o SAMR (*Tabla 3*).

Grupo con exacerbaciones respiratorias

Se registraron 83 exacerbaciones. La mediana de tiempo de internación fue de 14 días (rango

FIGURA 1. *Volumen espiratorio forzado en el primer segundo basal en porcentaje del predicho en pacientes con y sin exacerbación*



VEF_1: volumen espiratorio forzado en el primer segundo.

de 13 a 36). En 16 episodios de exacerbaciones (el 18,8 %), los pacientes requirieron el uso de ventilación no invasiva. Ningún paciente falleció durante una exacerbación respiratoria.

De un total de 50 episodios de exacerbaciones con valores espirométricos disponibles, en 46 episodios, los pacientes mejoraron su VEF_1 con respecto al inicio de la exacerbación luego del tratamiento antibiótico (el 92 %). Además, de 33 pacientes con exacerbación en los cuales se disponía de valores espirométricos basales, 8 (el 24 %) no recuperaron su función pulmonar basal previa (*Figura 2*).

DISCUSIÓN

Las exacerbaciones respiratorias en FQ determinan un claro impacto en la calidad de vida de los pacientes y es reconocido el deterioro de la función pulmonar que estas provocan y su contribución a la morbimortalidad en la enfermedad. Liou y colaboradores,[16] en 2001, demostraron cómo las exacerbaciones respiratorias disminuían un 12 % la sobrevida de los pacientes.

Schechter y colaboradores[13] encontraron que el bajo nivel socioeconómico era un factor de riesgo asociado a presentar exacerbación respiratoria

Tabla 2. *Análisis univariado*

	RR (IC 95 %)	***p***
Edad	1,04 (1,01; 1,08)	0,024
Género femenino	1,36 (0,88; 2,09)	0,160
Mutación p.F508del	6,07 (1,91; 19,24)	0,002
DRFQ	2,96 (1,74; 4,99)	0,000
Menor puntaje Z de IMC	1,69 (1,35; 2,13)	0,000
VEF basal	0,96 (0,95; 0,97)	0,000
CBC[1]	2,38 (1,15; 4,95)	0,019
PA	1,79 (1,14; 2,81)	0,010
SAMR	2,44 (1,58; 3,76)	0,000

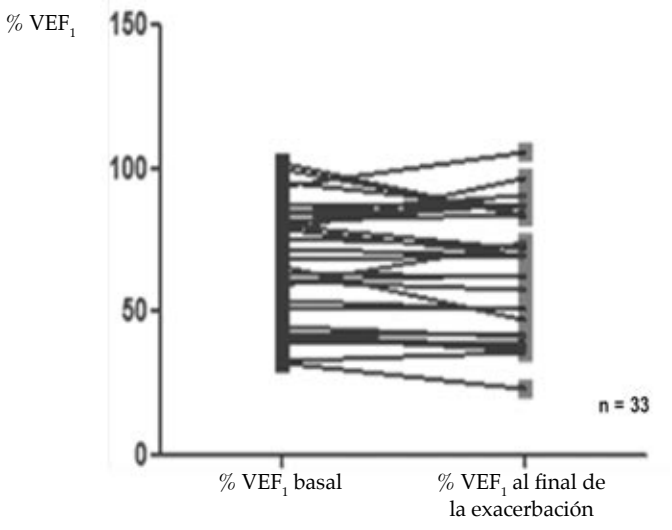
DRFQ: diabetes relacionada con fibrosis quística;
IMC: índice de masa corporal; VEF_1: volumen espiratorio forzado en el primer segundo; CBC: complejo *Burkholderia cepacia*; PA: *Pseudomonas aeruginosa*; SAMR: *Staphylococcus aureus* meticilino resistente; RR: riesgo relativo;
IC: intervalo de confianza.

Tabla 3. *Modelo predictivo por regresión logística de Poisson que utiliza exacerbaciones respiratorias como variable dependiente*

	RR (IC 95 %)	***p***
Menor puntaje Z de IMC	1,45 (1,13; 1,88)	0,002
Mutación p.F508del	3,23 (1,01; 10,58)	0,050
CBC	3,69 (1,61; 8,48)	0,002
PA	1,89 (1,11; 3,20)	0,017
SAMR	2,32 (1,35; 3,99)	0,002

IMC: índice de masa corporal;
CBC: complejo *Burkholderia cepacia*; PA: *Pseudomonas aeruginosa*;
SAMR: *Staphylococcus aureus* meticilino resistente;
RR: riesgo relativo; IC: intervalo de confianza.

Figura 2. *Volumen espiratorio forzado en el primer segundo basal (de 3 a 6 meses antes de la exacerbación) y al final de la exacerbación en porcentaje del predicho en pacientes con exacerbación*



VEF_1: volumen espiratorio forzado en el primer segundo.

en pacientes con FQ. En nuestro estudio, no se evaluó como factor de riesgo, pues la mayoría de nuestros pacientes presentaban un bajo nivel socioeconómico.

Block y cols.,[14] encontraron que el género femenino, los pacientes más jóvenes, tener una función pulmonar basal más baja y la historia de múltiples exacerbaciones respiratorias previas eran factores de riesgo para presentar exacerbaciones respiratorias. Este trabajo fue realizado en adultos y en pocos adolescentes, y todos los pacientes estaban crónicamente infectados con bacterias multirresistentes. En nuestro estudio, se encontró que la infección crónica por SAMR y/o PA y/o CBC eran factores de riesgo para presentar exacerbación respiratoria. La infección crónica por SAMR ha sido objeto de numerosos estudios. En algunos de ellos, se ha demostrado que deterioraba la función pulmonar y requería mayor número de cursos de antibióticos endovenosos.[17] En nuestro trabajo, se encontró que aumentaba la posibilidad de tener exacerbaciones respiratorias. En 2008, Jarad y colaboradores[18] demostraron que la infección por PA, la función pulmonar baja y la DRFQ eran factores de riesgo para exacerbaciones respiratorias en la población adulta. La infección crónica por PA[19,20] y por el CBC[21] estaba asociada a un deterioro progresivo de la función pulmonar, y aquí se encontró que presentar infección crónica por cualquiera de estas bacterias era un importante factor de riesgo para que los niños con FQ presentaran una exacerbación.

Es conocida la asociación del estado nutricional y la función pulmonar en FQ.[22] Los pacientes que tienen mejor estado nutricional presentan mejores valores de función pulmonar y una mayor sobrevida. En nuestro estudio, el estado nutricional deficiente fue un factor de riesgo para presentar exacerbación respiratoria.

La mutación p.F508del es la más frecuente en la población mundial. En Argentina, se encuentra, al menos, en uno de los alelos de pacientes con FQ, en el 59 % de los casos.[23] Es una mutación grave, y, en nuestro estudio, se ha demostrado que es un factor de riesgo para presentar exacerbación respiratoria.

Al igual que en el estudio de Sanders,[12] la cuarta parte de los pacientes de nuestro estudio no recuperó su función pulmonar previa. En 2017, Sanders[24] demostró que la falta de recuperación de la función pulmonar estaba asociada a un tiempo más corto hasta la próxima exacerbación, una pobre recuperación en la siguiente y mayor posibilidad de futuras exacerbaciones. Este mismo autor demostró también que el aumento del número de exacerbaciones estaba relacionado con un incremento en la tasa de declinación de la función pulmonar.[9]

Se considera que nuestro estudio presenta dos limitaciones. Una de ellas es tomar el VEF_1 al final de la internación para comprobar si los pacientes recuperan su función pulmonar basal. El estudio de Sanders[12] sugiere que el mejor momento para evaluar la recuperación de la función pulmonar es en los meses subsiguientes a la exacerbación. La segunda limitación es que es retrospectivo y de 12 meses de duración. En un futuro, sería recomendable planear un estudio prospectivo, multicéntrico y de mayor duración. Lo destacable es que es realizado en población pediátrica, y no existen, hasta el momento, estudios de factores de riesgo para exacerbación respiratoria en este grupo etario.

La exacerbación respiratoria es un evento crítico en la determinación del curso de la enfermedad pulmonar de la FQ. Conocer los factores de riesgo asociados a presentar una exacerbación respiratoria podría colaborar a monitorear más estrictamente a los pacientes que presentaran dichos factores y, de esta manera, prevenir el evento.

CONCLUSIONES

La mutación p.F508del, el pobre estado nutricional y la colonización crónica por SAMR, PA y el CBC son factores de riesgo predictivos de exacerbación respiratoria en pacientes pediátricos con FQ. Luego de una exacerbación respiratoria, la cuarta parte de los pacientes no recuperan su función pulmonar previa. ■

REFERENCIAS

1. Bhatt J. Pulmonary exacerbation in Cystic Fibrosis. *Eur Respir Rev*. 2013; 22(129):205-16.
2. Flume PA, Mogayzel PJ Jr, Robinson KA, Goss CH, et al. Cystic fibrosis pulmonary guidelines: treatment of pulmonary exacerbations. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009; 180(9):802-8.
3. Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry. 2016 Patient Registry Annual Data Report. Bethesda, Maryland: Cystic Fibrosis Foundation; 2016. [Consulta: 13 de marzo de 2019]. Disponible en: https://www.cff.org/Research/Researcher-Resources/Patient-Registry/2016-Patient-Registry-Annual-Data-Report/.
4. Rosenfeld M, Emerson J, Williams-Warren J, Pepe M, et al. Defining a pulmonary exacerbation in cystic fibrosis. *J Pediatr*. 2001; 139(3):359-65.
5. Bilton D, Canny G, Conway S, Dumcius S, et al. Pulmonary exacerbation: Towards a definition for use in clinical trials. Report from the EuroCareCF Working Group on outcome parameters in clinical trials. *J Cyst Fibros*. 2011; 10(Suppl

2):S79-81.
6. Ramsey BW, Pepe MS, Quan JM, Otto KL, et al. Intermittent administration of inhaled tobramycin in patients with cystic fibrosis. Cystic Fibrosis Inhaled Tobramycin Study Group. *N Engl J Med*. 1999; 340(1):23-30.
7. Saiman L, Marshall BC, Mayer-Hamblett N, Burns JL, et al. Azithromycin in patients with cystic fibrosis chronically infected with Pseudomonas aeruginosa: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2003; 290(13):1749-56.
8. Fuchs HJ, Borowitz DS, Christiansen DH, Morris EM, et al. Effect of aerosolized recombinant human DNase on exacerbations of respiratory symptoms and on pulmonary function in patients with cystic fibrosis. The Pulmozyme Study Group. *N Engl J Med.* 1994; 331(10):637-42.
9. Sanders DB, Bittner RC, Rosenfeld M, Redding GJ, et al. Pulmonary exacerbations are associated with subsequent FEV1 decline in both adults and children with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol*. 2011; 46(4):393-400.
10. Britto M, Kotagal U, Hornung R, Atherton HD, et al. Impact of recent pulmonary exacerbations on quality of life in patients with cystic fibrosis. *Chest.* 2002; 121(1):64-72.
11. De Boer K, Vandemheen KL, Tullis E, Doucette S, et al. Exacerbation frequency and clinical outcomes in adult patients with cystic fibrosis. *Thorax*. 2011; 66(8):680-5.
12. Sanders D, Bittner R, Rosenfeld M, Hoffman L, et al. Failure to recover to baseline pulmonary function after cystic fibrosis pulmonary exacerbation. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010; 182(5):627-32.
13. Schechter MS, Shelton BJ, Margolis PA, Fitzsimmons SC. The association of socioeconomic status with outcomes in cystic fibrosis patients in the United States. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001; 163(6):1331-7.
14. Block J, Vandemheen K, Tullis E, Fergusson D, et al, Predictors of pulmonary exacerbations in patients with cystic fibrosis infected with multi-resistant bacteria. *Thorax*. 2006; 61(11):969-74.
15. Lee TW, Brownlee KG, Conway SP, Denton M, et al. Evaluation of a new definition for chronic Pseudomonas aeruginosa infection in cystic fibrosis patients. *J Cyst Fibros*. 2003; 2(1):29-34.
16. Liou TG, Adler FR, Fitsimmons SC, Cahill BC, et al. Predictive 5-year survivorship model of cystic fibrosis. *Am J Epidemiol.* 2001; 153(4):345-52.
17. Sawicki MD, Rasouliyan L, Pasta DJ, Regelmann WE, et al. The impact of incident methicillin resistant *staphylococcus aureus* detection on pulmonary function in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol*. 2008; 43(11):1117-23.
18. Jarad NA, Giles K. Risk factors for increased need for intravenous antibiotics for pulmonary exacerbations in adult patients with cystic fibrosis. *Chron Respir Dis.* 2008; 5(1):29-33.
19. Kosorok M, Zeng L, West S, Rock M, et al. Acceleration of lung disease in children with cystic fibrosis after Pseudomonas aeruginosa acquisition. *Pediatr Pulmonol*. 2001; 32(4):277-87.
20. Demko C, Byard P, Davis P. Gender differences in cystic fibrosis: Pseudomonas aeruginosa infection. *J Clin Epidemiol.* 1995; 48(8):1041-9.
21. Waters V. New treatments for emerging cystic fibrosis pathogens other than Pseudomonas. *Curr Pharm Des*. 2012: 18(5):696-725.
22. Konstan MW, Butler SM, Wohl ME, Stoddard M, et al. Growth and nutritional indexes in early life predict pulmonary function in cystic fibrosis. *J Pediatr*. 2003; 142(6):624-30.
23. Visich A, Zielenski J, Castaños C, Diez G, et al. Complete screening of the CFTR gene in Argentine cystic fibrosis patients. *Clin Genet.* 2002; 61(3):207-13.
24. Sanders DB, Qianqian Z, Li Z, Farrell PM. Poor recovery for cystic fibrosis pulmonary exacerbations is associated with poor long-term outcomes. *Pediatr Pulmonol*. 2017; 52(10):1268-75.

Risk factors associated with pulmonary exacerbations in pediatric patients with cystic fibrosis

Silvina Lubovich, M.D.[a], Silvina Zaragoza, M.D.[a], Viviana Rodríguez, M.D.[a], Jefferson Buendía, M.D.[b], Bethy Camargo Vargas, M.D.[a], Jessica Alchundia Moreira, M.D.[a], Laura Galanternik, Bacteriologist[c], Patricia Ratto, Kinesiologist[d] and Alejandro Teper, M.D.[a]

ABSTRACT

Introduction. Cystic fibrosis patients develop pulmonary exacerbations (PEs) that require intravenous treatment. The objective of this study was to determine the risk factors associated with PEs and establish the percentage of patients who failed to recover their lung function.

Population and methods. Observational, retrospective, cohort study. The medical records of cystic fibrosis patients seen at Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez in 2013 were reviewed. Patients were divided into group 1, with PE (Fuchs criteria), and group 2, without PE. Age, sex, p.F508del mutation, percentage of baseline forced expiratory volume in the first second, baseline body mass index Z-score, chronic *Pseudomonas aeruginosa*, methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and *Burkholderia cepacia* complex colonization (Leeds criteria), percentage of cystic fibrosis-related diabetes, and recovery of baseline forced expiratory volume in the first second were recorded.

Results. A total of 117 patients were included. Group 1: 50, group 2: 67 patients. PEs were associated with a lower body mass index Z-score (RR: 1.45; $p = 0.002$), p.F508del mutation (RR: 3.23; $p = 0.05$), and chronic *Burkholderia cepacia* complex (RR: 3.69; $p = 0.002$), *Pseudomonas aeruginosa* (RR: 1.89; $p = 0.01$) and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* colonization (RR: 2.32; $p = 0.002$). Twenty-four percent of patients failed to recover their lung function.

Conclusions. The presence of the p.F508del mutation, a poor nutritional status, and chronic colonization were the risk factors for exacerbation. A fourth of patients failed to recover their lung function.

Key words: *pulmonary exacerbations, cystic fibrosis.*

http://dx.doi.org/10.5546/aap.2019.eng.e466

To cite: Lubovich S, Zaragoza S, Rodríguez V, Buendía J, et al. Risk factors associated with pulmonary exacerbations in pediatric patients with cystic fibrosis. *Arch Argent Pediatr* 2019;117(5):e466-e472.

a. Respiratory Center, Unit 3, Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez, Autonomous City of Buenos Aires.
b. Division of Pediatric Pulmonology, Hospital Italiano de Buenos Aires, City of Buenos Aires.
c. Department of Microbiology.
d. Department of Kinesiology. Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez, City of Buenos Aires.

E-mail address:
Silvina Lubovich, M.D.: slubovich@gmail.com

Funding:
None.

Conflict of interest:
None.

Received: 9-8-2018
Accepted: 2-25-2019

INTRODUCTION

Cystic fibrosis (CF) is an inherited, autosomal, recessive genetic disorder characterized by an altered exocrine secretion. CF is a chronic, progressive disease with multisystem involvement, caused by mutations in a protein called the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR).

The natural history of CF includes a progressive deterioration of lung function, with episodes of respiratory symptom worsening called "pulmonary exacerbations".[1,2]

In spite of the remarkable improvement in lung function and nutritional status in recent years, no substantial changes have been observed in the frequency of pulmonary exacerbations.[3] According to the United States Cystic Fibrosis Patient Registry, in 2013, the percentage of exacerbations requiring intravenous antibiotics for the entire CF population was 35 % while, in 2016, it was 33.8 %.

Patients aged 15-30 years have the greater probability of having an exacerbation.[3] There is no universal definition of pulmonary exacerbation, but the most typical symptoms include increased cough or sputum production, fever, weight loss, reduced exercise tolerance, and new clinical findings, such as tachypnea, new rales on auscultation, reduced lung function, decreased saturation or new radiographic findings.[4] Bilton et al.,[5] have defined pulmonary exacerbation as the need to indicate an antibiotic therapy due to a recent change in clinical parameters. If an exacerbation is severe, it requires intravenous antibiotic therapy.

Several publications have considered the need for intravenous antibiotic therapy in order to define an exacerbation.[6,7] In this study, we based the definition of exacerbation on Fuchs criteria.[8]

Pulmonary exacerbations are associated with a greater deterioration in lung function and a reduced quality of life and survival.[9-11] After a pulmonary exacerbation treated with intravenous antibiotics, up to 25 % of patients fail to recover their lung function.[12]

Few studies have determined the risk factors for pulmonary exacerbations in CF. In a retrospective study, Schechter et al.,[13] observed that patients with a low socioeconomic level were more prone to developing pulmonary exacerbations. In a prospective study done in adult patients with multidrug-resistant bacterial infections, Block et al.,[14] determined that younger age, female sex, reduced baseline lung function, and a history of multiple pulmonary exacerbations were associated with having exacerbations. Knowing these risk factors would allow us to identify them in an early manner and provide a timely intervention that would prevent an exacerbation.

The objective of this study was to identify the risk factors associated with pulmonary exacerbations in children with CF and describe the percentage of patients who fail to recover their baseline lung function after an exacerbation.

POPULATION AND METHODS

This was an observational, analytical study conducted in a retrospective cohort. It was approved by the Ethics and Teaching Committee of Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez.

Population

Inclusion criteria

- Patients younger than 18 years, diagnosed with CF (2 positive sweat tests or 2 mutations in the *CFTR* gene causing CF), who received follow-up by the Respiratory Center of Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez in 2013 and who attended at least 4 control visits during the year.

Exclusion criteria

- Patients in the waiting list for a lung transplant.
- Patients who had a scheduled hospitalization.

Procedures

The medical records of all patients who met the inclusion criteria were reviewed, and collected data were anonymized. Pulmonary exacerbation was defined based on Fuchs criteria[8] (hospitalization with parenteral antibiotics with the patient having 4 or more of the following 13 signs or symptoms: changes in sputum, hemoptysis, increased cough, increased dyspnea, malaise, fatigue/lethargy, fever, anorexia/weight loss, sinus pain, increased sinus discharge, change in the exam of the chest, decreased lung function ≥10 % or radiographic changes). The demographic, clinical, bacteriological, and functional characteristics of patients with CF who had at least a pulmonary exacerbation in 2013 and required hospitalization were recorded. These patients were included in group 1 (with exacerbation) and compared to CF patients who had attended control visits at the same center but had not required hospitalization due to an exacerbation in the same period, who were included in group 2 (without exacerbation). A total of 83 exacerbation episodes were documented. The need for oral antibiotics was not analyzed in any of the groups. The following clinical outcome measures were recorded: age, sex, baseline body mass index (BMI) Z-score in children older than 2 years (based on height and weight 3-6 months before the exacerbation during a stable condition and, in group 2, the best score in the same period), cystic fibrosis-related diabetes (CFRD), presence of at least 1 p.F508del mutation. The percentage of patients with chronic methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA), *Pseudomonas aeruginosa* (PA) and *Burkholderia cepacia* complex (BCC) infection was also recorded. Patients were considered to have a chronic infection if they had more than 50 % of positive cultures out of at least 4 cultures done in that year period (Leeds criteria).[15] Bronchial secretions were obtained from an oropharyngeal swab in patients younger than 4 years, and from spontaneous sputum expectoration in older ones. Samples were seeded in blood agar, cystine lactose electrolyte deficient (CLED) agar, chocolate agar, cetrimide agar, mannitol salt agar, and *Burkholderia cepacia* Selective Agar (BCSA). Isolated microorganisms were identified using conventional biochemical tests.

Children 6 years and older had a spirometry done as per the American Thoracic Society (ATS) criteria. The percentage of predicted baseline forced expiratory volume in the first second

(FEV_1) was recorded as per Knudson (who considered the best FEV_1 value 3-6 months before the pulmonary exacerbation); in group 2, the best FEV_1 value in the same year period was used. FEV_1 was also recorded at the beginning and end of the exacerbation. To obtain the percentage of patients who recovered their lung function after the exacerbation, the FEV_1 on the last day of hospitalization was obtained and compared to the baseline FEV_1 (3-6 months before the exacerbation). If the patient achieved 90 % or more of his/her baseline FEV_1, lung function was considered recovered.

Antibiotic therapy duration was determined by a specialist in CF based on symptoms and lung function recovery.

All outcome measures were compared in both groups to establish associations between outcome measures and the frequency of exacerbations.

Statistical analysis

Categorical outcome measures were described as frequency and percentage, while numerical outcome measures were expressed as mean, standard deviation, and confidence intervals (CIs) if they had a normal distribution or as median and interquartile range if they had an abnormal distribution.

The Poisson regression model was used to measure the association between annual exacerbation rates and the different studied outcome measures. The backward technique was used, eliminating those outcome measures that did not reach a *p* value below 20 %. The criterion for continuation in the model was a significance level of less than or equal to 5 %. All analyses were done using the STATA 11.0© software.

For the sample size of 117 patients (n), a 0.39 odds ratio (OR) and a 0.20-0.55 95 % CI were estimated, with a 0.59 event frequency in the exposed group, a 0.05 type I error, and a 90 % power (1- type II error), according to the magnitude of the association observed among the different risk factors and the exacerbation reported in Block's study.[14]

RESULTS

Out of 125 patients under follow-up, 117 were included; their age ranged between 2 months and 18 years: 50 were included in the group with exacerbation and 67, in the group without exacerbation. Two patients were excluded because they were in the waiting list for bipulmonary transplant; 4, because they did not have at least 4 secretion cultures in that year; and 2, because they were older than 18 years. The groups are described in *Table 1*.

Out of 67 patients without exacerbation, 50 (74.6 %) showed the usual flora or methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus* (MSSA) in their bronchial secretions; none had chronic BCC colonization, and only 2 had MRSA and PA co-infection. In the group of 50 patients with exacerbation, only 5 (10 %) had the usual flora or MSSA, and 9 (18 %) had MRSA and PA co-infection.

In relation to lung function, out of 117 patients, a baseline spirometry was obtained in children

TABLE 1. *Population of patients younger than 18 years and diagnosed with cystic fibrosis seen at Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez in 2013*

	Group 1: with exacerbation (n = 50)	**Group 2: without exacerbation (n = 67)**	**OR (95 % CI)**	***p***
Age in years				
Mean (SD)	10.03 (6.37)	7.73 (4.43)	1.07 (1.01, 1.14)	0.030
Female sex (%)	27 (54)	26 (38)	1.85 (0.88, 3.88)	0.104
Baseline BMI Z-score				
Mean (SD)	-0.65 (1.07)	-049 (0.97)	1.81 (1.17, 2.8)	0.007
p.F508del (%)	45 (93)	48 (71)	5.93 (1.64, 21.43)	0.007
Baseline FEV_1				
Predicted percentage (SD)	68.9 (20.28)	102.0 (15)	0.88 (0.84, 0.93)	0.000
CFRD (%)	10 (20)	0 (0)	NA	0.000
BCC (%)	5 (10)	0 (0)	NA	0.008
PA (%)	20 (40)	8 (11)	4.91 (1.93, 12.46)	0.001
MRSA (%)	20 (40)	9 (13)	4.29 (1.74, 10.58)	0.002

SD: standard deviation; BMI: body mass index; FEV_1: forced expiratory volume in the first second; CFRD: cystic fibrosis-related diabetes; BCC: Burkholderia cepacia complex; PA: *Pseudomonas aeruginosa*; MRSA: methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*; NA: not available; OR: odds ratio; CI: confidence interval.

aged 6 years and older, i.e., 38 patients from the group without exacerbation and 33 from that with exacerbation. The average baseline FEV_1 (predicted percentage) was 102 % ± 15 in the group without exacerbation and 68.9 % ± 20.28, in that with exacerbation (OR: 0.88; 95 % CI: 0.84-0.93; $p < 0.0001$) (*Figure 1*).

None of the 38 patients without exacerbations had a baseline FEV_1 below 60 %, while 10 out of the 33 patients with exacerbations (30 %) had a baseline FEV_1 below 60 % of the predictive percentage ($p < 0.001$).

When comparing both groups in the univariate analysis, significant differences were observed in terms of age, BMI Z-score, presence of CFRD, having at least 1 p.F508 mutation, the percentage of baseline FEV_1, and having a chronic colonization by any of the 3 bacteria (*Table 2*). However, the multivariate analysis showed that the outcome measures that predicted exacerbations were a lower BMI Z-score, having at least 1 p.F508del mutation, and chronic BCC, PA or MRSA colonization (*Table 3*).

Group with pulmonary exacerbations

A total of 83 exacerbation episodes were recorded. The median length of hospitalization was 14 days (range: 13-36). In 16 exacerbation episodes (18.8 %), patients required non-invasive ventilation. No patient died during a pulmonary exacerbation.

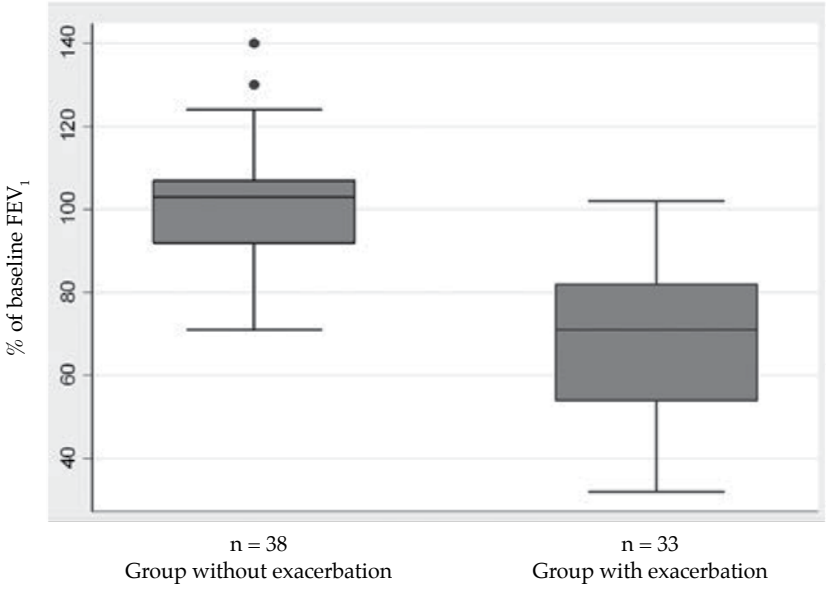
Out of a total of 50 exacerbation episodes with available spirometry values, in 46, patients had an improved FEV_1 from baseline after antibiotic therapy (92 %). In addition, out of 33 patients with exacerbations with available baseline spirometry values, 8 (24 %) failed to recover their lung function (*Figure 2*).

TABLE 2. *Univariate analysis*

	RR (95 % CI)	p
Age	1.04 (1.01, 1.08)	0.024
Female sex	1.36 (0.88, 2.09)	0.160
p.F508del mutation	6.07 (1.91, 19.24)	0.002
CFRD	2.96 (1.74, 4.99)	0.000
Lower BMI Z-score	1.69 (1.35, 2.13)	0.000
Baseline FEV1	0.96 (0.95, 0.97)	0.000
BCC	2.38 (1.15, 4.95)	0.019
PA	1.79 (1.14, 2.81)	0.010
MRSA	2.44 (1.58, 3.76)	0.000

CFRD: cystic fibrosis-related diabetes; BMI: body mass index; FEV_1: forced expiratory volume in the first second; BCC: *Burkholderia cepacia* complex; PA: *Pseudomonas aeruginosa*; MRSA: methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*; RR: relative risk; CI: confidence interval.

FIGURE 1. *Baseline forced expiratory volume in the first second as a percentage of that predicted in patients with and without exacerbation*



FEV_1: forced expiratory volume in the first second.

DISCUSSION

Pulmonary exacerbations in CF have a clear impact on the quality of life of patients, and it is known that these results in an impaired lung function and contribute to disease-related morbidity and mortality. Liou et al.,[16] demonstrated, in 2001, that pulmonary exacerbations reduced patient survival by 12 %.

Schechter et al.,[13] found that a low socioeconomic level was a risk factor associated with having a pulmonary exacerbation in CF patients. In our study, this was not assessed as a risk factor because most of our patients had a low socioeconomic level.

Block et al.,[14] observed that female sex, younger age, a poorer baseline lung function, and a history of multiple previous pulmonary exacerbations were risk factors for pulmonary exacerbations. This study was done in adults and a few adolescents, and all patients had chronic, multidrug-resistant bacterial infections. In our study, chronic MRSA and/or PA and/or BCC infection was a risk factor for pulmonary exacerbation. Chronic MRSA infection has been the subject of several studies. Some demonstrated that it impaired lung function and required more intravenous antibiotic courses.[17] In our study, it was observed that it increased the possibility for pulmonary exacerbations. In 2008, Jarad et al.,[18] showed that PA infection, a poor lung function, and CFRD were risk factors for pulmonary exacerbations in the adult population. Chronic PA[19,20] and BCC[21] infection was associated with a progressive deterioration of lung function; in this study, a chronic infection with any of these bacteria was a major risk factor for an exacerbation in children with CF.

The association between nutritional status and lung function in CF is well-known.[22] Patients with a better nutritional status have better lung function values and a longer survival. In our study, a poor nutritional status was a risk factor for pulmonary exacerbation.

p.F508del is the most common mutation in the worldwide population. In Argentina, in 59 % of cases, it is in at least one of the alleles of CF patients.[23] It is a serious mutation and, in our study, it was shown to be a risk factor for pulmonary exacerbation.

Like in the study by Sanders,[12] a fourth of patients in our study failed to recover their lung function. In 2017, Sanders[24] demonstrated that failure to recover lung function was associated with a shorter time until the next exacerbation, a poor recovery from the next exacerbation, and a greater possibility of future exacerbations. The same author also demonstrated that a higher number of exacerbations was related to an increased rate of lung function deterioration.[9]

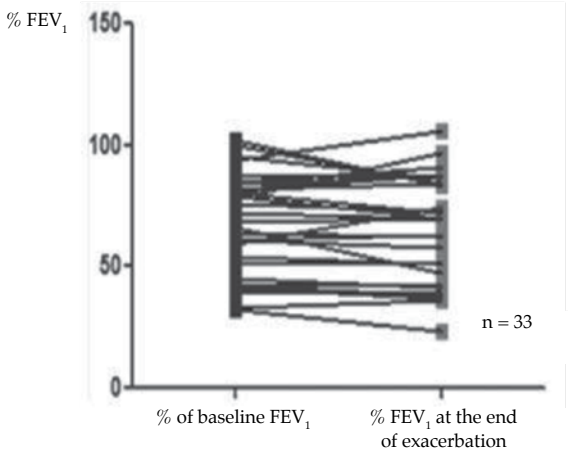
Our study has two limitations. One is that FEV_1 was measured at the end of hospitalization to check if patients had recovered their baseline lung function. The study by Sanders[12] suggests that the best moment to assess the recovery of lung function is in the months after an exacerbation. The second limitation is its retrospective nature and 12-month duration period. In the future, it would be advisable to plan a prospective, multicenter study with a longer study period. It is worth noting that this study was done in the pediatric population and,

TABLE 3. *Poisson predictive logistic regression model using pulmonary exacerbations as a dependent outcome measure*

	RR (95 % CI)	*p*
Lower BMI Z-score	1.45 (1.13, 1.88)	0.002
p.F508del mutation	3.23 (1.01, 10.58)	0.050
BCC	3.69 (1.61, 8.48)	0.002
PA	1.89 (1.11, 3.20)	0.017
MRSA	2.32 (1.35, 3.99)	0.002

BMI: body mass index; BCC: *Burkholderia cepacia* complex; PA: *Pseudomonas aeruginosa*; MRSA: methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*; RR: relative risk; CI: confidence interval.

FIGURE 2. *Baseline forced expiratory volume in the first second (3-6 months before exacerbation) and at the end of exacerbation as a percentage of that predicted in patients with exacerbation*



FEV_1: forced expiratory volume in the first second.

to date, there are no studies on the risk factors for pulmonary exacerbation in this age group.

A pulmonary exacerbation is a critical event in the determination of pulmonary disease course in CF. Knowing the risk factors associated with pulmonary exacerbations may help to more strictly monitor patients with said factors and thus prevent them.

CONCLUSIONS

The presence of the p.F508del mutation, a poor nutritional status, and chronic MRSA, PA and BCC colonization are predictive risk factors for pulmonary exacerbation in pediatric patients with CF. After a pulmonary exacerbation, a fourth of patients failed to recover their lung function.■

REFERENCES

1. Bhatt J. Pulmonary exacerbation in Cystic Fibrosis. *Eur Respir Rev*. 2013; 22(129):205-16.
2. Flume PA, Mogayzel PJ Jr, Robinson KA, Goss CH, et al. Cystic fibrosis pulmonary guidelines: treatment of pulmonary exacerbations. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009; 180(9):802-8.
3. Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry. 2016 Patient Registry Annual Data Report. Bethesda, Maryland: Cystic Fibrosis Foundation; 2016. [Accessed on: March 13th, 2019]. Available at: https://www.cff.org/Research/Researcher-Resources/Patient-Registry/2016-Patient-Registry-Annual-Data-Report/.
4. Rosenfeld M, Emerson J, Williams-Warren J, Pepe M, et al. Defining a pulmonary exacerbation in cystic fibrosis. *J Pediatr*. 2001; 139(3):359-65.
5. Bilton D, Canny G, Conway S, Dumcius S, et al. Pulmonary exacerbation: Towards a definition for use in clinical trials. Report from the Euro Care CF Working Group on outcome parameters in clinical trials. *J Cyst Fibros*. 2011; 10(Suppl 2):S79-81.
6. Ramsey BW, Pepe MS, Quan JM, Otto KL, et al. Intermittent administration of inhaled tobramycin in patients with cystic fibrosis. Cystic Fibrosis Inhaled Tobramycin Study Group. *N Engl J Med*. 1999; 340(1):23-30.
7. Saiman L, Marshall BC, Mayer-Hamblett N, Burns JL, et al. Azithromycin in patients with cystic fibrosis chronically infected with *Pseudomonas aeruginosa*: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2003; 290(13):1749-56.
8. Fuchs HJ, Borowitz DS, Christiansen DH, Morris EM, et al. Effect of aerosolized recombinant human DNase on exacerbations of respiratory symptoms and on pulmonary function in patients with cystic fibrosis. The Pulmozyme Study Group. *N Engl J Med.* 1994; 331(10):637-42.
9. Sanders DB, Bittner RC, Rosenfeld M, Redding GJ, et al. Pulmonary exacerbations are associated with subsequent FEV_1 decline in both adults and children with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol*. 2011; 46(4):393-400.
10. Britto M, Kotagal U, Hornung R, Atherton HD, et al. Impact of recent pulmonary exacerbations on quality of life in patients with cystic fibrosis. *Chest*. 2002; 121(1):64-72.
11. De Boer K, Vandemheen KL, Tullis E, Doucette S, et al. Exacerbation frequency and clinical outcomes in adult patients with cystic fibrosis. *Thorax*. 2011; 66(8):680-5.
12. Sanders D, Bittner R, Rosenfeld M, Hoffman L, et al. Failure to recover to baseline pulmonary function after cystic fibrosis pulmonary exacerbation. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010; 182(5):627-32.
13. Schechter MS, Shelton BJ, Margolis PA, Fitzsimmons SC. The association of socioeconomic status with outcomes in cystic fibrosis patients in the United States. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001; 163(6):1331-7.
14. Block J, Vandemheen K, Tullis E, Fergusson D, et al, Predictors of pulmonary exacerbations in patients with cystic fibrosis infected with multi-resistant bacteria. *Thorax*. 2006; 61(11):969-74.
15. Lee TW, Brownlee KG, Conway SP, Denton M, et al. Evaluation of a new definition for chronic *Pseudomonas aeruginosa* infection in cystic fibrosis patients. *J Cyst Fibros*. 2003; 2(1):29-34.
16. Liou TG, Adler FR, Fitsimmons SC, Cahill BC, et al. Predictive 5-year survivorship model of cystic fibrosis. *Am J Epidemiol*. 2001; 153(4):345-52.
17. Sawicki MD, Rasouliyan L, Pasta DJ, Regelmann WE, et al. The impact of incident methicillin resistant *staphylococcus aureus* detection on pulmonary function in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol*. 2008; 43(11):1117-23.
18. Jarad NA, Giles K. Risk factors for increased need for intravenous antibiotics for pulmonary exacerbations in adult patients with cystic fibrosis. *Chron Respir Dis*. 2008; 5(1):29-33.
19. Kosorok M, Zeng L, West S, Rock M, et al. Acceleration of lung disease in children with cystic fibrosis after *Pseudomonas aeruginosa* acquisition. *Pediatr Pulmonol*. 2001; 32(4):277-87.
20. Demko C, Byard P, Davis P. Gender differences in cystic fibrosis: *Pseudomonas aeruginosa* infection. *J Clin Epidemiol*. 1995; 48(8):1041-9.
21. Waters V. New treatments for emerging cystic fibrosis pathogens other than *Pseudomonas*. *Curr Pharm Des*. 2012; 18(5):696-725.
22. Konstan MW, Butler SM, Wohl ME, Stoddard M, et al. Growth and nutritional indexes in early life predict pulmonary function in cystic fibrosis. *J Pediatr.* 2003; 142(6):624-30.
23. Visich A, Zielenski J, Castaños C, Diez G, et al. Complete screening of the CFTR gene in Argentine cystic fibrosis patients. *Clin Genet*. 2002; 61(3):207-13.
24. Sanders DB, Qianqian Z, Li Z, Farrell PM. Poor recovery for cystic fibrosis pulmonary exacerbations is associated with poor long-term outcomes. *Pediatr Pulmonol*. 2017; 52(10):1268-75.

Pilomatrixomas en niños: a propósito de 149 casos. Estudio retrospectivo en dos centros pediátricos

Pilomatrixomas in children: Report of 149 cases. A retrospective study at two children's hospitals

Dr. Jorge A. Laffargue[a], Dra. Paola C. Stefano[b], Dra. Jésica L. Vivoda[a], Dra. Mónica L. Yarza[a], Dra. Ana G. Bellelli[a], Dra. María N. Castro[a], Dra. Adriana N. Torres Huamani[b], Dr. Sebastián N. Apa[c], Dr. Daniel Navacchia[d], Dra. María Centeno[e], Dra. Andrea B. Cervini[b] y Dra. Susana A. Grees[a]

RESUMEN

El pilomatrixoma es un tumor benigno cutáneo, de frecuente aparición en los niños, que se origina en las células de la matriz del folículo piloso.

Se presenta como un nódulo o tumor, aproximadamente, de 0,5 a 3 cm de tamaño, de consistencia cálcica, de bordes facetados, con piel suprayacente eritematoazulada. En ocasiones, la piel puede atrofiarse, dar la apariencia de una ampolla e, incluso, extruir material cálcico.

El diagnóstico se sospecha por la presentación clínica característica y los estudios de imágenes complementarios. El diagnóstico definitivo es por los hallazgos histológicos. La extirpación quirúrgica es el tratamiento de elección.

Se presentan los datos epidemiológicos, clínicos, estudios complementarios y técnicas quirúrgicas empleadas de 149 pilomatrixomas resecados en 137 pacientes tratados en los Servicios de Dermatología de los hospitales de pediatría Dr. Pedro de Elizalde y Prof. Dr. Juan P. Garrahan.

Palabras clave: *pilomatrixoma, neoplasias de anexos y apéndices cutáneos, niño, procedimientos quirúrgicos operativos.*

http://dx.doi.org/10.5546/aap.2019.340
Texto completo en inglés:
http://dx.doi.org/10.5546/aap.2019.eng.340

Cómo citar: Laffargue JA, Stefano PC, Vivoda JL, Yarza ML, et al. Pilomatrixomas en niños: a propósito de 149 casos. Estudio retrospectivo en dos centros pediátricos. *Arch Argent Pediatr* 2019;117(5):340-343.

a. Servicio de Dermatología Pediátrica del Hospital de Niños Pedro de Elizalde.
b. Servicio de Dermatología del Hospital de Pediatría "Prof. Dr. Juan P. Garrahan".
c. Servicio de Cirugía Plástica del Hospital de Pediatría "Prof. Dr. Juan P. Garrahan".
d. Servicio de Anatomía Patológica del Hospital de Niños Pedro de Elizalde.
e. Servicio de Anatomía Patológica del Hospital Nacional de Pediatría "Prof. Dr. J. P. Garrahan".
Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Correspondencia:
Dr. Jorge Laffargue: drjorgealaffargue@gmail.com

Financiamiento: Ninguno.

Conflicto de intereses: Ninguno que declarar.

Recibido: 16-9-2018
Aceptado: 10-4-2019

INTRODUCCIÓN

El pilomatrixoma es una neoplasia benigna que se origina en las células de la matriz de los folículos pilosos. Se desconoce con exactitud su origen y, si bien se ha asociado a traumatismos y picaduras de insectos, en los últimos años, se ha encontrado una mutación activadora de la β-catenina en el 75 % de los pilomatrixomas, que podría ser la causante de esta entidad. Es frecuente en los niños, en las primeras dos décadas de la vida.[1]

El pilomatrixoma se presenta, clásicamente, como un nódulo o tumor solitario, de consistencia dura, de bordes facetados, con piel suprayacente normocoloreada o eritematoazulada. Suele localizarse en la cara y el cuello, aunque también se encuentra en los miembros. Crece con lentitud y se estabiliza luego de meses o años. Por lo general, permanece asintomático, pero puede presentar inflamación y dolor.[2,3]

Existen otras formas clínicas de presentación menos frecuentes. En la variante anetodérmica o seudoampollar, el pilomatrixoma se encuentra cubierto por piel atrófica, eritematosa y con telangiectasias.[4] En raras ocasiones, crece rápidamente, produce una úlcera y extruye material cálcico, lo que se denomina pilomatrixoma perforante.[5] Otra variedad infrecuente es el pilomatrixoma gigante, definido como aquel que mide más de 5 cm.[6]

En ocasiones, el paciente puede presentar múltiples pilomatrixomas. Existen casos familiares de pilomatrixomas múltiples y múltiples asociados a síndromes, como el síndrome de Turner, el síndrome de desajuste de reparación constitucional (*Constitutional Mismatch Repair Deficiency*; *CMMR-D*, por sus siglas en inglés), el síndrome de Gardner, la distrofia miotónica y el síndrome de Kabuki.[7,8]

El estudio ecográfico de la lesión permite acercar el diagnóstico en los casos en los que las manifestaciones clínicas generan dudas. Puede evidenciarse una imagen bien delimitada, con halo hipoecogénico periférico, con

microcalcificaciones aisladas o parcialmente calcificado, o bien una imagen nodular calcificada en su totalidad con intensa sombra acústica posterior.[9]

La histopatología confirma el diagnóstico, en la cual se observan tres tipos de células. Las células basófilas o basaloides periféricas, que son células inmaduras de la matriz del folículo piloso con núcleo grande central y numerosas mitosis; las transicionales con citoplasma acidófilo y las células sombra o fantasma sin núcleo. Otros hallazgos que pueden encontrarse son la presencia de una reacción granulomatosa con células gigantes multinucleadas, depósitos de calcio y/u osificación.[2]

El único tratamiento posible es la extirpación quirúrgica. En los pilomatrixomas muy pequeños, asintomáticos, que no causen alteración estética o en niños de corta edad, la cirugía puede diferirse.[2]

Existen diferentes técnicas quirúrgicas, y se puede realizar la exéresis por losange o por avulsión. Esta última consiste en realizar una incisión en el centro del pilomatrixoma y tomarlo entre el dedo índice y el pulgar para provocar su extrusión. Se realiza el socavado con pinza metzenbaum y se sigue ejerciendo presión. Esta técnica disminuye el tiempo de la cirugía en comparación con la técnica por losange y tiene menor tasa de recidiva y mejores resultados estéticos.[10] Las complicaciones posteriores a la cirugía pueden ser la sobreinfección de la herida, la aparición de un hematoma, la dehiscencia de la sutura, la cicatriz hipertrófica o queloidea.

El objetivo de este estudio es presentar los datos epidemiológicos, clínicos, estudios complementarios y tratamiento de los pilomatrixomas resecados en dos centros hospitalarios pediátricos.

Tabla 1. *Datos epidemiológicos y clínicos*

Variable	Número total
Sexo	Femenino: 74 Masculino: 63
Edad	De 9 meses a 18 años (media de 9,5 años)
Clínica	133 clásicos 11 anetodérmicos 3 perforantes 2 gigantes
Localización	El 39,6 %, en los miembros superiores El 37 %, en la cabeza y el cuello El 20 %, en el tronco El 3,4 %, en los miembros inferiores

DISEÑO

Estudio observacional, retrospectivo y descriptivo.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó la revisión de las historias clínicas de los pacientes con diagnóstico de pilomatrixoma atendidos en los Servicios de Dermatología de los hospitales de pediatría Dr. Pedro de Elizalde y Prof. Dr. Juan P. Garrahan entre marzo de 2011 y marzo de 2016. Se incluyeron todos los pacientes con edad entre 0 meses y 18 años, operados en alguno de los centros pediátricos mencionados, con confirmación diagnóstica histopatológica de pilomatrixoma. Se excluyeron aquellos pacientes con pilomatrixomas que no continuaron en seguimiento.

Se analizaron las siguientes variables: edad de aparición, sexo, presentación clínica del pilomatrixoma (clásica, papular, nodular, tumoral, anetodérmico, perforante), localización, tamaño, número de lesiones en cada paciente, número de recurrencia de lesiones, presencia de antecedentes familiares de pilomatrixoma, así como síndromes asociados. Se evaluaron los exámenes complementarios solicitados, los hallazgos histológicos y el tratamiento instaurado. El estudio fue aprobado por los Comités de Ética de ambos hospitales.

RESULTADOS

Se registró un total de 149 pilomatrixomas resecados a 137 pacientes (*Tabla 1*). De ellos, 74 eran de sexo femenino (el 54 %). El rango de edad fue de 9 meses a 18 años, con una media de 9,5 años.

La mayoría de los pacientes tuvieron un solo pilomatrixoma, pero 9 (el 6,57 %) presentaron más de uno. En ninguno de ellos, se hallaron antecedentes familiares de pilomatrixoma ni enfermedades asociadas.

Desde el punto de vista clínico, la mayoría de ellos (el 89 %) se presentó como la forma clásica en sus variantes nodular, papular y tumoral. Del resto, 11 fueron anetodérmicos; 3, perforantes; 2, gigantes (*Figuras 1, 2 y 3*).

La mayoría se localizó en los miembros superiores (el 39,6 %) y en el cuello y la cara (el 37 %), luego en el tronco (el 20 %) y solo el 3,4 % en los miembros inferiores.

En 133 tumores, se solicitó ecografía, y, en 124 de ellos (el 93 %), se observaron imágenes con microcalcificaciones o imágenes totalmente calcificadas con sombra acústica posterior,

compatibles con pilomatrixoma. Todos los pilomatrixomas resecados fueron evaluados por los Servicios de Anatomía Patológica, con hallazgos característicos.

Se realizó la exéresis por avulsión en la mayoría de los casos y la exéresis por losange en los anetodérmicos y perforantes (el 9 %). En ningún caso, se presentaron complicaciones posquirúrgicas. Se pudieron constatar recurrencias en un solo paciente (el 0,6 %).

DISCUSIÓN

Este es el primer estudio retrospectivo descriptivo de casuística de pilomatrixomas realizado en dos hospitales pediátricos en Latinoamérica. Cabe destacar que nuestra casuística es la más numerosa publicada hasta el momento.[11-15]

Si bien el pilomatrixoma tiene un pico de incidencia en las dos primeras décadas de la vida y otro pico a los 50-60 años, en nuestro estudio, la edad más temprana de aparición fue de 9 meses y la media fue de 9,5 años. En cuanto a la localización más frecuente reportada en la bibliografía, es en la cabeza y el cuello;[2-8-11] en nuestro estudio, fue más frecuente en los miembros superiores. La predominancia en el sexo femenino coincidió con la reportada en la bibliografía.[2]

En nuestro estudio, la forma clásica de pilomatrixoma fue la más frecuente, lo que coincidió con lo reportado.[2] La segunda variedad más frecuente en nuestro estudio fue la anetodérmica. No se encontraron antecedentes de traumatismos en esta variedad. Los tres casos de pilomatrixomas perforantes ya se presentaron así en el momento de consulta y tampoco tenían antecedentes de traumatismo previo. En nuestro estudio, solo 2 pacientes presentaron la variedad clínica de pilomatrixoma gigante. Ninguno tuvo infección agregada.

Si bien la tasa de recidiva reportada es del 0-6 %,[11] en nuestro estudio, solo recidivó un pilomatrixoma hasta el seguimiento actual.

En una última revisión de la literatura sobre pilomatrixomas en niños y la asociación con otras anomalías, el 9 % de los pacientes tenían pilomatrixomas múltiples, y, de estos, el 17 % tenía anomalías asociadas.[8] La asociación más

FIGURA 1. *Pilomatrixoma de variante clásica*



FIGURA 2. *Pilomatrixoma anetodérmico o seudoampollar*



FIGURA 3. *Pilomatrixoma perforante*



frecuente fue el síndrome de Turner, seguida por el *CMMR-D*, luego por el síndrome de Gardner y la distrofia muscular de Steinert. También se han reportado pilomatrixomas solitarios en el síndrome de Kabuki.

Además, existen pacientes con pilomatrixomas múltiples familiares no asociados a otras enfermedades. Los autores enfatizan que, si bien estas asociaciones son infrecuentes y que la mayoría fueron diagnosticadas antes de la aparición de los pilomatrixomas, se recomienda buscarlas en todo paciente con pilomatrixoma solitario o múltiple y realizar un seguimiento en el tiempo.

En nuestro estudio, el 6,7 % de los pacientes tuvo más de un pilomatrixoma en su evolución y ninguno presentó antecedentes familiares ni enfermedades asociadas durante el seguimiento hasta la fecha. No existe un tiempo consensuado y sugerido de seguimiento de los pacientes, pero sí es importante realizar una anamnesis completa sobre los antecedentes personales y familiares, y llevar a cabo un examen físico completo en búsqueda de signos presentes en los síndromes asociados a pilomatrixomas ya mencionados.[8]

Cabe destacar que, durante la exéresis del tumor en ambas técnicas quirúrgicas, se evidencia una hemorragia en napa y que, al extraer todo el material cálcico, cede. Este signo, que se ha visto en todas las exéresis realizadas en este trabajo, se ha denominado signo de la ausencia de sangrado.[10] Se cree que podría deberse a que el pilomatrixoma es un tumor de localización superficial, que no invade el tejido celular subcutáneo.

Se considera importante conocer las distintas formas de presentación y evolución de los pilomatrixomas en niños, ya que es una tumoración de frecuente aparición en la infancia, así como también tener en cuenta las posibles asociaciones. Dependiendo de la forma de presentación, el tamaño y la velocidad de crecimiento, se decidirá el momento de realizar el tratamiento, que siempre es quirúrgico. ■

REFERENCIAS

1. Hassnein AM, Glanz SM. Beta-catenin expression in benign and malignant pilomatrix neoplasms. *Br J Dermatol*. 2004; 150(3):511-6.
2. Hoeger PH. Differencial diagnosis of skin nódulos and cysts. In: Irvine AD, Hoeger PH, Yan AC (eds.). *Harper´s Textbook of Pediatric Dermatology*. 3rd ed. Oxford: Willey Blackwell; 2011.Págs.92.1-6.
3. Grinspan Bozza NO. Signo de la piedra facetada. Diagnóstico del pilomatrixoma. *Arch Argent Dermatol*. 2007; 57(4):203-5.
4. Concha MR, Farías MM, Abarzúa A, Droppelmann N, et al. Pilomatrixoma: una presentación clínica inusual. *Arch Argent Pediatr*. 2011; 109(6):e116-8.
5. Ces Costa M, Arias M, Bounsante M, Abeladaño A, et al. Lesión tumoral en muslo. *Arch Argent Dermatol*. 2007; 58(2):75-7.
6. Stefano P, Apa S, Balancini B. Pilomatrixoma gigante y ulcerado en un niño. *Actas Dermasifiliogr*. 2013; 104(10):924-39.
7. García-Arpa M, Vera-Iglesias E, García Rojo M, Romero-Aguilera G, et al. Pilomatrixomas múltiples. *Med Cutan Iber Lat Am*. 2010; 38(1):48-51.
8. Richet C, Maza A, Dreyfus I, Bourrat E, et al. Childhood pilomatricomas: associated anomalies. *Pediatr Dermatol*. 2018; 35(5):548-51.
9. Garioni E, Danesino G, Madonia L. Pilomatricoma: sonographic features. *J Ultrasound*. 2008; 11(2):76-8.
10. Laffargue JA, Merediz J, Stefano P. Dermatología quirúrgica pediátrica. En De Carli E, Jaled M, Coringrato M, Galimberti G, et al. *Dermatología quirúrgica y estética*. Buenos Aires: Journal; 2014.Págs.105-14.
11. Cigliano B, Baltogiannis N, De Marco M, Faviou E, et al. Pilomatricoma in childhood: a retrospective study from three European paediatric centres. *Eur J Pediatr*. 2005; 164(11):673-7.
12. Pulvermacker B, Seroussi D, Haddad R, Mitrofanoff M. Pilomatricome ou épithéliome calcifié de Malherbe: a propos d´une série de 89 cas chez l´énfant. *Ann Chir Plast Esthet*. 2007; 52(1):39-42.
13. Cypel TKS, Vijayasekara V, Somers GR, Zuker RM. Pilomatricoma: Experience of the hospital for sick children. *Can J Plast Surg*. 2007; 15(3):159-61.
14. Hassan F, Stephens E, Fallon S, Schady D, et al. Characterizing pilomatricomas in children: a single institution experience. *J Pediatr Surg*. 2013; 48(7):1551-6.
15. Kwon D, Grekov K, Krishnan M, Dyleski R. Characteristics of pilomatrixoma in children: a review of 137 patients. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2014; 78(8):1337-41.

Detección de hipertensión arterial y su relación con otros factores de riesgo cardiovascular en adolescentes que concurren a realizar el apto físico escolar

Detection of hypertension and its relation to other cardiovascular risk factors in adolescents who request a medical fitness certificate for school

Dra. Micaela Amor[a], Dra. Luciana Pronsky[a], Dra. Carla Irazabal[a], Dra. Sofía Ortiz de Latierro[a], Dra. María B. Tapia[a] y Dra. Eugenia Sarcona[a]

RESUMEN

La hipertensión arterial (HTA) puede comenzar en la niñez y se relaciona con otros factores de riesgo, como la obesidad y el sedentarismo.

En este estudio, se estimó la prevalencia y se evaluaron los factores asociados a HTA en adolescentes de entre 15 y 19 años que concurrieron al Centro de Salud y Acción Comunitaria N° 12 para realizar el apto físico escolar. Se obtuvieron los siguientes datos: edad, sexo, antecedentes familiares de HTA, tabaquismo actual, actividad física, peso, talla, perímetro de cintura y presión arterial.

Se evaluaron 289 adolescentes con una edad media de 16,6 años; el 48,6 % fueron varones. El 6,6 % presentó HTA; el 10,9 %, obesidad, y el 13,4 %, perímetro de cintura aumentado. La presencia de HTA se asoció significativamente a la presencia de obesidad y perímetro de cintura aumentado, y no se encontró asociación significativa con las demás variables estudiadas.

Palabras clave: *adolescente, hipertensión arterial, estilo de vida sedentario, obesidad, aptitud física.*

http://dx.doi.org/10.5546/aap.2019.344
Texto completo en inglés:
http://dx.doi.org/10.5546/aap.2019.eng.344

Cómo citar: Amor M, Pronsky L, Irazabal C, Ortiz de Latierro S, et al. Detección de hipertensión arterial y su relación con otros factores de riesgo cardiovascular en adolescentes que concurren a realizar el apto físico escolar. *Arch Argent Pediatr* 2019;117(5):344-347.

a. Centro de Salud y Acción Comunitaria N.° 12, Área Programática Hospital "I. Pirovano", Ciudad Autónoma de Buenos Aires.

Correspondencia:
Dra. Eugenia Sarcona: ugesarcona@hotmail.com

Financiamiento: Ninguno.

Conflicto de intereses: Ninguno que declarar.

Recibido: 22-10-2018
Aceptado: 16-4-2019

INTRODUCCIÓN

La enfermedad cardiovascular continúa siendo la causa más común de discapacidad y muerte y la segunda causa de insuficiencia renal crónica en adultos, tanto en nuestro país como a nivel mundial.[1,2] En muchas oportunidades, esto puede prevenirse y un adecuado control de la presión arterial (PA) y de otros factores de riesgo (FR) desde la infancia disminuye la incidencia de enfermedad cardiovascular en la adultez.[3]

La pandemia de obesidad en los niños y en los adolescentes, junto con el riesgo de desarrollar tempranamente hipertrofia ventricular y aterosclerosis, vuelve importante el rastreo de FR cardiovascular desde la niñez para reducir riesgos de salud a largo plazo. La HTA esencial es la principal causa de HTA en los adolescentes y tiene múltiples FR asociados; la obesidad es el que más prevalece.[4]

La información acerca de la prevalencia de HTA en los adolescentes sanos es escasa a nivel mundial y en nuestro medio en particular, con cifras que varían entre el 2 % y el 8 % en la población menor de 18 años.[5,6]

Teniendo en cuenta que el nivel de PA en la adolescencia es el principal FR para el desarrollo de HTA en los adultos,[7] reviste interés conocer la prevalencia de la HTA en este grupo etario y su relación con otros FR cardiovascular a fin de instaurar precozmente acciones preventivas y de promoción de la salud.

OBJETIVO

Estimar la prevalencia y evaluar los factores asociados a HTA en los adolescentes que concurren a realizar el apto físico escolar (AFE).

MATERIALES Y MÉTODOS

Diseño: Estudio analítico y transversal.

Criterios de inclusión: Adolescentes de entre

15 y 19 años inclusive que asistieron al Centro de Salud y Acción Comunitaria N° 12 (CeSAC 12), dependiente del Hospital Ignacio Pirovano de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires, a realizar el AFE entre los meses de mayo y octubre de 2017, y que aceptaron participar del estudio.

Criterios de exclusión: Pacientes con HTA medicados, HTA secundaria diagnosticada, diabéticos, con antecedentes de enfermedad renal o cardiovascular y con antecedentes de enfermedades reumáticas juveniles.

Variables:

Presión arterial

- HTA: promedio de la PA sistólica y/o diastólica ≥ al percentil 95.
- Presión arterial elevada: promedio de la PA sistólica y/o diastólica ≥ al percentil 90 y < al percentil 95.
- Normotensión: promedio de la PA sistólica y/o diastólica < al percentil 90.

Medición de la PA: Se realizó con el paciente sentado, la espalda apoyada, el brazo dominante apoyado a la altura del corazón y luego de 30 minutos de no haber fumado o realizado actividad física (AF). Se utilizó el valor promedio de tres mediciones cada 2 minutos con tensiómetro semiautomático Omron HEM-741 CINT.

Índice de masa corporal (IMC): Se calculó como el peso (kg)/talla (m^2). Se utilizó el percentil de IMC > 85 para definir sobrepeso y > 97 para definir obesidad.[8]

Circunferencia de la cintura: Perímetro medido a la altura del borde superior de la cresta ilíaca con cinta métrica inextensible Calibres Argentinos. Se obtuvo con el individuo de pie, con la cintura descubierta, los brazos relajados al costado del cuerpo y con respiración tranquila. Se consideró aumentada > al percentil 90.[8]

AF: Se midió como la cantidad de minutos diarios dedicados a la AF. Se realizó la sumatoria de los minutos que se dedicaban a la AF cada uno de los días de la semana y se dividió por 7 para obtener el promedio de los minutos diarios. Se consideró sedentario a todo aquel individuo que hubiere realizado menos de 60 minutos diarios de AF.[9]

Antecedentes familiares de HTA: Se consideraron positivos en aquellos adolescentes que refirieron tener padre y/o madre con HTA.

Tabaquismo: Se consideró positivo el tabaquismo actual.

Sexo: Sexo biológico.

Edad: Años y meses cumplidos.

Análisis estadístico:

Se evaluó al adolescente según el sexo y la talla utilizando las tablas habituales de la Sociedad Argentina de Pediatría para, posteriormente, ubicar, según la edad y el percentil de talla, en las tablas de PA de la Academia Estadounidense de Pediatría.[10,11]

Para la descripción, se utilizaron números absolutos y porcentajes o media y desvío estándar según correspondiera. Para el análisis uni- y multivariado, se utilizaron las pruebas de chi^2 o la prueba exacta de Fisher y la regresión logística. Se consideró una significación estadística $p < 0,05$ e intervalos de confianza (IC) del 95 %. Se utilizaron los programas estadísticos Statistix versión 8.0 y VCCstat v.Beta 2.11.

Consideraciones éticas

Este estudio fue aprobado por el Comité de Ética en Investigación del Hospital I. Pirovano y, en todos los casos, se obtuvo el consentimiento informado del participante por escrito.

A todos los adolescentes y a sus familiares a los que se les encontró algún FR se los asesoró acerca de este y se los volvió a citar para confirmar el diagnóstico y realizar el seguimiento.

RESULTADOS

Se evaluaron 289 adolescentes de entre 15 y 19 años de edad. Se excluyó una paciente por encontrarse con medicación antihipertensiva. Todos los demás pacientes que concurrieron al CeSAC 12 en el marco del AFE aceptaron participar del estudio y fueron elegibles.

Edad media: 16,6; 134 (el 46,4 %) varones. 19 (el 6,6 %) presentaron HTA; 66 (el 22,8 %), PA elevada; 33 (el 11,4 %), obesidad; 41 (el 14,2 %), sobrepeso; 42 (el 14,5 %), perímetro de cintura aumentado (PCA); 63 (el 21,8 %), antecedentes familiares de HTA; 33 (el 11,4 %), tabaquismo; 232 (el 80,3 %), sedentarismo (*Tabla 1*).

En el análisis univariado, se encontró una asociación significativa entre los valores de HTA y el sexo masculino ($p < 0,001$, *odds ratio* –*OR*– 6,9, IC 95 %: 2-23,9), la obesidad y el sobrepeso ($p < 0,001$, *OR* 5,7, IC 95 %: 2,2-15,2) y el PCA ($p < 0,001$, *OR* 8,3, IC 95 %: 3,1-21,9) (*Tabla 2*).

En el análisis multivariado ajustado por sexo, la obesidad, estimada tanto por IMC como por PCA, continuó mostrando una relación significativa e independiente con la presencia de HTA (PCA $p < 0,001$, *OR* 10,2, IC 95 %: 3,6-28,8; obesidad y sobrepeso $p < 0,001$, *OR* 7,3, IC 95 %:

2,6-20,0; obesidad p < 0,001, *OR* 11,8, IC 95 %: 4,0-34,7) (*Tabla 3*).

DISCUSIÓN

Se encontró, en los adolescentes estudiados, una prevalencia de HTA del 6,6 %, asociada, principalmente, a la obesidad y al sobrepeso, cuyas prevalencias fueron del 11,4 % y del 14,2 %, respectivamente.

El estudio de los factores de riesgo cardiovascular en adolescentes (ERICA)[5] sugirió que la enfermedad cardiovascular tenía su origen en edades tempranas de la vida y que el riesgo de desarrollarla estaba determinado por el efecto

Tabla 1. *Características generales. N = 289*

		% (n)	IC 95 %
Edad (años) (media ± DE)		16,6 ± 1,29	
	15	22,5 (65)	
	16	28 (81)	
	17	23,9 (69)	
	18	13,8 (40)	
	19	11,8 (34)	
Sexo	Mujeres	53,6 (155)	
	Varones	46,4 (134)	
Antecedentes familiares de HTA		21,8 (63)	17,3-27,1
Tabaquismo actual		11,4 (33)	8,1-15,8
Sedentarios		80,3 (232)	75,1-84,6
Cintura aumentada		14,5 (42)	10,8-19,2
Estado nutricional	Sobrepeso	14,2 (41)	10,5-18,9
	Obesidad	11,4 (33)	8,1-15,8
Presión arterial elevada		22,8 (66)	18,2-28,2
HTA		6,6 (19)	4,1-10,2

IC: intervalo de confianza; DE: desvío estándar; HTA: hipertensión arterial.

Tabla 2. *Análisis univariado. N = 289*

	Todos	HTA, n (%)	No HTA, n (%)	*p*	OR	IC 95 %
Varones (b)	134 (46,4)	16 (5,5)	118 (40,8)	< 0,001	6,9	2-23,9
Sedentarios (b)	232 (80,3)	14 (4,8)	218 (75,4)	0,46	0,7	0,2-1,9
Antecedentes familiares (a)	63 (21,8)	5 (1,7)	58 (20,1)	0,62	1,3	0,4-3,8
Tabaquistas (a)	33 (11,4)	2 (0,7)	31 (10,7)	0,9	0,9	0,2-4,1
Cintura aumentada (b)	42 (14,5)	10 (3,5)	32 (11,1)	< 0,001	8,3	3,1-21,9
Obesidad y sobrepeso (b)	74 (28,7)	12 (4,1)	62 (21,4)	< 0,001	5,7	2,2-15,2
Obesos (b)	33 (11,4)	9 (3,1)	24 (8,3)	< 0,001	9,2	3,4-24,9

IC: intervalo de confianza; *OR*: *odds ratio*; HTA: hipertensión arterial.
(a) prueba exacta de Fisher, (b) prueba de chi^2, valor de p = 0,05.

Tabla 3. *Análisis multivariado. N = 289*

	Coeficiente	Error estándar	*p*	OR	IC 95 %
Sexo	2,16	0,66	0,001	8,7	2,4-31
Obesidad y sobrepeso	1,98	0,51	< 0,001	7,3	2,6-20
Obesidad	2,46	0,55	< 0,001	11,8	4,0-34,7
Cintura aumentada	2,32	0,53	< 0,001	10,2	3,6-28,8

OR: *odds ratio*; IC: intervalo de confianza.
Regresión logística; se ajustó la presencia de obesidad y sobrepeso, obesidad y cintura aumentada por sexo masculino, en relación con la HTA. Valor de *p* = 0,05.

sinérgico de los FR cardiovascular a través del tiempo. La asociación frecuente de obesidad, sedentarismo, dislipemia y diabetes aumentó el poder aterogénico de la HTA.

En otro estudio,[12] se determinó que los adolescentes con sobrepeso y obesidad presentaron mayor adiposidad corporal y PA que sus similares con peso normal. A su vez, se observó una asociación entre el estado nutricional y la PA en ambos sexos.

El aumento de la obesidad, estimada tanto por IMC como por perímetro de cintura, mostró una estrecha relación con valores aumentados de PA en nuestro estudio y en estudios similares realizados en diferentes lugares de nuestro país y desde edades aún más tempranas al comienzo de la adolescencia.[13-15]

No se encontró una relación significativa entre los valores elevados de PA y los FR, como antecedentes familiares, sedentarismo y tabaquismo. Se cree que esto se explica por el tamaño reducido de la muestra, principal limitación de este trabajo. Llama la atención el alto porcentaje de sedentarismo (el 80,3 %). Se considera que se debe, en parte, al parámetro elegido para estimarlo (una hora de AF diaria) y al hecho de que a los adolescentes estudiados no se les permitía realizar AF en la escuela hasta la obtención del AFE, momento de la realización del estudio. Así, la AF medida fue la extraescolar, lo que, probablemente, aumentara la prevalencia de sedentarismo.

Por otra parte, en este estudio, se midió la PA en el brazo dominante y no siempre en el brazo derecho, lo que pudo llevar a subdiagnosticar HTA en los pacientes zurdos con coartación aórtica. Se espera que esta subestimación haya quedado minimizada dada la edad de los participantes del estudio, la baja prevalencia de coartación aórtica y el hecho de que la mayor parte de la población era diestra.

Cabe destacar la importancia y obligatoriedad de medir la PA y evaluar el estado nutricional en las consultas con los adolescentes. Teniendo en cuenta los valores obtenidos, se debe efectuar un plan de acción que incluya la asesoría en alimentación saludable y subraye la importancia de realizar ejercicio de tipo aeróbico como medida preventiva.

La consulta por el AFE solicitado por las escuelas, muchas veces, es la única oportunidad de contacto de este grupo etario con el sistema de salud, motivo por el cual el AFE se convierte, así, en una instancia de educación y empoderamiento en hábitos y prácticas saludables del adolescente en preparación para el resto de su vida adulta.

En conclusión, la presencia de HTA en la población adolescente estudiada fue del 6,6 % y se asoció a la presencia de obesidad y PCA, y no se encontró una asociación significativa con las demás variables estudiadas. ■

REFERENCIAS

1. Organización Mundial de la Salud. Las 10 principales causas de defunción. [Acceso: marzo de 2019]. Disponible en https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death.
2. Argentina. Ministerio de Salud. Dirección Nacional de promoción de la salud y control de enfermedades no transmisibles. Mortalidad. [Acceso: abril de 2019]. Disponible en http://www.msal.gob.ar/ent/index.php/vigilancia/areas-de-vigilancia/mortalidad.
3. Assadi F. Prehypertension: a warning sign of future cardiovascular risk. *Int J Prev Med*. 2014; 5(Suppl 1):S4-9.
4. Yang Q, Zhong Y, Merritt R, Coqswell ME. Trends in High Blood Pressure among United States Adolescents across Body Weight Category between 1988 and 2012. *J Pediatr.* 2016; 169:166-73.e3.
5. Abraham CW, Blanco G, Coloma G, Cristaldi A, et al. ERICA. Estudio de los factores de riesgo cardiovascular en adolescentes. *Rev Fed Arg Cardiol*. 2013; 42(1):29-34.
6. Díaz A, Calandra L. Presión arterial elevada en niños y adolescentes escolarizados de Argentina en los últimos 25 años: revisión sistemática de estudios observacionales. *Arch Argent Pediatr.* 2017; 115(1):5-11.
7. Redwine K, Falkner B. Progression of Prehypertension to Hypertension in Adolescents. *Curr Hypertens Rep*. 2012; 14(6):619-25.
8. Comité Nacional de Nutrición, Sociedad Argentina de Pediatría. Guías de práctica clínica para la prevención, el diagnóstico y el tratamiento de la obesidad. *Arch Argent Pediatr.* 2011; 109(3):256-66.
9. Organización Mundial de la Salud. Recomendaciones mundiales sobre actividad física para la salud. 2010. [Acceso: abril de 2019]. Disponible en: https://www.who.int/dietphysicalactivity/factsheet_recommendations/es/.
10. National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Children and Adolescents. 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.
11. Grupo de Hipertensión, Sociedad Argentina de Pediatría. Consenso sobre factores de enfermedad cardiovascular en pediatría. Hipertensión arterial en el niño y el adolescente. *Arch Argent Pediatr.* 2005; 103(4):348-66.
12. Cossio-Bolaños M, Cossio-Bolaños W, Araya Menacho A, Gómez Campos R, et al. Estado nutricional y presión arterial de adolescentes escolares. *Arch Argent Pediatr*. 2014; 112(4):302-7.
13. Gotthelf S, Fonseca M. Hipertensión arterial y su asociación con variables antropométricas en adolescentes escolarizados de la ciudad de Salta (Argentina). *Rev Fed Arg Cardiol*. 2012; 41(2):96-102.
14. Zeberio N, Malpeli A, Apezteguia M, Carballo M, et al. El estado nutricional de niños escolares y su relación con la tensión arterial. *Arch Argent Pediatr.* 2013; 111(2):92-7.
15. Szer G, Kovalsky I, De Gregorio M. Prevalencia de sobrepeso, obesidad y su relación con hipertensión arterial y centralización del tejido adiposo en escolares. *Arch Argent Pediatr.* 2010; 108(6):492-8.

Pilomatrixomas in children: Report of 149 cases. A retrospective study at two children's hospitals

Jorge A. Laffargue, M.D.[a], Paola C. Stefano, M.D.[b], Jésica L. Vivoda, M.D.[a], Mónica L. Yarza, M.D.,[a] Ana G. Bellelli, M.D.[a], María N. Castro, M.D.[a], Adriana N. Torres Huamani, M.D.[b], Sebastián N. Apa, M.D.[c], Daniel Navacchia, M.D.[d], María Centeno, M.D.[e], Andrea B. Cervini, M.D.[b] and Susana A. Grees, M.D.[a]

ABSTRACT

A pilomatrixoma is a benign skin tumor common in children, which develops from the matrix cells of hair follicles.

It presents as a nodule or tumor of approximately 0.5-3 cm in size, with calcium-like consistency, faceted edges, and blue erythematous overlying skin. Sometimes, the skin may atrophy and look like a blister or even extrude calcium.

Diagnosis is suspected based on the typical clinical presentation and supplementary imaging tests. The definite diagnosis is made according to histological findings. Surgical removal is the treatment of choice.

Here we describe the epidemiological and clinical data, supplementary tests, and surgical techniques in relation to 149 pilomatrixomas resected in 137 patients treated at the Departments of Dermatology of two children's hospitals: Dr. Pedro de Elizalde and Prof. Dr. Juan P. Garrahan.

Key words: *pilomatrixoma, adnexal and skin appendage neoplasms, child, surgical procedures.*

http://dx.doi.org/10.5546/aap.2019.eng.340

To cite: Laffargue JA, Stefano PC, Vivoda JL, Yarza ML, et al. Pilomatrixomas in children: Report of 149 cases. A retrospective study at two children's hospitals. *Arch Argent Pediatr* 2019;117(5):340-343.

a. Department of Pediatric Dermatology of Hospital de Niños Pedro de Elizalde.
b. Department of Dermatology of Hospital de Pediatría "Prof. Dr. Juan P. Garrahan."
c. Department of Plastic Surgery of Hospital de Pediatría "Prof. Dr. Juan P. Garrahan."
d. Department of Anatomic Pathology of Hospital de Niños Pedro de Elizalde.
e. Department of Anatomic Pathology of Hospital Nacional de Pediatría "Prof. Dr. J. P. Garrahan."
Autonomous City of Buenos Aires, Argentina.

E-mail address:
Jorge Laffargue, M.D.: drjorgealaffargue@gmail.com

Funding: None.

Conflict of interest: None.

Received: 9-16-2018
Accepted: 4-10-2019

INTRODUCTION

A pilomatrixoma is a benign neoplasm that develops from the matrix cells of hair follicles. Its precise origin is unknown and, although it has been associated with trauma and insect bites, in recent years, a beta-catenine activating mutation has been observed in 75 % of pilomatrixomas, which may be the cause of this entity. Pilomatrixomas are common in children, in the first two decades of life.[1]

Pilomatrixomas typically present as a single, hard nodule or tumor with faceted edges, normal color or blue erythematous overlying skin. They usually develop on the head and neck, although they may also be found on the limbs. They grow slowly and stabilize after a few months or years. In general, they are asymptomatic but may cause pain and swelling.[2,3]

There are other less frequent clinical presentations. In the anetodermic or pseudobullous variants, pilomatrixomas are covered by atrophic, erythematous skin and telangiectasis.[4] Rarely, they develop rapidly, resulting in a skin ulcer, and extrude calcium, and these are known as perforating pilomatrixomas.[5] Another uncommon variant is the giant pilomatrixoma, defined as measuring more than 5 cm.[6]

Sometimes, patients may have multiple pilomatrixomas. There are familial cases of multiple pilomatrixomas and multiple pilomatrixomas associated with certain syndromes, such as Turner syndrome, constitutional mismatch repair deficiency (CMMR-D), Gardner syndrome, myotonic dystrophy, and Kabuki syndrome.[7,8]

An ultrasound of the lesion allows to establish the diagnosis in the case of confounding clinical manifestations. A well-delimited image may be observed, with a peripheral hypoechoic halo, isolated microcalcifications or partial calcification, or a completely calcified nodule with intense posterior acoustic shadowing.[9]

Diagnosis is confirmed by histopathology, which shows three types of cells. Peripheral basophilic or basaloid cells, which are immature

cells of the hair follicle matrix with a large central core and numerous mitoses; transitional cells with acidophilic cytoplasm; and shadow/ghost cells without a core. Other findings include the presence of granulomatous inflammation with multinucleated giant cells, calcium deposits and/or ossification.[2]

The only treatment possible is surgical removal. Surgery may be delayed in the case of very small, asymptomatic pilomatrixomas that do not cause aesthetic alterations or in young children.[2]

There are different surgical techniques, such as lozenge resection or avulsion. The latter consists in performing an incision in the center of the pilomatrixoma and grabbing it between the thumb and index finger to cause extrusion. The tissue is undermined with Metzenbaum scissors while exerting pressure continuously. This technique reduces surgery duration compared to the lozenge technique and has a lower rate of recurrence and better aesthetic outcomes.[10] Post-operative complications include wound superinfection, hematoma, suture dehiscence, hypertrophic scar and keloid formation.

The objective of this study was to describe the epidemiological and clinical data, supplementary tests, and treatment of pilomatrixomas resected in two children's hospitals.

DESIGN

Observational, retrospective and descriptive study.

TABLE 1. *Epidemiological and clinical data*

Outcome measure	Total number
Sex	Female: 74 Male: 63
Age	From 9 months to 18 years old (mean: 9.5 years old)
Clinical manifestations	133 classical form 11 anetodermic form 3 perforating form 2 giant form
Location	39,6 %, on the upper limbs 37 %, on the head and neck 20 %, on the trunk 3,4 %, on the lower limbs

MATERIAL AND METHODS

The medical records of patients diagnosed with pilomatrixoma and seen at the Departments of Dermatology of two children's hospitals (Dr. Pedro de Elizalde and Prof. Dr. Juan P. Garrahan) between March 2011 and March 2016 were reviewed. All patients aged 0-18 years, who underwent surgery at any of the participating facilities and who had a confirmed histopathological diagnosis of pilomatrixoma were included. Patients with pilomatrixomas who were lost to follow-up were excluded.

The following outcome measures were analyzed: age at onset, sex, clinical presentation of pilomatrixoma (classical, papular, nodular, tumor, anetodermic, perforating), location, size, number of lesions in each patient, lesion recurrence, presence of family history of pilomatrixoma, and associated syndromes. Supplementary tests, histological findings, and treatment provided were assessed. The study was approved by the hospitals' Ethics Committees.

RESULTS

A total of 149 pilomatrixomas were resected in 137 patients (*Table 1*). Of them, 74 were females (54 %). Patients' age ranged from 9 months to 18 years, with a mean of 9.5 years old.

Most patients had a single pilomatrixoma, but 9 (6.57 %) had more than one. No patient had a family history of pilomatrixoma or associated conditions.

From a clinical perspective, most patients (89 %) had the classical form with the nodular, papular, and tumor variants. Among the rest of the patients, 11 had the anetodermic variant; 3, the perforating variant; and 2, giant pilomatrixoma (*Figures 1, 2, and 3*).

Most pilomatrixomas were located on the upper limbs (39.6 %) and the head and neck (37 %), followed by the trunk (20 %); only 3.4 % were on the lower limbs.

An ultrasound was requested for 133 tumors; in 124 of them (93 %), microcalcifications or completely calcified images with posterior acoustic shadowing compatible with pilomatrixoma were observed. All resected pilomatrixomas were assessed by the Department of Anatomic Pathology and showed the typical findings.

Avulsion was done in most cases, while lozenge resection was performed in anetodermic and perforating lesions (9 %). No post-operative complications were recorded in any case.

Recurrence was reported in only one patient (0.6 %).

DISCUSSION

This was the first retrospective and descriptive study of cases of pilomatrixoma carried out in two children's hospitals in Latin America. It is worth noting that our study included the largest number of cases to date.[11-15]

Although the peak of pilomatrixoma occurs in the first two decades of life and then at 50-60 years old, in our study, the youngest age at onset was 9 months old and the mean age of participants was 9.5 years. The most frequent location reported in the bibliography is the head and neck;[2-8-11] in our study, the most common location was the upper limbs. The prevalence of female sex was consistent with that reported in the bibliography.[2]

In our study, classical pilomatrixoma was the most frequent variant, in agreement with what has been reported.[2]The second most common variant in our study was anetodermicpilomatrixoma. No history of traumatic injuries was found in this variant. The three cases of perforating pilomatrixoma were already present at the time of the office visit and, also, they did not have a history of traumatic injuries. In our study, only two patients had giant pilomatrixoma. None of them had infection in addition.

Although the reported rate of recurrence is 0-6 %,[11] in the follow-up of our study only one patient had recurrence to date.

In the latest literature review of pilomatrixomas in children and in association with other abnormalities, 9 % of patients had multiple pilomatrixomas and, of them, 17 % had associated abnormalities.[8]The most frequent association was with Turner syndrome, followed by CMMR-D, Gardner syndrome, and Steinert muscular dystrophy. Single pilomatrixomas have also been reported with Kabuki syndrome.

In addition, some patients had multiple familial pilomatrixomas not associated with other conditions. The authors emphasize that, although such associations are uncommon and most were diagnosed before the onset of pilomatrixomas, it is recommended to look for them in every patient with single or multiple pilomatrixomas and to provide follow-up over time.

FIGURE 1. *Classical pilomatrixoma*



FIGURE 2. *Anetodermic or pseudobullouspilomatrixoma*



FIGURE 3. *Perforating pilomatrixoma*



In our study, 6.7 % of patients had more than one pilomatrixoma and none had a family history or associated conditions during the follow-up to date. There are no consensus or suggestions about the duration of follow-up in these patients, but it is important to obtain the complete personal and family history and conduct a complete physical exam to look for the signs of the syndromes associated with pilomatrixomas mentioned above.[8]

It is worth noting that, during tumor resection or avulsion, capillary bleeding is observed that stops once all calcium is removed. This sign has been seen in all resections done in this study and has been designated as bleeding absence.[10] It is believed that it may be because pilomatrixoma is a superficially located tumor that does not invade subcutaneous cellular tissue.

It is important to know the different presentations and courses of pilomatrixoma in children, which is a common tumor during childhood, and also to consider potential associations. The time for treatment initiation, which is always surgical, will be based on the clinical presentation, size, and rate of tumor growth. ■

REFERENCES

1. Hassnein AM, Glanz SM. Beta-catenin expression in benign and malignant pilomatrix neoplasms. *Br J Dermatol.* 2004; 150(3):511-6.
2. Hoeger PH. Differential diagnosis of skin nodules and cysts. In: Irvine AD, Hoeger PH, Yan AC (eds.). *Harper's Textbook of Pediatric Dermatology*. 3rd ed. Oxford: Willey Blackwell; 2011.Pages 92.1-6.
3. Grinspan Bozza NO. Signo de la piedra facetada. Diagnóstico del pilomatrixoma. *Arch Argent Dermatol.* 2007; 57(4):203-5.
4. Concha MR, Farías MM, Abarzúa A, Droppelmann N, et al. Pilomatrixoma: una presentación clínica inusual. *Arch Argent Pediatr.* 2011; 109(6):e116-8.
5. Ces Costa M, Arias M, Bounsante M, Abeladaño A, et al. Lesión tumoral en muslo. *Arch Argent Dermatol*. 2007; 58(2):75-7.
6. Stefano P, Apa S, Balancini B. Pilomatrixoma gigante y ulcerado en un niño. *Actas Dermasifiliogr*. 2013; 104(10): 924-39.
7. García-Arpa M, Vera-Iglesias E, GarcíaRojo M, Romero-Aguilera G, et al. Pilomatrixomas múltiples. *Med Cutan IberLat Am.* 2010; 38(1):48-51.
8. Richet C, Maza A, Dreyfus I, Bourrat E, et al. Childhood pilomatricomas: associated anomalies. *PediatrDermatol.* 2018; 35(5):548-51.
9. Garioni E, Danesino G, Madonia L. Pilomatricoma: sonographic features. *J Ultrasound.* 2008; 11(2):76-8.
10. Laffargue JA, Merediz J, Stefano P. Dermatología quirúrgica pediátrica. In: De Carli E, Jaled M, Coringrato M, Galimberti G, et al. *Dermatología quirúrgica y estética*. Buenos Aires: Journal; 2014.Pages 105-14.
11. Cigliano B, Baltogiannis N, De Marco M, Faviou E, et al. Pilomatricoma in childhood: a retrospective study from three European paediatric centres. *Eur J Pediatr.* 2005; 164(11):673-7.
12. Pulvermacker B, Seroussi D, Haddad R, Mitrofanoff M. Pilomatricome ou épithéliome calcifié de Malherbe: a propos d´une série de 89 cas chez l´énfant. *Ann Chir Plast Esthet.* 2007; 52(1):39-42.
13. Cypel TKS, Vijayasekara V, Somers GR, Zuker RM. Pilomatricoma: Experience of the hospital for sick children. *Can J Plast Surg.* 2007; 15(3):159-61.
14. Hassan F, Stephens E, Fallon S, Schady D, et al. Characterizing pilomatricomas in children: a single institution experience. *J Pediatr Surg.* 2013; 48(7):1551-6.
15. Kwon D, Grekov K, Krishnan M, Dyleski R. Characteristics of pilomatrixoma in children: a review of 137 patients. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2014; 78(8):1337-41.

Detection of hypertension and its relation to other cardiovascular risk factors in adolescents who request a medical fitness certificate for school

Micaela Amor, M.D.[a], Luciana Pronsky, M.D.[a], Carla Irazabal, M.D.[a], Sofía Ortiz de Latierro, M.D.[a], María B. Tapia, M.D.[a] and Eugenia Sarcona, M.D.[a]

ABSTRACT

Arterial hypertension (HTN) may begin in childhood and is related to other risk factors, such as obesity and a sedentary lifestyle.

In this study, the prevalence of HTN was estimated and the factors associated with it were assessed in adolescents aged 15-19 years who attended the Center for Health and Community Action no. 12 to request their medical fitness certificate for school. The following data were collected: age, sex, family history of HTN, current smoking, physical activity, weight, height, waist circumference, and blood pressure.

A total of 289 adolescents were assessed; their mean age was 16.6 years. Among them, 48.6 % were males; 6.6 % had HTN; 10.9 % were obese; and 13.4 % had a larger waist circumference. The presence of HTN was significantly associated with obesity and a larger waist circumference, but no significant association was observed with the other studied outcome measures.

Key words: *adolescent, arterial hypertension, sedentary lifestyle, obesity, fitness.*

http://dx.doi.org/10.5546/aap.2019.eng.344

To cite: Amor M, Pronsky L, Irazabal C, Ortiz de Latierro S, et al. Detection of hypertension and its relation to other cardiovascular risk factors in adolescents who request a medical fitness certificate for school. *Arch Argent Pediatr* 2019;117(5):344-347.

a. Center for Health and Community Action no. 12, Programmatic Area of Hospital "Ignacio Pirovano," Autonomous City of Buenos Aires.

E-mail address:
Eugenia Sarcona, M.D: ugesarcona@hotmail.com

Funding: None.

Conflict of interest: None.

Received: 10-22-2018
Accepted: 4-16-2019

INTRODUCTION

Cardiovascular disease is still the most common cause of disability and death and the second leading cause of chronic kidney failure in adults, both in Argentina and worldwide.[1,2] In many cases, this may be prevented, and an adequate management of blood pressure (BP) and other risk factors (RFs) since childhood reduces the incidence of cardiovascular disease in adulthood.[3]

The pandemic of obesity in children and adolescents, together with the risk for early ventricular hypertrophy and atherosclerosis, makes it relevant to track cardiovascular RFs since childhood to reduce long-term health risks. Essential HTN is the leading cause of HTN in adolescents, with multiple associated RFs; of these, obesity is the most prevalent one.[4]

There is little information about the prevalence of HTN in healthy adolescents worldwide and in our setting in particular, with values that range from 2 % to 8 % in the population younger than 18 years.[5,6]

Considering that the level of BP in adolescence is the main RF for HTN in adulthood,[7] it is interesting to establish the prevalence of HTN in this age group and its relation to other cardiovascular RFs to implement early preventive and health promotion actions.

OBJECTIVE

To estimate the prevalence of HTN and assess the factors associated with it in adolescents who request a medical fitness certificate (MFC) for school.

MATERIALS AND METHODS

Design: Cross-sectional, analytical study.

Inclusion criteria: Adolescents aged 15-19 years who attended the Center for Health and Community Action (Centro de Salud y Acción Comunitaria, CeSAC) no. 12, which depends on Hospital "Ignacio Pirovano" in the Autonomous City of Buenos Aires, to request a

MFC between May and October 2017 and who agreed to participate in the study.

Exclusion criteria: Patients with HTN receiving medication, diagnosed secondary HTN, diabetes, history of kidney or cardiovascular disease, and a history of juvenile rheumatic disease.

Outcome measures

Blood pressure

- HTN: average systolic and/or diastolic BP ≥ 95th percentile.
- High blood pressure: average systolic and/or diastolic BP ≥ 90th and < 95th percentile.
- Normal blood pressure: average systolic and/or diastolic BP < 90th percentile.

BP measurement: BP was measured with the participant in sitting position, with the back against the backrest and the dominant arm at the level of the heart, after 30 minutes of not smoking or doing physical activity (PA). The average value was established among 3 measurements made every 2 minutes using a semi-automatic sphygmomanometer (Omron HEM-741 CINT).

Body mass index (BMI): It was estimated based on the weight (kg)/height (m^2) formula. A BMI percentile > 85 was used to define overweight and a BMI percentile > 97, to refer to obesity.[8]

Waist circumference: The circumference was measured at the upper edge of the iliac crest using a non-extensible tape measure (Calibres Argentinos). The participant was standing, with the waist uncovered, both arms relaxed on the sides and breathing calmly. Waist circumference was considered larger if it was > 90th percentile.[8]

PA: It was defined as the number of daily minutes spent doing PA. All minutes spent every day of the week doing PA were added and divided by 7 to establish the average daily minutes. Participants were considered to have a sedentary lifestyle if they did less than 60 minutes of PA every day.[9]

Family history of HTN: Adolescents who referred that their father and/or mother had HTN were considered to have a positive family history.

Smoking: Current smoking was considered positive.

Sex: Biological sex.

Age: Years and months old.

Statistical analysis

Adolescents were assessed by sex and height using the standard charts proposed by the Sociedad Argentina de Pediatría and then they were assigned by age and height percentile to the BP charts proposed by the American Academy of Pediatrics.[10,11]

Outcomes were described using absolute numbers and percentages or mean and standard deviation, as applicable. For the univariate and multivariate analysis, the χ^2 test or Fisher's exact test and logistic regression were used. A p value < 0.05 was considered statistically significant, and the 95 % confidence interval (CI) was estimated. The Statistix version 8.0 and VCCstat v.Beta 2.11 statistical software programs were used.

Ethical considerations

This study was approved by the Research Ethics Committee of Hospital "Ignacio Pirovano" and, in all cases, the participants' written informed consent was obtained.

All adolescents and their family members who were observed to have a RF were given advice on it and were asked to return for a visit to confirm diagnosis and receive follow-up.

RESULTS

A total of 289 adolescents aged 15-19 years were assessed. One patient was excluded because she was receiving antihypertensive drugs. All other patients who attended the CeSAC no. 12 to request a MFC agreed to participate in the study and were eligible.

Mean age: 16.6 years; 134 (46.4 %) were males; 19 (6.6 %) had HTN; 66 (22.8 %), high BP; 33 (11.4 %), obesity; 41 (14.2 %), overweight; 42 (14.5 %), larger waist circumference (LWC); 63 (21.8 %), family history of HTN; 33 (11.4 %), smoking; 232 (80.3 %), sedentary lifestyle (*Table 1*).

The univariate analysis found a significant association between HTN values and male sex ($p < 0.001$, odds ratio [OR]: 6.9, 95 % CI: 2-23.9), obesity and overweight ($p < 0.001$, OR: 5.7, 95 % CI: 2.2-15.2), and LWC ($p < 0.001$, OR: 8.3, 95 % CI: 3.1-21.9) (*Table 2*).

In the multivariate analysis adjusted for sex, obesity –estimated as per BMI and LWC– continued showing a significant and independent relation to the presence of HTN (LWC: $p < 0.001$, OR: 10.2, 95 % CI: 3.6-28.8; obesity and overweight: $p < 0.001$, OR: 7.3, 95 % CI: 2.6-20.0; obesity: $p < 0.001$, OR: 11.8, 95 % CI: 4.0-34.7) (*Table 3*).

DISCUSSION

In the studied adolescents, the prevalence of HTN was observed to be 6.6 % and mainly

associated with obesity and overweight, which had a prevalence of 11.4 % and 14.2 %, respectively.

The study of cardiovascular risk factors in adolescents (ERICA)[5] suggested that cardiovascular disease started early in life and that the risk for it was determined by the synergistic effect of cardiovascular RFs over time. The frequent association among obesity, sedentary lifestyle, dyslipidemia, and diabetes increased the atherogenic power of HTN.

In another study,[12] overweight and obese adolescents had more body fat and a higher BP than normal weight adolescents. Also, a

TABLE 1. *General characteristics. N = 289*

		% (n)	95 % CI
Age (years) (mean ± SD)		16.6 ± 1.29	
	15	22.5 (65)	
	16	28 (81)	
	17	23.9 (69)	
	18	13.8 (40)	
	19	11.8 (34)	
Sex	Girls	53.6 (155)	
	Boys	46.4 (134)	
Family history of HTN		21.8 (63)	17.3-27.1
Current smoking		11.4 (33)	8.1-15.8
Sedentary lifestyle		80.3 (232)	75.1-84.6
Larger waist circumference		14.5 (42)	10.8-19.2
Nutritional status	Overweight	14.2 (41)	10.5-18.9
	Obesity	11.4 (33)	8.1-15.8
High blood pressure		22.8 (66)	18.2-28.2
HTN		6.6 (19)	4.1-10.2

CI: confidence interval; SD: standard deviation; HTN: hypertension.

TABLE 2. *Univariate analysis. N = 289*

	All	HTN, n (%)	No HTN, n (%)	*p*	OR	95 % CI
Boys (b)	134 (46.4)	16 (5.5)	118 (40.8)	< 0.001	6.9	2-23.9
Sedentary lifestyle (b)	232 (80.3)	14 (4.8)	218 (75.4)	0.46	0.7	0.2-1.9
Family history (a)	63 (21.8)	5 (1.7)	58 (20.1)	0.62	1.3	0.4-3.8
Smokers (a)	33 (11.4)	2 (0.7)	31 (10.7)	0.9	0.9	0.2-4.1
Larger waist circumference (b)	42 (14.5)	10 (3.5)	32 (11.1)	< 0.001	8.3	3.1-21.9
Obesity and overweight (b)	74 (28.7)	12 (4.1)	62 (21.4)	< 0.001	5.7	2.2-15.2
Obesity (b)	33 (11.4)	9 (3.1)	24 (8.3)	< 0.001	9.2	3.4-24.9

CI: confidence interval; OR: odds ratio; HTN: hypertension.
(a) Fisher's exact test, (b) χ^2 test, p = 0.05.

TABLE 3. *Multivariate analysis. N = 289*

	Coefficient	Standard error	*p*	OR	95 % CI
Sex	2.16	0.66	0.001	8.7	2.4-31
Obesity and overweight	1.98	0.51	< 0.001	7.3	2.6-20
Obesity	2.46	0.55	< 0.001	11.8	4.0-34.7
Larger waist circumference	2.32	0.53	< 0.001	10.2	3.6-28.8

OR: odds ratio; CI: confidence interval.
Logistic regression; the presence of obesity and overweight, obesity, and larger waist circumference was adjusted for male sex in relation to HTN. p = 0.05.

relationship was observed between nutritional status and BP in both male and female adolescents.

The increase of obesity, estimated by both BMI and waist circumference, showed a close relation to high BP values in our study and in similar studies carried out in different parts of Argentina and at an earlier age, before the onset of adolescence.[13-15]

No significant relation was observed between high BP values and RFs, such as family history, sedentary lifestyle, and smoking. This is believed to be explained by the small sample size, the main limitation of this study. It is also worth noting the high percentage of sedentary lifestyle (80.3 %). In part, it is considered to be due to the parameter selected to estimate it (60 minutes of PA every day) and the fact that the studied adolescents were not allowed to do PA at school until they obtained the MFC, and this was the time when the study was conducted. Thus, measured PA corresponded to exercise done outside school, which would probably increase the prevalence of sedentary lifestyle.

On the other side, in this study, BP was measured in the dominant arm and not always in the right arm, which may lead to underdiagnosing HTN in left-handed patients with coarctation of the aorta. Such underestimation is expected to be minimized given the study participants' age, the low prevalence of coarctation of the aorta, and the fact that most of the population was right-handed.

It is worth noting the importance and the mandatory nature of measuring BP and assessing nutritional status during medical visits with adolescents. Considering the values obtained here, an action plan that includes guidance on healthy eating and that underscores the relevance of aerobic exercise as a preventive measure should be implemented.

The visit to request the MFC for school is many times the only chance of contact between individuals in this age group and the health system; for this reason, the MFC becomes an instance for education and empowerment in relation to healthy habits and practices in adolescence as a preparation for adult life.

To conclude, the rate of HTN in the studied adolescent population was 6.6 % and was associated with the presence of obesity and LWC; no significant association was established with the other studied outcome measures. ■

REFERENCES

1. Organización Mundial de la Salud. Las 10 principales causas de defunción. [Accessed on: March 2019]. Available at: https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death.
2. Argentina. Ministerio de Salud. Dirección Nacional de promoción de la salud y control de enfermedades no transmisibles. Mortalidad. [Accessed on: April 2019]. Available at: http://www.msal.gob.ar/ent/index.php/vigilancia/areas-de-vigilancia/mortalidad.
3. Assadi F. Prehypertension: a warning sign of future cardiovascular risk. *Int J Prev Med*. 2014; 5(Suppl 1):S4-9.
4. Yang Q, Zhong Y, Merritt R, Coqswell ME. Trends in High Blood Pressure among United States Adolescents across Body Weight Category between 1988 and 2012. *J Pediatr*. 2016; 169:166-73.e3.
5. Abraham CW, Blanco G, Coloma G, Cristaldi A, et al. ERICA. Estudio de los factores de riesgo cardiovascular en adolescentes. *Rev Fed Arg Cardiol*. 2013; 42(1):29-34.
6. Díaz A, Calandra L. Presión arterial elevada en niños y adolescentes escolarizados de Argentina en los últimos 25 años: revisión sistemática de estudios observacionales. *Arch Argent Pediatr*. 2017; 115(1):5-11.
7. Redwine K, Falkner B. Progression of Prehypertension to Hypertension in Adolescents. *Curr Hypertens Rep*. 2012; 14(6):619-25.
8. Comité Nacional de Nutrición, Sociedad Argentina de Pediatría. Guías de práctica clínica para la prevención, el diagnóstico y el tratamiento de la obesidad. *Arch Argent Pediatr*. 2011; 109(3):256-66.
9. Organización Mundial de la Salud. Recomendaciones mundiales sobre actividad física para la salud. 2010. [Accessed on: April 2019]. Available at: https://www.who.int/dietphysicalactivity/factsheet_recommendations/es/.
10. National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Children and Adolescents. 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.
11. Grupo de Hipertensión, Sociedad Argentina de Pediatría. Consenso sobre factores de enfermedad cardiovascular en pediatría. Hipertensión arterial en el niño y el adolescente. *Arch Argent Pediatr*. 2005; 103(4):348-66.
12. Cossio-Bolaños M, Cossio-Bolaños W, Araya Menacho A, Gómez Campos R, et al. Estado nutricional y presión arterial de adolescentes escolares. *Arch Argent Pediatr*. 2014; 112(4):302-7.
13. Gotthelf S, Fonseca M. Hipertensión arterial y su asociación con variables antropométricas en adolescentes escolarizados de la ciudad de Salta (Argentina). *Rev Fed Arg Cardiol*. 2012; 41(2):96-102.
14. Zeberio N, Malpeli A, Apezteguia M, Carballo M, et al. El estado nutricional de niños escolares y su relación con la tensión arterial. *Arch Argent Pediatr*. 2013; 111(2):92-7.
15. Szer G, Kovalsky I, De Gregorio M. Prevalencia de sobrepeso, obesidad y su relación con hipertensión arterial y centralización del tejido adiposo en escolares. *Arch Argent Pediatr*. 2010; 108(6):492-8.

Trisomía 9p. Una breve descripción clínica, diagnóstica y terapéutica

Trisomy 9p. A brief clinical, diagnostic and therapeutic description

Prof. Francisco Cammarata-Scalisi[a]

RESUMEN

La trisomía del 9p se caracteriza por la duplicación de todo o de algún segmento del brazo corto del cromosoma 9. Es una de las anomalías autosómicas estructurales más frecuentes en recién nacidos. Esta región es relativamente pobre en genes, por lo que puede ser más compatible con la supervivencia. Se caracteriza por presentar retraso del crecimiento, psicomotor y mental, dismorfias cráneo-faciales, alteraciones esqueléticas, así como anomalías en el sistema nervioso central, cardiopatías congénitas y alteraciones renales en menor frecuencia. Para realizar el diagnóstico, debe desarrollarse el estudio citogenético mediante la técnica de banda G, y, si está disponible, se recomienda la hibridación por fluorescencia *in situ*, complementada por la hibridación genómica comparativa, para la mejor comprensión de la correlación genotipo-fenotipo. La evaluación debe ser interdisciplinaria, en la que se incluya un oportuno asesoramiento genético familiar y, con ello, las opciones terapéuticas disponibles y de forma precoz.

Palabras clave: *trisomía 9p, diagnóstico, asesoramiento genético, tratamiento.*

http://dx.doi.org/10.5546/aap.2019.e473
Texto completo en inglés:
http://dx.doi.org/10.5546/aap.2019.eng.e473

Cómo citar: Cammarata-Scalisi F. Trisomía 9p. Una breve descripción clínica, diagnóstica y terapéutica. *Arch Argent Pediatr* 2019;117(5):e473-e476.

a. Unidad de Genética Médica, 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: 11-9-2018
Aceptado: 25-3-2019

INTRODUCCIÓN

La trisomía del brazo corto del cromosoma 9 (9p) es una de las anomalías autosómicas estructurales más frecuentes en los recién nacidos.[1] Una posible explicación puede deberse a que esta región es relativamente pobre en genes, por lo que puede ser más compatible con la supervivencia.[1-3] Representa la cuarta trisomía autosómica en frecuencia después de las trisomías 21, 18 y 13.[2,4]

Descrita por primera vez en cuatro pacientes por Rethoré et ál. en 1970[1-5] y, luego, delineada por Centerwall y Beatty-DeSana en 1975,[4] es una entidad clínicamente reconocible y, hasta la fecha, más de 200 casos han sido informados en la literatura.[1-6] Se caracteriza por la duplicación de todo (*Figura 1*) o de algún segmento del 9p.[2]

CLÍNICA

Se distingue por presentar retraso del crecimiento, psicomotor y mental. Entre las dismorfias cráneo-faciales, pueden exhibir microbraquicefalia,[1-4,7] fontanela anterior amplia,[2,7] hendiduras palpebrales hundidas, hacia abajo y afuera,[1-3,7] hipertelorismo,[1,2,3,8] raíz nasal prominente, punta nasal bulbosa,[1,3,7,9] *filtrum* corto,[3] comisuras labiales hacia abajo,[1,7-9] micrognatia,[2,7] pabellones auriculares de implantación baja,[1,3] protuberantes y malformados.[2,9] El cuello puede ser corto y ancho,[3] se puede evidenciar cifoescoliosis,[2] lordosis,[2,6] talla baja,[3-5] de inicio pre- o posnatal,[5] con frecuencia, asociado al retraso en la edad ósea,[1,2,5] anomalías en las extremidades caracterizada por dedos cortos,[1,10] clinodactilia del quinto dedo,[9] uñas de los dedos de los pies hipoplásicas.[1] En menor frecuencia, pueden ocurrir anomalías en el sistema nervioso central,[2,4,6,7] cardiopatías congénitas y alteraciones renales.[2,4,6,7] Algunos estudios mostraron una asociación con hepatoblastoma,[7,9,11] carcinoma hepatocelular,[11,12] convulsiones, comportamiento autolesivo,[8] disfagia,[9] lupus eritematoso y presencia de queloides.[8] En la *Tabla 1*,[1-4,6,13] se muestran los hallazgos clínicos que pueden evidenciarse en la trisomía 9p con sus respectivas frecuencias.

Las alteraciones en el sistema nervioso central se deben estudiar, particularmente, en los individuos con epilepsia y alteraciones

de la migración neuronal.[6] Entre otras, se describen la malformación de Dandy-Walker, ventriculomegalia, agenesia o hipoplasia del cuerpo calloso[14,15] y cisterna magna amplia.[14]

Además, se ha descrito la deficiencia de la hormona de crecimiento[2] y, menos frecuentemente, la deficiencia del factor de crecimiento similar a la insulina tipo 1.[2,16] El tratamiento con la hormona de crecimiento humana recombinante puede ser considerado en los pacientes con trisomía 9p que presenten talla baja, teniendo en cuenta el grado de discapacidad intelectual y el potencial de inclusión social cuando se recomienda este tratamiento. No obstante, se deben realizar estudios adicionales para establecer los beneficios del aumento de estatura en este grupo de pacientes.[5]

ETIOLOGÍA

La trisomía parcial del 9p ocurre, en la mayoría de los casos, como resultado de la translocación recíproca parental entre el cromosoma 9 y otro autosoma.[2,3,8] Por lo tanto, la heterogeneidad fenotípica se correlaciona con el tamaño variable del segmento duplicado (que produce la trisomía 9p) y la monosomía del otro segmento cromosómico.[3,4,8] En menor proporción, se debe a una alteración genética espontánea (*de novo*), que ocurre por razones desconocidas en el desarrollo embrionario temprano, es decir, no transmitida por ninguno de sus progenitores.[2,8]

Por lo anteriormente dicho, se puede dificultar la correlación genotipo-fenotipo por la presencia de pequeñas deleciones o duplicaciones que afectan a otros cromosomas en la mayoría de los casos informados de trisomía 9p.[2,10] Estas alteraciones genéticas adicionales dificultan comprender qué anomalías son causadas por la trisomía 9p y cuáles por los otros cambios cromosómicos.[10] En algunos casos, un segmento extra del brazo largo del cromosoma 9 también puede estar presente.[2]

No obstante, la gravedad clínica está relacionada con la extensión del segmento duplicado en 9p.[3,4] Los estudios de correlación de genotipo-fenotipo en casos de trisomía parciales

Figura 1. *Estudio citogenético mediante banda G en una paciente femenina con duplicación completa del 9p, como se muestra en la flecha*

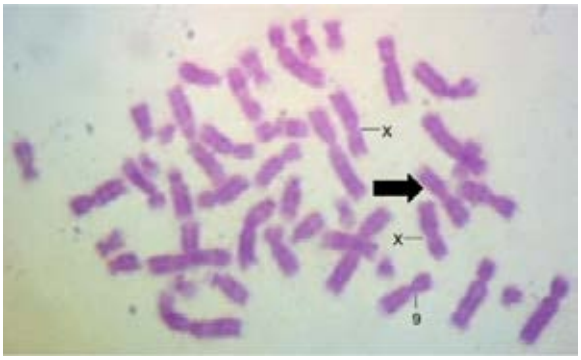


Tabla 1. *Hallazgos clínicos en la trisomía 9p y su frecuencia en porcentaje*[1-4,6,13]

Hallazgo	Frecuencia (%)
Talla baja	99
Retraso en la edad ósea	99
Punta nasal bulbosa	95
Comisuras labiales hacia abajo	95
Braquidactilia	90
Clinodactilia	90
Braquimesodactilia	90
Alteración en el lenguaje	90
Pliegue transverso único	80-95
Retardo en la pubertad	70-90
Estrabismo	70-80
Filtrum corto	70-80
Hipertelorismo	70-80
Pabellones auriculares malformados y de baja implantación	70-80
Microbraquicefalia	70-75
Hipoplasia de falanges	70-75
Uñas hipoplásicas	70-75
Enoftalmos	60-70
Hendiduras palpebrales hacia abajo y afuera	60-70
Paladar ojival	60-70
Cuello corto y ancho	60-70
Hipotonía	60-70
Bajo peso al nacer	50-70
Cifoescoliosis	60
Lordosis	60
Retraso mental	60
Luxación de cadera	30-40
Hipoplasia cerebral	< 30
Hipoplasia cerebelosa	< 30
Ventriculomegalia	< 30
Agenesia e hipoplasia de cuerpo calloso	< 30
Quistes en plexos coroideos	< 30
Epilepsia	< 30
Cardiopatía congénita	25
Comunicación interventricular	25
Anomalía de Ebstein	10-20
Persistencia de ducto arterioso	10-20
Labio y paladar hendido	5
Pliegues epicánticos	NP
Labio superior fino	NP
Microrretrognatia	NP
Micropene	NP
Malformación renal	Infrecuente
Hernia umbilical	Infrecuente

NP: no precisado.

de 9p sugirieron que la región crítica para el fenotipo se encontraba en 9p22 → p24, mientras que Christ et al. propusieron una región más corta en 9p22.1 → p23.[3]

Por su parte, la trisomía 9pter-p11 se asocia con características cráneo-faciales típicas,[3] mientras que la trisomía 9p21.1-q22-32 se asocia con características cráneo-faciales más graves.[2] La trisomía 9pter → q11-13 muestra defectos esqueléticos y cardíacos, además de las características cráneo-faciales.[3] La hendidura orofacial es un hallazgo infrecuente, y la región específica asociada a este hallazgo aún no se ha identificado claramente.[10]

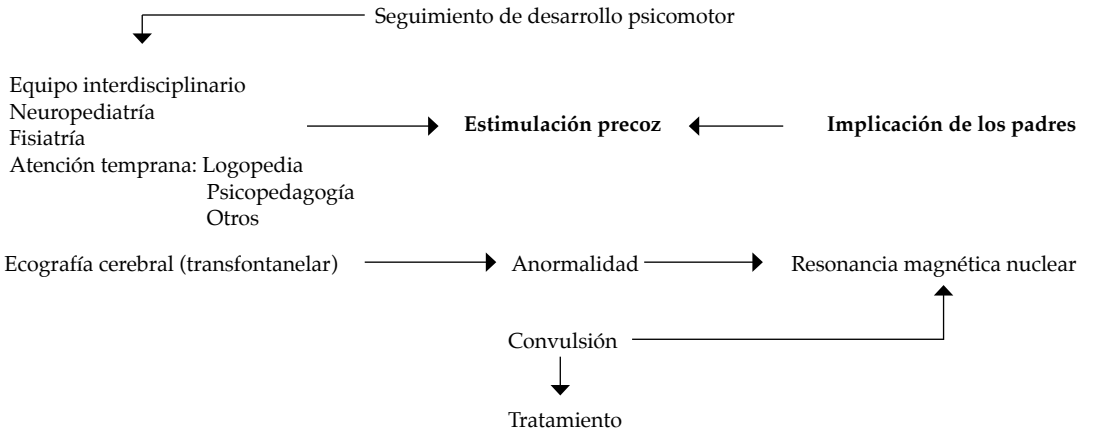
Se ha sugerido que los efectos de dosificación de los genes ubicados en 9pter-q22 contribuyen a la etiología del ya comentado síndrome de Dandy-Walker.[15] Por lo tanto, el efecto de dosificación de genes, junto con las influencias ambientales, pueden ser los responsables de las diversas anomalías presentes en el sistema nervioso central que se evidencian en esta entidad.[14]

DIAGNÓSTICO, MANEJO Y TRATAMIENTO

La orientación diagnóstica debe ir dirigida a confirmar la existencia de la cromosomopatía, inicialmente, a través del estudio citogenético mediante la técnica de banda G, y, si está disponible, se recomienda la realización de hibridación por fluorescencia *in situ*,[6] complementada por la hibridación genómica comparativa, la cual es una técnica más precisa para medir los cambios en el número de copias en todo el genoma. Este método permite determinar la región del cromosoma 9 y su tamaño, así como los otros implicados, lo que posibilita una comprensión más completa de las correlaciones genotipo-fenotipo.[10,17] Ante la presencia de una alteración cromosómica estructural, estos estudios se deben realizar tanto al paciente como a los padres para identificar el origen de la translocación y garantizar, así, un adecuado asesoramiento genético. Si uno de los progenitores es portador, el riesgo de recurrencia varía del 2 % al 15 %.[6]

Entre las exploraciones básicas complementarias recomendables para definir la expresión fenotípica, se mencionan la ecografía cerebral (transfontanelar) y, en los casos en que se encuentre alguna anormalidad o existan signos clínicos indicativos de anomalía estructural, como la convulsión, debería realizarse la resonancia magnética cerebral. En el tratamiento de las convulsiones, se indicará el fármaco más apropiado de acuerdo con el tipo de crisis. Además, se debe realizar el seguimiento del desarrollo psicomotor por un equipo interdisciplinario, en el que intervenga el neuropediatra, el fisioterapeuta y los distintos

FIGURA 2 *Evaluaciones necesarias en un paciente con trisomía 9p*[6]



Evaluaciones complementarias: tratamiento médico o quirúrgico

Oftalmología
Endocrinología: perfil tiroideo, hormona de crecimiento
Ortopedia y Traumatología
Oncología: seguimiento
Cardiología: electrocardiograma y ecocardiograma
Nefrología: ecografía renal
Radiología: radiografía de mano, ecografía abdominal
Genética médica: asesoramiento genético

profesionales del equipo de atención temprana, como el logopeda, psicopedagogo, entre otros. Es fundamental en su tratamiento la intervención sobre el retraso psicomotor a través de la estimulación precoz, que debe iniciarse lo más temprano posible. Por su parte, la implicación de los padres en ella resulta determinante para obtener los mejores resultados.[6]

Así mismo, debe realizarse la evaluación por Oftalmología, Cardiología, Endocrinología, Nefrología, Ortopedia y Traumatología y Radiología para evidenciar la presencia de la hipoplasia de falanges, entre otros, así como los seguimientos por los servicios de Oncología, Genética Médica y Pediatría, como se muestra en la *Figura 2*. El pronóstico es muy variable de acuerdo con el grado de retraso psicomotor, la aparición de convulsiones o la existencia de cardiopatía, que constituyen los factores más determinantes.[6]

CONCLUSIONES

La trisomía 9p, también conocida como síndrome de Rethoré, es una entidad clínica reconocible, y los hallazgos cráneo-faciales pueden considerar el diagnóstico.[2,18] Se debe a la duplicación parcial o completa del 9p[6] y es una entidad relativamente infrecuente compatible con la vida.[5] No obstante, las alteraciones en el lenguaje, la deglución, pulmonares y nutricionales pueden afectar la calidad de vida.[9] La variabilidad fenotípica parece depender del tamaño del desequilibrio genómico presentado en cada caso.[5]

Finalmente, poco se ha hecho referencia a los diagnósticos diferenciales de esta entidad, que son complejos, ante la amplia presentación clínica que puede exhibir. En este caso, se hace necesario descartar otras entidades cromosómicas, entre ellas, el síndrome de Turner, o génicas, como el síndrome de Smith-Magenis, en las que pueden coexistir alteraciones en el crecimiento, el desarrollo psicomotor, el coeficiente intelectual, el lenguaje, así como la presencia de dismorfias, trastornos esqueléticos y afectación en distintos órganos.

El objetivo de esta revisión es orientar el diagnóstico clínico y citogenético con métodos convencionales o moleculares disponibles, con la finalidad de brindar oportuno asesoramiento genético familiar y, con ello, las opciones terapéuticas disponibles y de forma precoz.[6] ■

REFERENCIAS

1. Bouhjar IB, Hannachi H, Zerelli SM, Labalme A, et al. Array-CGH study of partial trisomy 9p without mental retardation. *Am J Med Genet* A. 2011; 155A(7):1735-9.
2. Stagi S, Lapi E, Seminara S, Guarducci S, et al. Long-term auxological and endocrinological evaluation of patients with 9p trisomy: a focus on the growth hormone-insulin-like growth factor-I axis. *BMC Endocr Disord*. 2014; 14:3.
3. Guilherme RS, Meloni VA, Pérez AB, Pilla AL, et al. Duplication 9p and their implication to phenotype. *BMC Med Genet*. 2014; 15:142.
4. Brambila-Tapia AJ, Neira VA, Vásquez-Velásquez AI, Jiménez-Arredondo RE, et al. Pure 9p trisomy derived from a terminal balanced unreciprocal translocation. *Genet Couns*. 2014; 25(3):289-97.
5. Canton AP, Nishi MY, Furuya TK, Roela RA, et al. Good response to long-term therapy with growth hormone in a patient with 9p trisomy syndrome: A case report and review of the literature. *Am J Med Genet A*. 2016; 170A(4):1046-9.
6. San Román Muñoz M, Herranz Fernández JL, Tejerina Puente A, Arteaga Manjón-Cabeza R, et al. Trisomía 9p. *An Pediatr (Barc)*. 2004; 61(4):336-9.
7. Martín-De Saro MD, Valdés-Miranda JM, Plaza-Benhumea L, Pérez-Cabrera A, et al. Characterization of a complex chromosomal rearrangement involving a de novo duplication of 9p and 9q and a deletion of 9q. *Cytogenet Genome Res*. 2015; 147(2-3):124-9.
8. Feng A, Dai X, Wang X, Gao Y, et al. Molecular genetic analysis of partial 9p trisomy in two Chinese families with mental retardation and facial anomaly. *J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci*. 2011; 31(4):570.
9. Rossi NF, Gatto AR, Cola PC, Souza DH, et al. Oropharyngeal dysphagia and language delay in partial trisomy 9p: case report. *Genet Mol Res*. 2009; 8(3):1133-8.
10. Jelin A, Perry H, Hogue J, Oberoi S, et al. Clefting in trisomy 9p patients: genotype-phenotype correlation using microarray comparative genomic hybridization. *J Craniofac Surg*. 2010; 21(5):1376-9.
11. Schnater JM, Schouten-van Meeteren AY, Heins YM, Aronson DC. Hepatoblastoma in a patient with a partial trisomy 9p syndrome: a case report. *Cancer Genet Cytogenet*. 2005; 156(1):77-9.
12. Kitay-Cohen Y, Amiel A, Ashur Y, Fejgin MD, et al. Analysis of chromosomal aberrations in large hepatocellular carcinomas by comparative genomic hybridization. *Cancer Genet Cytogenet*. 2001; 131(1):60-4.
13. De Pater JM, Ippel PF, Van Dam WM, Loneus WH, et al. Characterization of partial trisomy 9p due to insertional translocation by chromosomal (micro)FISH. *Clin Genet*. 2002; 62(6):482-7.
14. Samanta D, Ramakrishnaiah R. Novel brain magnetic resonance imaging finding in a patient with trisomy 9p syndrome. *Acta Neurol Belg*. 2015; 115(3):431-2.
15. Temtamy SA, Kamel AK, Ismail S, Helmy NA, et al. Phenotypic and cytogenetic spectrum of 9p trisomy. *Genet Couns*. 2007; 18(1):29-48.
16. Amasdl S, Natiq A, Elalaoui SC, Sbiti A, et al. Insulin-like growth factor type 1 deficiency in a Moroccan patient with de novo inverted duplication 9p24p12 and developmental delay: a case report. *J Med Case Rep*. 2016; 10(1):122.
17. Al Achkar W, Wafa A, Moassass F, Liehr T. Partial trisomy 9p22 to 9p24.2 in combination with partial monosomy 9pter in a Syrian girl. *Mol Cytogenet*. 2010; 3:18.
18. Concolino D, Cinti R, Moricca M, Andria G, et al. Centric fission of chromosome 9 in a boy with trisomy 9p. *Am J Med Genet*. 1998; 79(1):35-7.

Trisomy 9p. A brief clinical, diagnostic and therapeutic description

Prof. Francisco Cammarata-Scalisi[a]

ABSTRACT

Trisomy 9p is characterized by the partial or complete duplication of the short arm of chromosome 9. It is one of the most common autosomal structural abnormalities in newborn infants. This is a relatively poor gene region, so it may be more compatible with survival. It is characterized by delayed mental and psychomotor growth, craniofacial dysmorphisms, skeletal alterations, central nervous system abnormalities, congenital heart disease, and, to a lesser extent, kidney disorders. To establish a diagnosis, it is necessary to perform a cytogenetic study with G bands and, if available, fluorescence *in situ* hybridization complemented with comparative genomic hybridization for a better understanding of the genotype-phenotype correlation. Assessment should be interdisciplinary and encompassing a timely family genetic counseling, together with available therapeutic options in an early manner.

Key words: *trisomy 9p, diagnosis, genetic counseling, treatment.*

http://dx.doi.org/10.5546/aap.2019.eng.e473

To cite: Cammarata-Scalisi F. Trisomy 9p. A brief clinical, diagnostic and therapeutic description. *Arch Argent Pediatr* 2019;117(5):e473-e476.

INTRODUCTION

Trisomy of the short arm of chromosome 9 (9p) is one of the most common autosomal structural abnormalities in newborn infants.[1] A potential explanation may be that this is a relatively poor gene region, so it may be more compatible with survival.[1-3] Trisomy 9p accounts for the fourth most frequent autosomal trisomy, after trisomies 21, 18, and 13.[2,4]

It was first described in 4 patients by Rethoré et al. in 1970[1-5] and then outlined by Centerwall and Beatty-DeSana in 1975.[4] It is a clinically recognizable entity and, to date, more than 200 cases have been reported in the bibliography.[1-6] It is characterized by the complete (*Figure 1*) or partial duplication of 9p.[2]

CLINICAL FINDINGS

It is marked by delayed mental and psychomotor development. Craniofacial dysmorphisms include microbrachycephaly,[1-4,7] wide anterior fontanelle,[2,7] down and upward slant of palpebral fissures,[1-3,7] hypertelorism,[1,2,3,8] prominent nasal root, bulbous nose tip,[1,3,7,9] short philtrum,[3] down-turned corners of mouth,[1,7-9] micrognathia,[2,7] low-set ears,[1,3] and malformed, protruding ears.[2,9] The neck may be short and webbed,[3] and kyphoscoliosis, lordosis,[2,6] short stature[3-5] are evidenced in the pre- or post-natal period,[5] in association with delayed bone age.[1,2,5] Also, limb abnormalities characterized by short fingers,[1,10]clinodactyly of the fifth finger,[9] and hypoplastictoe nails[1] are part of the characteristics. Less commonly, central nervous system abnormalities,[2,4,6,7] congenital heart disease, and kidney disorders[2,4,6,7] may occur. Some studies have demonstrated an association with hepatoblastoma,[7,9,11] hepatocellular carcinoma,[11,12] seizures, self-harming behavior,[8] dysphagia,[9] lupus erythematosus, and the presence of keloids.[8] *Table 1*[1-4,6,13] shows potential clinical findings of trisomy 9p and their respective frequency.

Central nervous system disorders must be assessed, especially in patients with epilepsy and neuronal migration alterations.[6] For example, Dandy-Walker malformation, ventriculomegaly, agenesis and hypoplasia of the corpus callosum,[14,15] and large cisterna magna have been described.[14]

In addition, growth hormone deficiency has been characterized[2] and, less frequently, insulin-like growth factor-1 deficiency.[2,16]

a. Unit of Medical Genetics, Department of Pediatrics, School of Medicine of Universidad de Los Andes, Mérida, Venezuela.

E-mail address:
Prof. Francisco Cammarata-Scalisi: francocammarata19@gmail.com

Funding:
None.

Conflict of interest:
None.

Received: 9-11-2018
Accepted: 3-25-2019

Treatment with recombinant human growth hormone may be considered in patients with trisomy 9p with short stature, while taking into account the severity of intellectual disability and the potential for social inclusion. However, additional studies are required to establish the benefits of a taller stature in this group of patients.[5]

ETIOLOGY

In most cases, partial trisomy 9p occurs as a result of parental reciprocal translocation between chromosome 9 and other autosome.[2,3,8] Therefore, phenotypic heterogeneity is correlated to the variable size of the duplicated segment (producing trisomy 9p) and the monosomy of the other chromosomal segment.[3,4,8] To a lower extent, it is the result of a spontaneous (*de novo*) genetic alteration occurring for unknown reasons during early embryonic development, i.e., it is not passed by any of the parents.[2,8]

Based on the aforementioned information, establishing the genotype-phenotype correlation may be hindered by the presence of small deletions or duplications affecting other chromosomes in most reported cases of trisomy 9p.[2,10] Such additional genetic alterations make it difficult to understand which abnormalities have been caused by trisomy 9p or by other chromosomal changes.[10] In some cases, an additional segment in the long arm of chromosome 9 may also be present.[2]

However, clinical severity is related to the size of the duplicated segment of 9p.[3,4] Studies on the genotype-phenotype correlation in cases of partial trisomy 9p suggested that the critical region for the phenotype was in 9p22 → p24, whereas Christ et al. proposed a shorter region located in 9p22.1 → p23.[3]

On its side, trisomy 9pter-p11 is associated with typical craniofacial characteristics,[3] whereas trisomy 9p21.1-q22-32 is related to more severe craniofacial characteristics.[2] Trisomy 9pter → q11-13 presents with skeletal and heart defects, in addition to craniofacial characteristics.[3] Facial clefts are uncommon, and the specific regions associated with this finding have not been clearly identified.[10]

FIGURE 1. *Cytogenetic study with G bands in a female patient with complete duplication of 9p, as shown by the arrow*

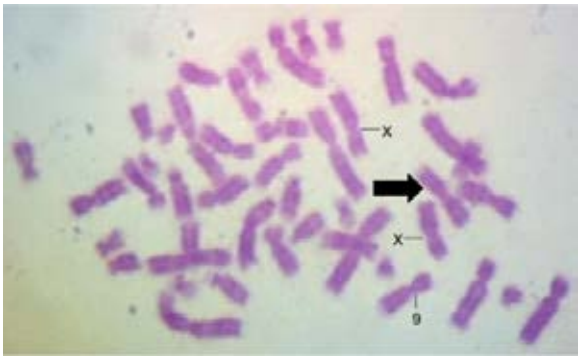


TABLE 1. *Clinical findings of trisomy 9p and their frequency (as a percentage)*[1-4,6,13]

Finding	Frequency (%)
Short stature	99
Delayed bone age	99
Bulbous nose tip	95
Down-turned corners of mouth	95
Brachydactyly	90
Clinodactyly	90
Branchymesophalangy	90
Language disorder	90
Single palmar crease	80-95
Delayed puberty	70-90
Strabismus	70-80
Short philtrum	70-80
Hypertelorism	70-80
Malformed, low-set ears	70-80
Microbrachycephaly	70-75
Hypoplasia of phalanges	70-75
Hypoplastic nails	70-75
Enophthalmos	60-70
Down and upward slant of palpebral fissures	60-70
Gothic palate	60-70
Short, webbed neck	60-70
Hypotonia	60-70
Low birth weight	50-70
Kyphoscoliosis	60
Lordosis	60
Mental retardation	60
Hip luxation	30-40
Cerebral hypoplasia	< 30
Cerebellar hypoplasia	< 30
Ventriculomegaly	< 30
Agenesis and hypoplasia of the corpus callosum	< 30
Choroid plexus cysts	< 30
Epilepsy	< 30
Congenital heart disease	25
Ventricular septal defect	25
Ebstein's anomaly	10-20
Patent ductusarteriosus	10-20
Cleft lip and palate	5
Epicanthal folds	NS
Thin upper lip	NS
Microretrognathia	NS
Micropenis	NS
Kidney malformation	Infrequent
Umbilical hernia	Infrequent

NS: not specified.

It has been suggested that the dosage effects of the genes located in 9pter-q22 contribute to the etiology of the already commented Dandy-Walker malformation.[15] Therefore, the genetic dosage effects, together with environmental influences, may be responsible for several abnormalities present in the central nervous system observed in this entity.[14]

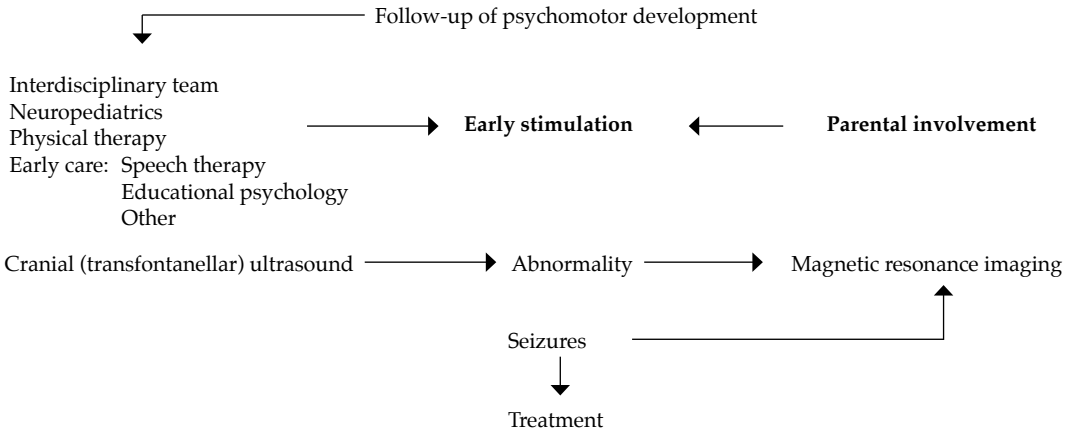
DIAGNOSIS, MANAGEMENT AND TREATMENT

Diagnostic guidance should be aimed at confirming the existence of chromosome disease, initially through a cytogenetic study with G bands and, if available, with a fluorescence *in situ* hybridization[6] complemented with comparative genomic hybridization, which is a more accurate method to measure changes in the number of copies across the genome. This method is useful to determine the region of chromosome 9 and its size, as well as other chromosomes involved, thus facilitating a more comprehensive understanding of genotype-phenotype correlations.[10,17] In the presence of a structural chromosomal abnormality, these studies should be done in both patients and their parents to identify the source of the translocation, thus warranting an adequate genetic counseling. If one of the parents carries the abnormality, the risk for recurrence ranges from 2 % to 15 %.[6]

One of the basic, complementary exams that is recommended to define the phenotypic expression is a cranial (transfontanellar) ultrasound and, in the presence of an abnormality or signs suggestive of a structural abnormality, such as seizures, a brain magnetic resonance imaging should be done. For the management of seizures, the most adequate drug for this type of crises should be indicated. In addition, psychomotor development should be monitored by an interdisciplinary team, including a pediatric neurologist, a physical therapist, and different health care providers from the early care team, such as a speech therapist and an educational psychologist, among others. For treatment, it is critical to conduct interventions in relation to delayed psychomotor development through early stimulation, which should be started as early as possible. On their part, parents' involvement in stimulation is decisive to obtain the best outcomes.[6]

Likewise, the Departments of Ophthalmology, Cardiology, Endocrinology, Nephrology, Traumatology and Orthopedics, and Radiology should perform assessments for the presence of hypoplasia of phalanges, among other signs, while the Departments of Oncology, Medical Genetics, and Pediatrics should provide follow-up, as shown in *Figure 2*. Prognosis is highly variable depending on the severity of delayed

FIGURE 2 *Assessments required in a patient with trisomy 9p*[6]



Complementary assessments: medical or surgical treatment

Ophthalmology
Endocrinology: thyroid panel, growth hormone
Traumatology and Orthopedics
Oncology: follow-up
Cardiology: electrocardiogram and echocardiogram
Nephrology: kidney ultrasound
Radiology: hand X-ray, abdominal ultrasound
Medical Genetics: genetic counseling

psychomotor development and the presence of seizures or heart disease, which are the most determining factors.[6]

CONCLUSIONS

Trisomy 9p, also known as Rethore syndrome, is a recognizable clinical entity, and the craniofacial findings of this abnormality may determine its diagnosis.[2,18] This is due to the complete or partial duplication of 9p.[6] It is a relatively infrequent entity compatible with life.[5] However, language, swallowing, pulmonary, and nutritional alterations may affect patients' quality of life.[9] Phenotypic variability seems to depend on the magnitude of the genetic imbalance in each case.[5]

Finally, few references have been made in relation to differential diagnoses, which may be intricate due to the wide variety of clinical features. In this case, it is necessary to rule out other chromosomal entities, such as Turner syndrome, or genetic entities, like Smith-Magenis syndrome, which may present with coexisting alterations in growth, psychomotor development, intelligence quotient, language, as well as dysmorphisms, skeletal disorders, and various organ involvement.

The objective of this review is to guide clinical and cytogenetic diagnosis with available conventional or molecular methods in order to provide a timely family genetic counseling, together with available therapeutic options in an early manner.[6] ■

REFERENCES

1. Bouhjar IB, Hannachi H, Zerelli SM, Labalme A, et al. Array-CGH study of partial trisomy 9p without mental retardation. Am J Med Genet A. 2011; 155A(7):1735-9.
2. Stagi S, Lapi E, Seminara S, Guarducci S, et al. Long-term auxological and endocrinological evaluation of patients with 9p trisomy: a focus on the growth hormone-insulin-like growth factor-I axis. BMC Endocr Disord. 2014; 14:3.
3. Guilherme RS, Meloni VA, Pérez AB, Pilla AL, et al. Duplication 9p and their implication to phenotype. BMC Med Genet. 2014; 15:142.
4. Brambila-Tapia AJ, Neira VA, Vásquez-Velásquez AI, Jiménez-Arredondo RE, et al. Pure 9p trisomy derived from a terminal balanced unreciprocal translocation. Genet Couns. 2014; 25(3):289-97.
5. Canton AP, Nishi MY, Furuya TK, Roela RA, et al. Good response to long-term therapy with growth hormone in a patient with 9p trisomy syndrome: A case report and review of the literature. Am J Med Genet A. 2016; 170A(4):1046-9.
6. San Román Muñoz M, Herranz Fernández JL, Tejerina Puente A, Arteaga Manjón-Cabeza R, et al. Trisomy 9p. An Pediatr (Barc). 2004; 61(4):336-9.
7. Martín-De Saro MD, Valdés-Miranda JM, Plaza-Benhumea L, Pérez-Cabrera A, et al. Characterization of a complex chromosomal rearrangement involving a *de novo* duplication of 9p and 9q and a deletion of 9q. Cytogenet Genome Res. 2015; 147(2-3):124-9.
8. Feng A, Dai X, Wang X, Gao Y, et al. Molecular genetic analysis of partial 9p trisomy in two Chinese families with mental retardation and facial anomaly. J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci. 2011; 31(4):570.
9. Rossi NF, Gatto AR, Cola PC, Souza DH, et al. Oropharyngeal dysphagia and language delay in partial trisomy 9p: case report. Genet Mol Res. 2009; 8(3):1133-8.
10. Jelin A, Perry H, Hogue J, Oberoi S, et al. Clefting in trisomy 9p patients: genotype-phenotype correlation using microarray comparative genomic hybridization. J Craniofac Surg. 2010; 21(5):1376-9.
11. Schnater JM, Schouten-van Meeteren AY, Heins YM, Aronson DC. Hepatoblastoma in a patient with a partial trisomy 9p syndrome: a case report. Cancer Genet Cytogenet. 2005; 156(1):77-9.
12. Kitay-Cohen Y, Amiel A, Ashur Y, Fejgin MD, et al. Analysis of chromosomal aberrations in large hepatocellular carcinomas by comparative genomic hybridization. Cancer Genet Cytogenet. 2001; 131(1):60-4.
13. De Pater JM, Ippel PF, Van Dam WM, Loneus WH, et al. Characterization of partial trisomy 9p due to insertional translocation by chromosomal (micro)FISH. Clin Genet. 2002; 62(6):482-7.
14. Samanta D, Ramakrishnaiah R. Novel brain magnetic resonance imaging finding in a patient with trisomy 9p syndrome. Acta Neurol Belg. 2015; 115(3):431-2.
15. Temtamy SA, Kamel AK, Ismail S, Helmy NA, et al. Phenotypic and cytogenetic spectrum of 9p trisomy. Genet Couns. 2007; 18(1):29-48.
16. Amasdl S, Natiq A, Elalaoui SC, Sbiti A, et al. Insulin-like growth factor type 1 deficiency in a Moroccan patient with de novo inverted duplication 9p24p12 and developmental delay: a case report. J Med Case Rep. 2016; 10(1):122.
17. Al Achkar W, Wafa A, Moassass F, Liehr T. Partial trisomy 9p22 to 9p24.2 in combination with partial monosomy 9pter in a Syrian girl. Mol Cytogenet. 2010; 3:18.
18. Concolino D, Cinti R, Moricca M, Andria G, et al. Centric fission of chromosome 9 in a boy with trisomy 9p. Am J Med Genet. 1998; 79(1):35-7.

Evaluación pre- y postaller de sexualidad en estudiantes de un colegio secundario

Before and after assessment of a sexuality workshop in high-school students

Dr. Alfredo Eymann[a], Dr. Ferney Baquero[a], Dra. María M. Bellomo[a], Dr. Julio Busaniche[a], Lic. Ignacio Usandivaras[b], Dra. Cristina Catsicaris[a] y Dra. Valeria Mulli[a]

RESUMEN

Objetivo. Evaluar aspectos de la percepción sobre sexualidad de los estudiantes antes y después de un taller.

Población y métodos. Estudio descriptivo cualicuantitativo de intervención antes-después sin grupo control. Se analizó año escolar, condición percibida en relación con la sexualidad, dispositivos preferidos para recibir información y percepción sobre el cuidado de su sexualidad.

Resultados. Se completaron 272 encuestas pretaller y 259 postaller. Aumentó la percepción acerca de un mejor nivel de información (el 72,3 % vs. el 90,7 %) y disminuyeron las dudas, miedos y vergüenza. Aumentó la preferencia por el dispositivo taller (el 49,1 % vs. el 69,9 %), mejoró la percepción del uso adecuado del preservativo (el 66,8 % vs. el 81,1 %), pastillas anticonceptivas (el 20,3 % vs. el 42,5 %) y anticoncepción de emergencia (el 18,5 % vs. el 40,9 %).

Conclusión. Los estudiantes aumentaron la información y percepción sobre el cuidado de su sexualidad.

Palabras clave: *taller, sexualidad, adolescente, estudiantes secundarios.*

http://dx.doi.org/10.5546/aap.2019.e477
Texto completo en inglés:
http://dx.doi.org/10.5546/aap.2019.eng.e477

Cómo citar: Eymann A, Baquero F, Bellomo MM, Busaniche J, et al. Evaluación pre- y postaller de sexualidad en estudiantes de un colegio secundario. *Arch Argent Pediatr* 2019;117(5):e477-e484.

a. Servicio de Clínica Pediátrica.
b. Servicio de Salud Mental Pediátrica.
Hospital Italiano de Buenos Aires, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Correspondencia:
Dr. Alfredo Eymann: alfredo.eymann@hiba.org.ar

Financiamiento:
Ninguno.

Conflicto de intereses:
Ninguno que declarar.

Recibido: 8-9-2018
Aceptado: 10-4-2019

INTRODUCCIÓN

La sexualidad, según la Organización Mundial de la Salud, se entiende como aspecto central del ser humano, que se encuentra presente desde el nacimiento y se va desarrollando y explorando en cada una de las etapas de la vida. Abarca el sexo, las identidades y los roles de género, el erotismo, el placer, la intimidad, la reproducción y la orientación sexual. La sexualidad incluye todas estas dimensiones, que se viven o se expresan de manera diferente, y está influida por la interacción de factores biológicos, psicológicos, sociales, económicos, políticos, culturales, éticos, legales, históricos, religiosos y espirituales.[1] La adolescencia es una etapa de crecimiento y desarrollo durante la cual se producen cambios biológicos, psicológicos y sociales, así como también la maduración sexual.[2] Muchas veces, la madurez biológica no ocurre al mismo tiempo que la madurez cognitiva y afectiva. Este período de la vida se caracteriza por ser una etapa de mínima enfermedad y máxima vulnerabilidad hacia situaciones de riesgo. Por lo tanto, muchas de las acciones preventivas tendrán una repercusión positiva en la salud de la adultez.[1,2]

Existe consenso en la importancia de que las acciones de promoción y prevención en salud sexual se desarrollen tanto en el consultorio de profesionales de la salud como en el ámbito escolar. Luego del año 2006, con la Ley 26150 de Educación Sexual Integral (ESI),[3] se incluyeron esfuerzos del área de la salud y de la escuela para realizar medidas concretas para el cuidado de la salud sexual. Se propone que, en los talleres de sexualidad, se incluya el desarrollo de saberes y habilidades para el conocimiento y el cuidado del propio cuerpo y la evaluación de las emociones y de los sentimientos en las relaciones interpersonales. Por eso, asumir la educación sexual desde una perspectiva integral demanda un trabajo dirigido a promover aprendizajes desde el punto de vista

cognitivo, en el plano afectivo y en las prácticas concretas vinculadas al vivir en sociedad.[4-6]

Las nuevas estrategias de educación en salud han dado un giro con el fin de reemplazar los esquemas verticales, en las que se prioriza el conocimiento especializado con los adolescentes como receptores pasivos, por programas de esfuerzos coordinados que cuentan con la participación de los jóvenes y que responden al modelo del "saber abierto". Uno de estos modelos es la realización de talleres basados en la adquisición de habilidades para la vida.[7,8]

Los elementos constitutivos del taller son el trabajo grupal, que favorece la integración de experiencias personales, y el estímulo para el propio aprendizaje.[9]

En el ámbito escolar, el taller puede facilitar el empoderamiento de los jóvenes sobre distintas temáticas, fortalecer la autonomía y la adquisición de habilidades sociales para la vida, tales como pensamiento crítico, control de emociones, resolución de problemas y empatía.[10] La tarea los sensibiliza sobre la responsabilidad que deben asumir en el ejercicio de su sexualidad y se genera un espacio donde se los escucha expresar libremente sus ideas y percepciones (negativas o positivas) frente al tema.[10]

OBJETIVO

Evaluar algunos aspectos de la percepción sobre sexualidad de los estudiantes antes y después de un taller.

POBLACIÓN Y MÉTODOS

Se realizó un estudio descriptivo cualicuantitativo de intervención antes-después sin grupo control. La población fueron todos los estudiantes de primero a quinto año de un colegio secundario laico de gestión privada de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires.

Se desarrolló una encuesta a partir de la revisión de bibliografía y un comité de expertos en adolescencia integrado por tres médicos y dos psicólogos. Se llevó a cabo una prueba de validez aparente en un grupo de 7 estudiantes y se hicieron ajustes. No se realizaron pruebas de confiabilidad. La encuesta se tomó con el consentimiento oral previo, en forma individual y anónima, antes e inmediatamente después de realizar un taller de sexualidad durante la primavera de 2014 (véase *Anexo*).

Se articuló la actividad entre la escuela y el equipo de salud a través de un acuerdo entre las instituciones. Se diseñó cada taller a partir de las situaciones problemáticas surgidas en cada grupo particular y de las actividades realizadas en el diseño curricular en relación con la sexualidad integral. Asimismo, un docente estuvo presente en los talleres para poder trabajar durante el año escolar las temáticas planteadas.

Intervención: el taller consistió en un encuentro de 3 h de duración en las aulas del colegio, en horario escolar. Cada taller fue coordinado por dos profesionales de la salud con experiencia en trabajo grupal (médico y psicólogo). La estrategia del taller fue diferente para cada año escolar y se utilizaron disparadores audiovisuales, como cortometrajes o fragmentos de películas. Como métodos de procesamiento, intercambio y reflexión, se realizaron juegos de mitos y realidades, dinámicas de juego de rol y debates a través de juego de tribunas con posiciones opuestas. Para el cierre, los adolescentes realizaron producciones, tales como afiches y dramatizaciones con mensajes dirigidos a otros adolescentes para promover el cuidado con respecto a la sexualidad.

Se analizaron las siguientes variables dependientes: sexo (femenino, masculino), año escolar (de primero a quinto año), condición percibida en relación con la sexualidad (informado, con mucha vergüenza, con dudas, con miedos, presionado, con posibilidad de hablarlo con amigos y con adultos), dispositivos preferidos para recibir información sobre sexualidad (en una clase con un profesor, en un taller, a través de folletos, a través de videos, en la consulta individual con un profesional y en un ámbito recreativo), percepción sobre el manejo del cuidado de su sexualidad (decidir por mí mismo, uso de preservativos, uso de pastillas anticonceptivas, uso de anticoncepción de emergencia, conocimiento de las consecuencias de las relaciones sexuales sin cuidado y cuidados a mi persona y a mi pareja).

Se realizaron preguntas abiertas para explorar los recursos o fortalezas y falencias o debilidades para manejar la información sobre los cuidados de su sexualidad.

Las variables categóricas se expresaron en números absolutos y porcentajes. Para el análisis cualitativo, dos profesionales de la salud definieron las categorías hasta saturarlas en forma independiente. Para evaluar el cambio a través de los años escolares, en el pretaller, se utilizó la prueba de chi cuadrado de tendencia y, para el cambio antes-después del taller, se utilizó la prueba de Mc Nemar. Se consideró

significativo un valor de *p* menor de 0,05. Se utilizó el programa estadístico Stata 8.0 (Stata Corporation, Texas, USA).

El estudio fue aprobado por el Comité de Ética y Protocolos de Investigación de nuestra Institución y las autoridades educativas del colegio secundario.

RESULTADOS

Se realizó un taller en cada una de las dos divisiones por año académico y se completó un total de 10 talleres. Se desarrollaron 272 encuestas pretaller y 259 postaller, que correspondieron al total de estudiantes que cursaban entre primero y quinto año. Se excluyeron 13 encuestas postest por encontrarse incompletas.

El total de estudiantes por año se distribuyó de primero a quinto en 62, 60, 51, 49 y 50 alumnos y fueron de sexo femenino el 62,9 %, el 56,7 %, el 43,1 %, el 51 % y el 52 %, respectivamente.

Con respecto a cómo se sintieron en relación con la temática de sexualidad en la comparación pre- y postaller, se observaron diferencias significativas en las variables informado, con mucha vergüenza, dudas, miedo, posibilidad de hablarlo con amigos y con adultos (*Tabla 1*).

Con respecto a la preferencia de dispositivo para recibir información sobre sexualidad en comparación pre- y postaller, se observaron diferencias significativas en las variables clase con un profesor, taller, videos de consulta con un profesional y ámbitos recreativos (*Tabla 2*).

Con respecto al manejo de la información sobre sexualidad pre- y postaller, se observaron diferencias significativas en las variables uso del preservativo, pastillas anticonceptivas orales, uso de anticoncepción de emergencia y cuidados de mi persona y/o pareja (*Tabla 3*).

Comparando los años que estaban cursando, la percepción de los adolescentes según el año escolar en el pretaller con respecto a la temática de sexualidad, a la preferencia de dispositivos para recibir información y al manejo de información sobre sexualidad varió en forma estadísticamente significativa según el progreso del año escolar (*Figuras 1, 2 y 3*, respectivamente).

En el análisis cualitativo, las fortalezas o recursos se agruparon en las siguientes categorías: tener información, conocer el uso adecuado del preservativo y de las pastillas anticonceptivas, la posibilidad de hablar con amigos y con la familia, y saber decidir por ellos mismos.

En la encuesta pretaller, los alumnos expresaron las siguientes frases con respecto a sus fortalezas en la temática: "voluntad para usar métodos anticonceptivos", "tener confianza en mi novio y poder apoyarnos ante problemas", "capacidad de pensar en frío situaciones muy

TABLA 1. *Percepción de la temática de sexualidad en estudiantes pre- y postaller*

Con respecto al tema de la sexualidad, me siento…	**Pretaller (%)**	**Postaller (%)**	*** Valor de *p***
Informado	72,3	90,7	< 0,00001
Con mucha vergüenza	8,1	3,9	0,007
Con dudas	20,3	8,1	< 0,00001
Con miedos	11,1	7,3	0,07
Presionado	1,8	1,5	0,5
Con posibilidad de hablarlo con amigos	65,7	69,5	0,01
Con posibilidad de hablarlo con adultos	43,5	54,4	< 0,00001

n pretaller: 272; y postaller: 259.
* Prueba de Mc Nemar.

TABLA 2. *Preferencias de dispositivos para recibir información sobre sexualidad en estudiantes pre- y postaller*

El tema de la sexualidad me gusta que se trate…	**Pretaller (%)**	**Postaller (%)**	*** Valor de *p***
En una clase con un profesor	28,8	37,8	0,0008
En un taller	49,1	69,9	< 0,00001
A través de folletos	13,7	15,8	0,4
A través de videos	22,5	34,7	< 0,00001
En la consulta individual con un profesional	30,6	39,4	0,003
En un ámbito recreativo (recital, playa, club, etc.)	24	32	0,002

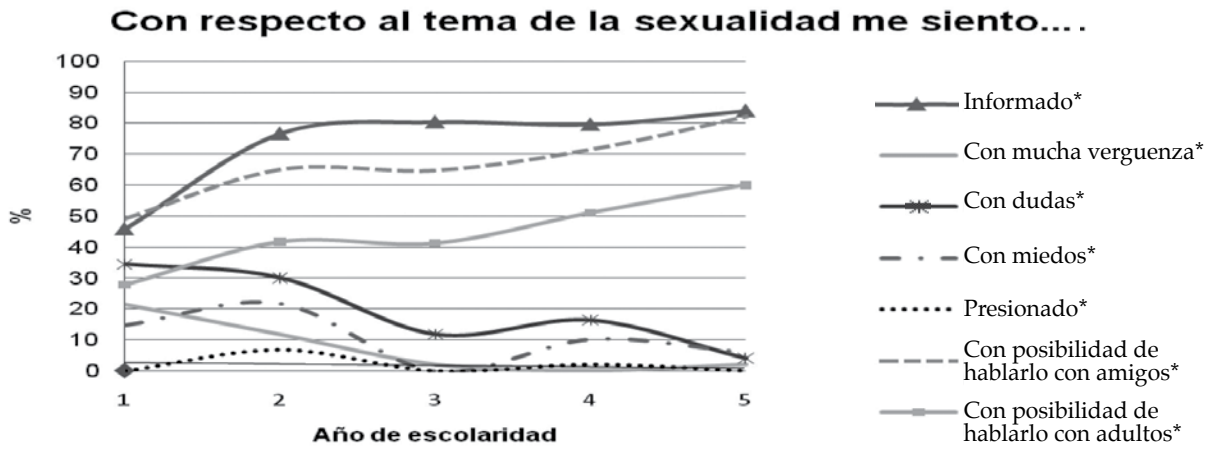
n pretaller: 272; y postaller: 259.
* Prueba de Mc Nemar.

TABLA 3. *Percepción del manejo de información de los estudiantes sobre sexualidad pre- y postaller*

En qué temas siento que manejo bien la información sobre sexualidad para cuidarme si lo necesito…	**Pretaller (%)**	**Postaller (%)**	*** Valor de p**
Decidir por mí mismo respecto a mi sexualidad	61,6	64,9	0,3
Uso del preservativo	66,8	81,1	< 0,00001
Uso de pastillas anticonceptivas orales	20,3	42,5	< 0,00001
Uso de anticoncepción de emergencia	18,5	40,9	< 0,00001
Consecuencias de las relaciones sexuales sin cuidado	62	69,1	0,009
Cuidados a mi persona y/o a mi pareja	61,3	73,4	0,0001

n pretaller: 272; y postaller: 259.
* Prueba de Mc Nemar.
* Valor de p < 0,05; ** Valor de *p* no significativo.

FIGURA 1. *Percepción de la sexualidad según el año de escolaridad antes del taller*



* Valor de p < 0,05; ** Valor de *p* no significativo.

FIGURA 2. *Preferencia de dispositivos para recibir información sobre sexualidad según el año de escolaridad antes del taller*



* Valor de p < 0,05; ** Valor de *p* no significativo.

comprometedoras", "pensar las cosas por mí mismo" y "tener amigos que van a ayudarme". En la encuesta postaller, se destacaron las siguientes afirmaciones: "me siento más segura, me sirvió mucho la actividad", "puedo llevar los preservativos yo, sin vergüenza", "estoy abierto a preguntar lo que no sé", "puedo contar con mis amigas para hablar más", "sé mucho más del tema, antes no sabía del todo cómo poner el forro", "puedo hablar sin inhibiciones", "poder decir basta, se para acá" y "tengo suficiente información para debatir si quiero o no hacerlo".

Las debilidades o falencias se agruparon en las siguientes categorías: la falta de información, los miedos tanto a las enfermedades de transmisión sexual como al embarazo, el hecho de no poder hablar con la familia, la falta de autocontrol y la inexperiencia.

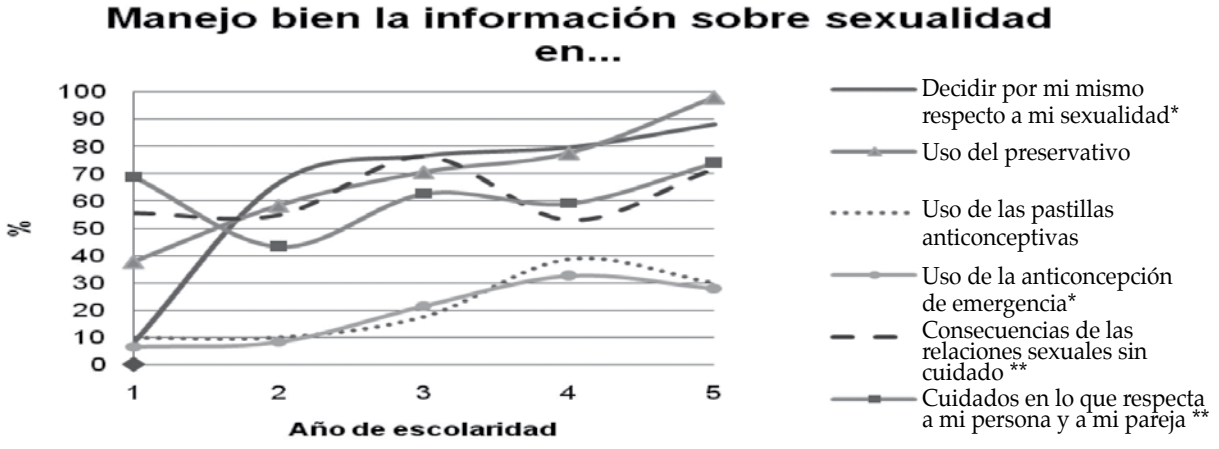
En la encuesta pretaller, los alumnos expresaron las siguientes frases: "no estar sobrio o en estado normal", "no tengo apoyo de mi familia", "ser tímido, guardarme las dudas y que termine siendo importante", "no poder tomar pastillas porque mi mamá no sabe y no da lugar para que pueda contarle", "necesito charlarlo más", "me da vergüenza" y "me daría miedo; después de todo, las mujeres somos las que quedamos embarazadas". En la encuesta postaller, se destacaron las siguientes afirmaciones: "tengo mucho miedo del embarazo", "tengo dudas sobre mis preferencias sexuales", "tengo miedo de contagiarme enfermedades, como sida", "después del taller, no tengo tantos miedos como antes" y "no tengo toda la información, pero sí puedo preguntar".

DISCUSIÓN

Los resultados de nuestro estudio demuestran que el dispositivo de taller fue un instrumento válido en el ámbito escolar para abordar la temática de sexualidad en la adolescencia. Las dinámicas de trabajo utilizadas podrían ayudar a posicionar a los estudiantes en situaciones dilemáticas similares a las que podrían ser vividas por ellos y, así, plantear alternativas de resolución a través de las habilidades sociales para la vida. Se ha descrito que el taller es una herramienta destinada a acortar la distancia entre la población y el sistema de salud, para que quienes participan, puedan poner en cuestión sus saberes en relación con su cuerpo, su sexualidad y sus prácticas de cuidado y, finalmente, sean espacios para la construcción colectiva del conocimiento.[4-6]

Algunos autores han evaluado, mediante diseños pre- y pos-, el impacto que tienen las actividades preventivas realizadas en formato de taller y dirigidas a adolescentes, y han obtenido resultados satisfactorios. Rebull et al.,[11] llevaron a cabo un trabajo en Tarragona (España), en el cual realizaron también un taller de sesión única con adolescentes de cuarto año de secundaria, orientado a reducir el riesgo de transmisión del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y a aumentar el conocimiento acerca de la enfermedad. Al aplicar el cuestionario postaller, seis meses después, encontraron un incremento estadísticamente significativo de las respuestas correctas en los ítems que indagaban acerca de conocimientos generales de la infección y de prevención.

FIGURA 3. *Percepción sobre el manejo de la información sobre sexualidad según el año de escolaridad antes del taller*



* Valor de $p < 0,05$; ** Valor de *p* no significativo.

En nuestra investigación, se constató que, antes de iniciar el taller, a mayor grado de escolarización secundaria, los adolescentes se sentían mejor informados y con menos temores y dudas con respecto a la sexualidad. Esto puede relacionarse, por un lado, con el hecho de ser mayores y más maduros, y, por el otro, con haber participado en talleres en años anteriores como parte del proyecto institucional educativo del colegio. En el postaller, se presentó un incremento significativo en la percepción acerca de un mejor nivel de información, mayor posibilidad de hablar sobre el tema con adultos y una disminución significativa en dudas, miedos y sensación de vergüenza.

Se observó que, antes de realizarse el taller, cerca de la mitad de los estudiantes ya preferían este tipo de actividad sobre los otros dispositivos para recibir información acerca de la sexualidad. Los estudiantes de años más avanzados se sentían también cómodos hablándolo con un profesional de la salud o en ámbitos recreativos. Después del taller, casi las tres cuartas partes de todo el secundario refirieron preferir esta modalidad de trabajo. El incremento fue significativamente mayor con respecto a los otros dispositivos, quizás, por una mayor oportunidad de participar de manera activa y construir el conocimiento a través de un saber abierto o por el sesgo de haber participado de un taller en forma inmediata a ser evaluado. En este caso, llama la atención también la no diferencia significativa en los momentos pre- y postaller con respecto al uso de folletos como fuente de información, lo cual nos lleva a pensar que puede ser una herramienta poco útil para este tipo de población cuando no se acompaña de un trabajo reflexivo.

Antes del taller, se observó una tendencia significativa en la cual, a mayor año de escolaridad, los adolescentes manifestaron sentirse mejor informados con respecto al uso del preservativo y más capaces para decidir por sí mismos en cuanto a su sexualidad. Después de la actividad, hubo un satisfactorio aumento no solo en la percepción de saber utilizar adecuadamente el condón, sino también en conocimientos acerca del correcto uso de otros métodos anticonceptivos, como las pastillas y la anticoncepción de emergencia. Para este momento, no se observó una variación estadísticamente importante en la capacidad de decidir por sí mismos, lo cual se consideró que respondía a que este tipo de cambios no se podía evaluar con la exposición a una intervención única, sino que, por el contrario, requería de un trabajo sostenido en el tiempo que involucrara el trabajo coordinado de la familia, la escuela y el personal de salud, tal como sostenía el estudio de Gosende et al.[12]

Dentro de las limitaciones para mencionar del presente trabajo, se encuentra el hecho de que, al tratarse de un grupo de adolescentes escolarizados en un colegio privado, laico y urbano, no es posible generalizar los resultados y extrapolarlos a otro tipo de poblaciones, como son los alumnos de colegios públicos, religiosos y, menos, a adolescentes que no se encuentren estudiando.

Además, un potencial sesgo que presentan los diseños pre- y pos- es que, al no tener un grupo control, es complejo determinar si los resultados obtenidos podrían estar afectados por adquisición de información a través de otras fuentes u otras intervenciones. Para controlar este sesgo, se decidió realizar la encuesta postaller inmediatamente después de terminada la actividad. Sin embargo, es claro que, de esta manera, también es factible caer en el sesgo de agradar al entrevistado con la experiencia vivida durante el taller y llevar a que opte por preferir este dispositivo.

Rubio et al.,[13] realizaron un trabajo en el que evaluaron el impacto de talleres de sexualidad en adolescentes que cursaban primer y tercer año de secundaria en San Cristóbal (Venezuela). Para ello, aplicaron cuestionarios pre- y postaller tanto de inmediato como a los tres meses y concluyeron que, pasado este lapso, aún permanecían los conocimientos adquiridos. Es así que se considera importante realizar más estudios que evalúen la aceptación del dispositivo y los conocimientos adquiridos tanto en el cierre de la actividad como a través del tiempo y verificar su vigencia.

Al analizar los aspectos cualitativos del trabajo, se observa cierta falta de coherencia dentro de muchas encuestas al mencionar el hecho de tener información como recurso y, a su vez, como carencia, la falta de esta. Dicho hallazgo puede corresponder también a que han adquirido información nueva, pero consideran que aún es insuficiente.

Es importante destacar que las frases citadas por los adolescentes fueron seleccionadas por los autores, debido a que describían constitutivamente las categorías del análisis cualitativo. La toma de una muestra intencional no pretende generalizar los resultados, sino comprender algunos casos selectos, tal como lo describe Ruiz Olabuenaga.[14]

Si bien es muy dificultosa la medición de cambios de comportamiento en sexualidad adolescente, la estrategia de taller ha demostrado ser efectiva, por lo que se considera que la noción de autogestión, propia de esta dinámica grupal, y el abordaje a través de habilidades sociales facilitan el proceso de empoderamiento y permiten la integración de variables cognitivas, vinculares, emocionales y culturales en los adolescentes.[15,16]

La evaluación de este tipo de intervenciones en prevención es muy compleja y se necesitan más estudios para comprender su alcance.[12]

CONCLUSIÓN

Los estudiantes aumentaron la información y percepción sobre el manejo del cuidado de su sexualidad. El taller fue un dispositivo útil para abordar la temática de sexualidad con los adolescentes en el ámbito escolar. ■

REFERENCIAS

1. World Health Organization. Defining sexual health. Report of a technical consultation on sexual health 28-31 January 2002. Ginebra: WHO; 2006. [Acceso: 11 de abril de 2019]. Disponible en: https://www.who.int/reproductivehealth/publications/sexual_health/defining_sexual_health.pdf.
2. McAnarney ER, Kreipe ER, Orr DP, Comerci GD. Medicina del Adolescente. Buenos Aires: Panamericana; 1994.
3. Ley 26150. Programa Nacional de Educación Sexual Integral. Boletín Oficial de La República Argentina. Buenos Aires, Argentina. 23 de octubre de 2006.
4. Argentina. Ministerio de Salud de la Nación, Programa nacional de salud sexual y procreación responsable, Programa SUMAR. Experiencias para armar: Manual para talleres en salud sexual y reproductiva. 2014. [Acceso: 11 de abril de 2019]. Disponible en: http://www.codajic.org/sites/www.codajic.org/files/-Manual_experiencias_para_armar__0.pdf.
5. Argentina. Ministerio de educación de la nación. Programa nacional de educación sexual integral (ESI). [Acceso: 11 de abril de 2019]. Disponible en: https://www.argentina.gob.ar/educacion/esi.
6. Argentina. Programa nacional de prevención del embarazo no intencional en la adolescencia. Materiales educativos. [Acceso: 11 de abril de 2019]. Disponible en: https://www.argentina.gob.ar/planenia/recursos.
7. Schutt-Aine J, Maddaleno M. Salud sexual y desarrollo de adolescentes y jóvenes en las Américas: Implicaciones en programas y políticas. Washington, DC: OPS; 2003. [Acceso: 11 de abril de 2019]. Disponible en: http://saludxmi.cnpss.gob.mx/inpsiquiatria/portal/saludxmi/biblioteca/sexualidad/m3_Factores_desarrollo_saludsexual_adolescentes.pdf.
8. World Health Organization. Life Skills Education for Children and Adolescents in Schools. Programme on Mental Health. Ginebra: WHO; 1993.
9. García D. Innovaciones pedagógicas. En *El grupo. Métodos y técnicas participativas*. Buenos Aires: Espacio editorial; 2001.Págs.17-46.
10. Vásquez ML, Argote LA, Castillo E, Mejía ME, et al. Educación en derechos sexuales y reproductivos: una perspectiva integral con adolescentes escolarizados. *Colomb Med.* 2005; 36 (Supl 2): 6-13.
11. Rebull Fatsini J, Reverté Simó M, Piñas Forcadell I, Ortí Llavería A, et al. Evaluación pre-post de una actividad preventiva de la infección por VIH dirigida a los adolescentes de las comarcas del sur de Tarragona. *Rev Esp Salud Pública*. 2003; 77(3):373-82.
12. Gosende E, Ferreyra M, Scarimbolo G. Talleres de género y educación sexual para adolescentes de escuelas secundarias: la crisis dentro de la crisis o el desafío de ofrecer vínculos de cuidado en instituciones estalladas. IV Congreso Internacional de Investigación y Práctica Profesional en Psicología. XIX Jornadas de Investigación. VIII Encuentro de Investigadores en Psicología del MERCOSUR. Universidad de Buenos Aires, facultad de psicología. 2012. [Acceso: 11 de abril de 2019]. Disponible en: https://www.aacademica.org/000-072/454.pdf.
13. Rubio I, Granadlllo D, Salinas PJ. Técnicas participativas en la educación sexual y cambios de conducta en adolescentes. *Rev Fac Med Univ de los Andes.* 1999; 5(1-4): 24-31.
14. Ruiz Olabuenaga JI. Metodología de la investigación cualitativa. Bilbao: Universidad de Deusto; 1999.
15. Soto M, Oliver M. ¡Órdago! Evaluación de la aplicación en la Comunidad Valenciana. Bilbao: Edex; 2003.
16. Melero JC. Osasunkume. La aventura de la vida. Evaluación de resultados. Bilbao: Edex; 2003.

Anexo.
Encuesta del taller de sexualidad

Hola, te pedimos que completes esta encuesta anónima para conocer tus percepciones en relación con temáticas de sexualidad.

Muchas gracias.

- **Sexo:** Femenino. Masculino.

- **Con respecto a la sexualidad, me siento…**
  (Podés elegir más de una opción).
  - ☐ Informado.
  - ☐ Con dudas.
  - ☐ Con miedos.
  - ☐ Con posibilidad de hablarlo con amigos.
  - ☐ Con posibilidad de hablarlo con adultos.
  - ☐ Con mucha vergüenza.
  - ☐ Presionado.

- **El tema de la sexualidad me gusta que se trate…**
  (Podés señalar más de una opción).
  - ☐ En una clase con profesor.
  - ☐ A través de videos.
  - ☐ En un ámbito recreativo.
  - ☐ En un taller.
  - ☐ En la consulta individual con un profesional.
  - ☐ A través de folletos.

- **¿En qué temas siento que manejo bien la información sobre sexualidad para cuidarme si lo necesito?**
  (Podés señalar más de una opción).
  - ☐ Decidir por mí mismo.
  - ☐ Uso de pastillas anticonceptivas.
  - ☐ Conocimiento de las consecuencias de las relaciones sexuales sin cuidado.
  - ☐ Cuidados a mi persona y a mi pareja.
  - ☐ Uso de preservativos.
  - ☐ Uso de anticoncepción de emergencia.

- ¿Cuál o cuáles percibís que son tus fortalezas o puntos fuertes en relación con la temática sobre los cuidados de tu sexualidad?

_____
_____
_____
_____

- ¿Cuál o cuáles percibís que son tus debilidades o dificultades en relación con la temática sobre los cuidados de tu sexualidad?

_____
_____
_____
_____

Before and after assessment of a sexuality workshop in high-school students

Alfredo Eymann, M.D.[a], Ferney Baquero, M.D.[a], María M. Bellomo, M.D.[a], Julio Busaniche, M.D.[a], Ignacio Usandivaras, B.S.[b], Cristina Catsicaris, M.D.[a] and Valeria Mulli, M.D.[a]

ABSTRACT

Objective. To assess different aspects of the perception of sexuality among students before and after a workshop.

Population and methods. Descriptive, qualitative, and quantitative before and after intervention study without a control group. School year, status in relation to sexuality, preferred sources of information, and perception of self-care in relation to sexuality care were analyzed.

Results. A total of 272 surveys were completed before the workshop and 259, after the workshop. The perception about a better level of information increased (72.3 % versus 90.7 %), and doubts, fears, and embarrassment decreased. The preference for the workshop as an information source increased (49.1 % versus 69.9 %), and an improvement was observed in the perception of a correct use of condoms (66.8 % versus 81.1 %), birth control pills (20.3 % versus 42.5 %), and emergency contraception (18.5 % versus 40.9 %).

Conclusion. Students' information and perception of self-care in relation to sexuality increased.

Key words: *workshop, sexuality, adolescent, high-school students.*

http://dx.doi.org/10.5546/aap.2019.eng.e477

To cite: Eymann A, Baquero F, Bellomo MM, Busaniche J, et al. Before and after assessment of a sexuality workshop in high-school students. *Arch Argent Pediatr* 2019;117(5):e477-e484.

a. Department of Clinical Pediatrics.
b. Department of Pediatric Mental Health.
Hospital Italiano de Buenos Aires, Autonomous City of Buenos Aires, Argentina.

E-mail address:
Alfredo Eymann, M.D.: alfredo.eymann@hiba.org.ar.

Funding:
None.

Conflict of interest:
None.

Received: 9-8-2018
Accepted: 4-10-2019

INTROD UCTION

As per the World Health Organization, sexuality is understood as a central aspect of being human, since the moment of birth and that is developed and explored throughout every stage of life. It encompasses sex, gender identities and roles, eroticism, pleasure, intimacy, reproduction, and sexual orientation. Sexuality includes all these dimensions, which are experienced and expressed in different manners, and is influenced by the interaction of biological, psychological, social, economic, political, cultural, ethical, legal, historical, religious, and spiritual factors.[1] Adolescence is a stage of growth and development full of biological, psychological, and social changes, accompanied by sexual maturation.[2] Many times, biological maturity is not simultaneous with cognitive and emotional maturity. This period of life is characterized by minimal disease occurrence and maximal vulnerability to risk situations. Therefore, many preventive actions will have a positive impact on adult health.[1,2]

There is consensus on the importance of sexual health promotion and prevention actions developed in the setting of visits to health care providers and at school. After 2006, with the enactment of Law N.º 26150 for Comprehensive Sex Education (CSE),[3] efforts were made in the health and education sectors to conduct specific interventions in relation to sexual health care. It has been proposed that sexuality workshops should include the development of knowledge and skills to get to know and care for your own body, and the assessment of emotions and feelings in interpersonal relationships. Therefore, assuming a comprehensive approach to sex education calls for a task aimed at promoting learning from a cognitive and emotional perspective and specific practices related to life in society.[4-6]

The new health education strategies have taken a turn to replace vertical designs -which prioritize specialized knowledge provided to adolescents as passive recipients- with programs that include coordinated efforts and the participation of youth, which are in line with the "open knowledge" model. One of

these models includes workshops based on the acquisition of life skills.[7,8]

The constituent components of workshops are group work, which favors the incorporation of personal experiences, and stimulation for self-learning.[9]

In the school setting, workshops may facilitate the empowerment of adolescents on different topics and strengthen their autonomy and acquisition of social life skills, as well as critical thinking, emotional control, problem solving, and empathy.[10] This task raises awareness about the responsibility adolescents should assume in the exercise of their sexuality, generating a space where they can freely express their ideas and perceptions of this topic, either negative or positive.[10]

OBJECTIVE

To assess some aspects of the perception of sexuality among students before and after a workshop.

POPULATION AND METHODS

This was a descriptive, qualitative, and quantitative before and after intervention study without a control group. The population was made up of all first through fifth year students attending a non-denominational private high school in the Autonomous City of Buenos Aires.

A survey was developed based on a bibliographic review by a committee of experts on adolescence made up of 3 physicians and 2 psychologists. An apparent validity test was performed in a sample of 7 students, which led to adjustments. No reliability tests were done. The survey was administered upon obtaining the oral consent, individually and anonymously, before and immediately after taking the sexuality workshop during the Spring of 2014 (see *Annex*).

The activity was coordinated between the school and the health care team through an institutional agreement. Each workshop was designed based on problematic situations observed in each specific group and on the activities performed in the setting of the curriculum design in relation to a comprehensive sexuality. In addition, a teacher was present during workshops so that she/he would be able to work on the proposed issues throughout the school year.

Intervention: the workshop consisted in a 3-hour meeting in the classroom, during school hours. Each workshop was coordinated by 2 health care providers experienced in group work (a physician and a psychologist). The workshop strategy varied for each school year; audiovisual triggers, like short films or film excerpts, were used. As a method of processing, exchange, and reflection, myth versus reality games, role playing, and debates based on opposite sides were performed. To close the workshop, adolescents designed posters and acted out scenes including messages targeted at other adolescents to promote self-care in relation to sexuality.

The following dependent outcome measures were analyzed: sex (female, male), school year (first through fifth), status in relation to sexuality (informed, very embarrassed, hesitant, fearful, under pressure, likely to talk about it with friends and adults), preferred sources of information about sexuality (teachers in class, workshops, brochures, videos, a health care provider at an individual visit, and recreational settings), perception of self-care management in relation to sexuality (making my own decisions, using condoms, using birth control pills, using emergency contraception, knowing the consequences of sexual intercourse without taking precautions, and taking care of myself and/or my partner).

Open questions were made to explore on the resources and strengths or weaknesses to manage information about self-care in relation to sexuality.

Categorical outcome measures were expressed in absolute numbers and percentage. For the qualitative analysis, 2 health care providers defined categories until saturation was achieved in an independent manner. To analyze the change across school years, a χ^2 test for the trend was used before the workshop; and to analyze the change before and after the workshop, the McNemar test was done. A value of $p < 0.05$ was considered significant. The Stata 8.0 software (Stata Corporation, Texas, USA) was used.

The study was approved by the Ethics Committee for Research Protocols of our site and the education authorities of the participating high school.

RESULTS

A workshop was carried out in each of the 2 classes for each school year, completing 10 workshops. In total, 272 pre-workshop surveys and 259 post-workshop surveys were obtained, corresponding to students from first through

fifth year. Thirteen post-workshop surveys were excluded because they were incomplete.

The total number of students per year was 62, 60, 51, 49, and 50 from first through fifth year, respectively; 62.9 %, 56.7 %, 43.1 %, 51 %, and 52 % were girls, also respectively.

When comparing how they felt in relation to sexuality before and after the workshop, significant differences were observed in the "informed", "very embarrassed", "hesitant", "fearful", and "likely to talk about it with friends and adults" outcome measures (*Table 1*).

In relation to the preferred sources of information about sexuality, significant differences were observed before and after the workshop in the following outcome measures: "teachers in class", "workshops", "videos", "a health care provider at an individual visit", and "recreational settings" (*Table 2*).

In relation to the management of information about sexuality, significant differences were observed when comparing the following outcome measures before and after the workshop: "condom use", "birth control pill use", "emergency contraception use", and "care of myself and/or my partner" (*Table 3*).

When comparing the perception of adolescents by school year before the workshop, the topic of sexuality, preferred sources of information, and the management of information about sexuality varied in a statistically significant manner as the school year advanced (*Figures 1, 2, and 3*, respectively).

In the qualitative analysis, the strengths or resources were grouped into the following categories: having information, knowing about correct condom and birth control pill use, the

TABLE 1. *Perception of sexuality among students before and after the workshop*

In relation to sexuality, I feel…	**Pre-workshop (%)**	**Post-workshop (%)**	*** *p* value**
Informed	72.3	90.7	< 0.00001
Very embarrassed	8.1	3.9	0.007
Hesitant	20.3	8.1	< 0.00001
Fearful	11.1	7.3	0.07
Under pressure	1.8	1.5	0.5
Likely to talk about it with friends	65.7	69.5	0.01
Likely to talk about it with adults	43.5	54.4	< 0.00001

n pre-workshop: 272; n post-workshop: 259.
* McNemar test.

TABLE 2. *Preferred sources of information about sexuality among students before and after the workshop*

In relation to sexuality, I like hearing/reading about it from…	**Pre-workshop (%)**	**Post-workshop (%)**	*** *p* value**
Teachers in class	28.8	37.8	0.0008
Workshops	49.1	69.9	< 0.00001
Brochures	13.7	15.8	0.4
Videos	22.5	34.7	< 0.00001
A health care provider at an individual visit	30.6	39.4	0.003
Recreational settings (concert, beach, club, etc.)	24	32	0.002

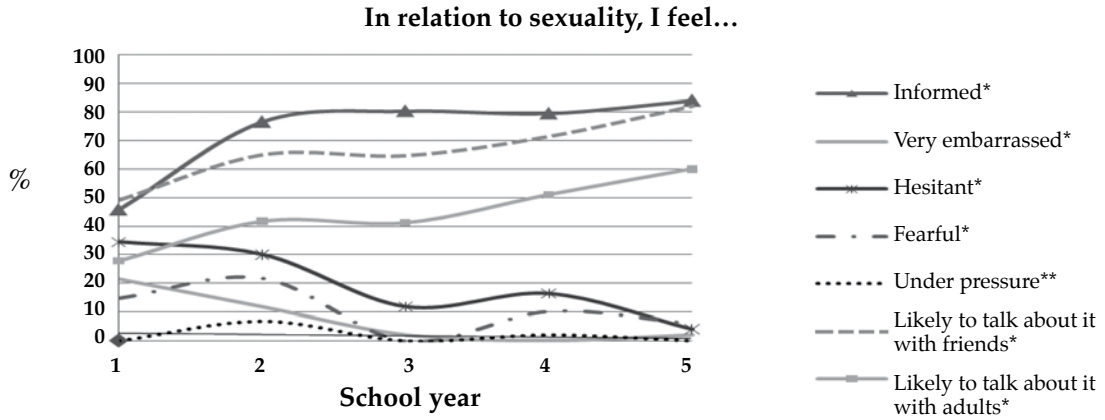
n pre-workshop: 272; n post-workshop: 259.
* McNemar test.

TABLE 3. *Perception of the management of information about sexuality among students before and after the workshop*

I feel that I manage information about sexuality well enough to take care of myself in relation to…	**Pre-workshop (%)**	**Post-workshop (%)**	*** *p* value**
Making my own decisions about my sexuality	61.6	64.9	0.3
Using condoms	66.8	81.1	< 0.00001
Using birth control pills	20.3	42.5	< 0.00001
Using emergency contraception	18.5	40.9	< 0.00001
Knowing the consequences of sexual intercourse without taking precautions	62	69.1	0.009
Taking care of myself and/or my partner	61.3	73.4	0.0001

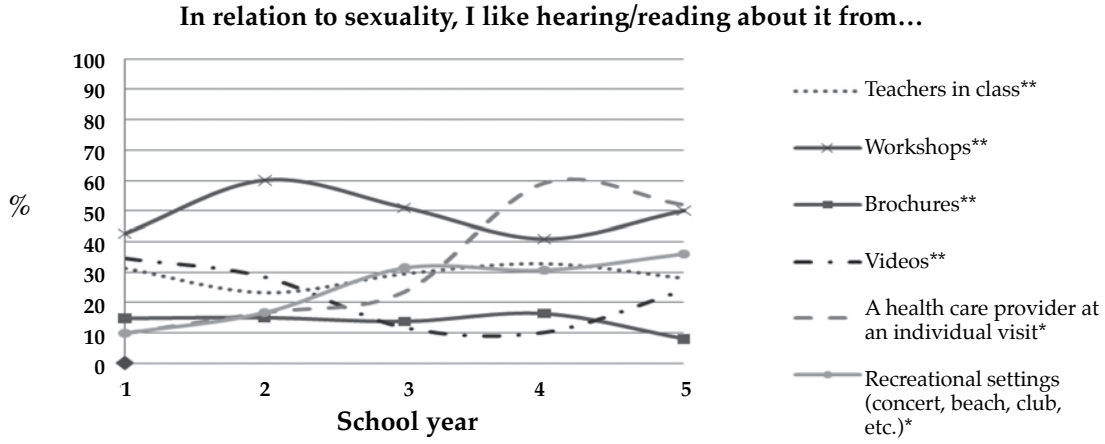
n pre-workshop: 272; n post-workshop: 259.
* McNemar test.
* *p* value <0.05; ** not significant *p* value.

FIGURE 1. *Perception of sexuality by school year before the workshop*



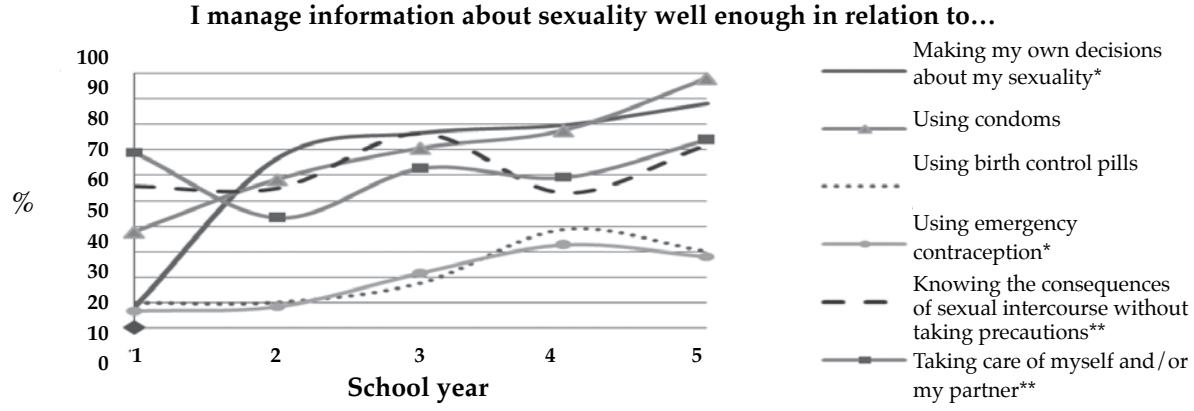
* *p* value < 0.05; ** not significant *p* value.

FIGURE 2. *Preferred sources of information about sexuality by school year before the workshop*



* *p* value < 0.05; ** not significant *p* value.

FIGURE 3. *Perception of the management of information about sexuality by school year before the workshop*



* *p* value < 0.05; ** not significant *p* value.

possibility of talking to friends and family, and making the right decisions themselves.

In the pre-workshop survey, students stated the following in relation to their strengths regarding sexuality: "willingness to use contraceptives", "trusting my boyfriend and supporting each other when in trouble", "ability to calm down and think in very compromising situations", "thinking things for myself", and "having friends who are going to help me". From the post-workshop survey, it was worth noting the following statements: "I feel more confident, the activity was really helpful", "I can take the condoms myself, I'm not ashamed", "I'm open to ask what I don't know", "I have my friends and I can talk to them more now", "I know much more about it, before I didn't even know how to put on a condom", "I can talk without inhibitions", "I can say stop, stop it here", and "I have enough information to discuss whether I want to do it or not".

Weaknesses were grouped into the following categories: lack of information, fears to both sexually transmitted diseases and pregnancy, not being able to talk to their family, lack of self-control, and lack of experience.

In the pre-workshop survey, students stated the following: "not being sober or in a normal state", "my family does not support me", "being shy, keeping my doubts to myself and then they end up being important", "not being able to take the pills because my mom doesn't know and I don't want to tell her", "I need to talk about it more", "it's embarrassing", and "I'd be scared; after all, it's us girls who get pregnant". From the post-workshop survey, it was worth noting the following statements: "I'm scared of pregnancy", "I have doubts about my sexual preferences", "I'm scared of getting a disease, like AIDS", "after the workshop, I'm not as scared as before", and "I don't have all the information, but I can ask".

DISCUSSION

The results of our study have demonstrated that workshops were a valid device in the school setting to approach sexuality issues during adolescence. The work dynamics used here may help to put students in a dilemma that is similar to what they may experience themselves and, thus, propose alternative resolutions through the development of social life skills. Workshops have been described as an instrument designed to bridge the gap between the population and the health system so that those involved may question their knowledge about their bodies, sexuality, and self-care practices and, finally, turn these workshops into an opportunity for the collective development of knowledge.[4-6]

Some authors have analyzed, using before and after designs, the impact of preventive activities in the setting of a workshop aimed at adolescents, and results have been successful. Rebullet al.[11] carried out a study in Tarragona (Spain) that included a single session workshop with adolescents attending fourth year of high school aimed at reducing the risk for transmission of human immunodeficiency virus (HIV) and increase knowledge about this condition. When they administered a questionnaire 6 months after the workshop, they found a statistically significant increase in the number of correct answers in the items related to HIV general knowledge and prevention.

In our study, we verified that, before the workshop, in the higher high school years, adolescents felt better informed and less fearful and hesitant in relation to sexuality. This may be because, on the one side, they were older and more mature and, on the other side, they had participated in previous workshops as part of the school's institutional education project. After the workshop, a significant increase in the perception about a better information level, a greater likelihood to talk about sexuality with adults, and a significant reduction in terms of doubts, fears, and embarrassment were observed.

It was noticed that, before the workshop, almost half of the students preferred this type of activity over other sources of information about sexuality. Those in the higher school years also felt comfortable talking about it with a health care provider or in a recreational setting. After the workshop, almost a third of all the students in the high school preferred this method. The increase was significantly more important compared to other sources, probably because workshops provide a greater possibility for active participation and open development of knowledge or due to the bias of having participated in the workshop immediately before completing the assessment. In this case, it is also striking that there was no significant difference before and after the workshop in terms of the use of brochures as a source of information, which leads us to consider that they may not be useful in this type of population unless they were accompanied with thoughtful considerations.

Before the workshop, a significant tendency was observed: in the higher school years, adolescents stated that they felt better informed about condom use and more capable of making decisions by themselves in relation to their sexuality. After the activity, an encouraging increase was observed in the perception of knowing how to correctly use condoms and also in the knowledge about the correct use of other contraceptive methods, such as birth control pills and emergency contraception. However, no statistically significant difference was observed in the ability to make decisions for themselves, which was considered to be because this type of changes could not be assessed after exposure to a single intervention but, on the contrary, because it required maintenance over time, including coordinated tasks among the family, the school, and health care staff, as proposed in the study by Gosende et al.[12]

One of the limitations of this study is that it was conducted in a group of adolescents attending a non-denominational, urban private school, so the results cannot be generalized and extrapolated to other types of populations, like students attending public or religious schools or adolescents who are not even attending school.

In addition, a potential bias of the design of before and after studies is that there is no control group so it is complex to establish whether results may be affected by the acquisition of information from other sources or different interventions. In order to control such bias, we decided to administer the post-workshop survey immediately after the activity ended. However, it is clear that, this way, it is also possible to fall in the bias of trying to please survey respondents with the experience lived during the workshop and lead them to opt for this device.

Rubio et al.[13] conducted a study to assess the impact of workshops on sexuality in first- and third-year adolescents attending a high school in San Cristóbal, Venezuela. They administered pre- and post-workshop questionnaires, immediately after finishing the activity and 3 months later, and concluded that, after such period, participants maintained acquired knowledge. Therefore, it is important to carry out further studies to assess the acceptance of workshops and acquired knowledge both at the end of the activity and over time, and to check their validity.

The analysis of the qualitative aspects of this study shows certain lack of consistency among many surveys that mentioned that information as a resource and, at the same time, a lack of information as a weakness. Such finding may also be because participants had just acquired the new information but also considered it to be still insufficient.

It is worth noting that the quotes included here were selected by the authors because they were considered a constitutive description of the categories included in the qualitative analysis. The use of intentional sampling does not pretend to generalize results but to understand certain specific cases, as described by Ruiz Olabuenaga.[14]

Although it is difficult to measure behavioral changes in terms of adolescent sexuality, the workshop strategy has demonstrated to be effective, so the concept of self-management—typical of this group dynamics—and the social skill approach facilitate the empowering process and allow integrating cognitive, relationship, emotional, and cultural variables in adolescents.[15,16]

The assessment of this type of prevention intervention is highly intricate and requires further studies to grasp its scope.[12]

CONCLUSION

Students' information and perception of self-care management in relation to sexuality increased. The workshop was a useful device to approach sexuality with adolescents in the school setting. ■

REFERENCES

1. World Health Organization. Defining sexual health. Report of a technical consultation on sexual health 28-31 January 2002. Ginebra: WHO; 2006. [Accessed on: April 11th, 2019]. Available at: https://www.who.int/reproductivehealth/publications/sexual_health/defining_sexual_health.pdf.
2. McAnarney ER, Kreipe ER, Orr DP, Comerci GD. Medicina del Adolescente. Buenos Aires: Panamericana; 1994.
3. Ley 26150. Programa Nacional de Educación Sexual Integral. BoletínOficial de La República Argentina. Buenos Aires, Argentina. 23 de octubre de 2006.
4. Argentina. Ministerio de Salud de la Nación, Programa nacional de salud sexual y procreación responsable, Programa SUMAR. Experiencias para armar: Manual para talleres en salud sexual y reproductiva. 2014. [Accessed on: April 11th, 2019]. Available at: http://www.codajic.org/sites/www.codajic.org/files/Manual_experiencias_para_armar.pdf
5. Argentina. Ministerio de educación de la nación. Programa nacional de educación sexual integral (ESI). [Accessed on: April 11th, 2019]. Available at: https://www.argentina.gob.ar/educacion/esi.
6. Argentina. Programa nacional de prevención del embarazo no intencional en la adolescencia. Materialeseducativos. [Accessed on: April 11th, 2019]. Available at: https://www.argentina.gob.ar/planenia/recursos.
7. Schutt-Aine J, Maddaleno M. Salud sexual y desarrollo de

adolescentes y jóvenes en las Américas: Implicaciones en programas y políticas. Washington, DC: OPS; 2003. [Accessed on: April 11th, 2019]. Available at: http://saludxmi.cnpss.gob.mx/inpsiquiatria/portal/saludxmi/biblioteca/sexuality/m3_Factores_desarrollo_saludsexual_adolescentes.pdf.

8. World Health Organization. Life Skills Education for Children and Adolescents in Schools. Programme on Mental Health. Ginebra: WHO; 1993.
9. García D. Innovaciones pedagógicas. In *El grupo. Métodos y técnicasparticipativas*. Buenos Aires: Espacio editorial; 2001. Págs.17-46.
10. Vásquez ML, Argote LA, Castillo E, Mejía ME, et al. Educación en derechos sexuales y reproductivos: una perspectiva integral con adolescentes escolarizados. *Colomb Med.* 2005; 36 (Supl 2): 6-13.
11. RebullFatsini J, RevertéSimó M, Piñas Forcadell I, OrtíLlavería A, et al. Evaluación pre-post de una actividad preventiva de la infección por VIH dirigida a los adolescentes de las comarcas del sur de Tarragona. *Rev Esp Salud Pública*. 2003; 77(3):373-82.
12. Gosende E, Ferreyra M, Scarimbolo G. Talleres de género y educación sexual para adolescentes de escuelas secundarias: la crisis dentro de la crisis o el desafío de ofrecer vínculos de cuidado en instituciones estalladas. IV Congreso Internacional de Investigación y Práctica Profesional en Psicología. XIX Jornadas de Investigación. VIII Encuentro de Investigadores en Psicología del MERCOSUR. Universidad de Buenos Aires, facultad de psicología. 2012. [Accessedon: April 11th, 2019]. Available at: https://www.aacademica.org/000-072/454.pdf.
13. Rubio I, Granadlllo D, Salinas PJ. Técnicas participativas en la educación sexual y cambios de conducta en adolescentes. *Rev Fac Med Univ de los Andes.* 1999; 5(1-4): 24-31.
14. Ruiz Olabuenaga JI. Metodología de la investigación cualitativa. Bilbao: Universidad de Deusto; 1999.
15. Soto M, Oliver M. ¡Órdago! Evaluación de la aplicación en la Comunidad Valenciana. Bilbao: Edex; 2003.
16. Melero JC. Osasunkume. La aventura de la vida. Evaluación de resultados. Bilbao: Edex; 2003.

ANNEX.

Sexuality Workshop Survey

Hello, please complete this anonymous survey to find out about your perceptions in relation to sexuality.

Thank you.

Sex: Female. Male.

In relation to sexuality, I feel…
(You may select more than one answer).

- Informed.
- Hesitant.
- Fearful.
- Likely to talk about it with friends.
- Likely to talk about it with adults.
- Very embarrassed.
- Under pressure.

In relation to sexuality, I like hearing/reading about it from…
(You may select more than one answer).

- Teachers in class.
- Workshops.
- Brochures.
- Videos.
- A health care provider at an individual visit.
- Recreational settings.

In relation to what topics of sexuality do I feel that I manage information well enough to take care of myself?
(You may select more than one answer).

- Making my own decisions.
- Using condoms.
- Using birth control pills.
- Using emergency contraception.
- Knowing the consequences of sexual intercourse without taking precautions.
- Taking care of myself and/or my partner.

What do you think are your strengths regarding self-care in relation sexuality?

_____
_____
_____
_____

What do you think are your weaknesses regarding self-care in relation sexuality?

_____
_____
_____
_____

Adolescente con autolesiones no suicidas en un entorno de adversidad psicosocial

Adolescent with non-suicidal self-harm in a psychosocial adversity environment

Dr. Pablo del Brío Ibáñez[a], Dra. Prof. Marta E. Vázquez Fernández[b] y Dr. Prof. Carlos Imaz Roncero[c]

RESUMEN

Las conductas lesivas no suicidas suponen un problema sanitario de creciente importancia, con una prevalencia en muestras comunitarias de adolescentes del 15-20 %. Las autolesiones pueden tener un significado diverso; se clasifican en intrapersonales o interpersonales; son un factor de riesgo y evolutivo, con inicio en la adolescencia temprana.

Se presenta el caso de una adolescente de 12 años con factores de riesgo psicosociales, que acudió a la consulta por cortes autoinfligidos en los brazos y las piernas, realizados con una cuchilla de afeitar, detectados en el colegio. Se intervino potenciando la autoestima y en regulación de emociones con intervención multidisciplinar (sistema educativo, servicios sociales, psiquiatría infantojuvenil y pediatría), con una evolución positiva.

Es vital su detección y abordaje con el paciente y su familia para evitar riesgos futuros, especialmente, de patología psíquica. La intervención se realiza desde la Atención Primaria, pero precisa la colaboración de otros profesionales.

Palabras clave: *conducta autodestructiva no suicida, psiquiatría del adolescente, psiquiatría infantil.*

ABSTRACT

Non-suicidal harmful behaviors pose a health problem of increasing importance, with a prevalence in community samples of adolescents of 15-20 %. Self-harm can have adverse meaning, qualifying in intrapersonal or interpersonal; they are a risk and evolutionary factor, with an age of onset in early adolescence.

We present the case of a 12-year-old adolescent with psychosocial risk factors, who went to the consultation for self-cuts in arms and legs, made with a razor, detected in the school. It was enhanced her self-steem an guided in regulation of emotions with multidisciplinary intervention (educational system, social services, infantile-juvenile Psychiatry and Pediatrics), with a positive evolution.

It is vital to detect and approach this issue with the patient and the family to avoid future risks, especially psychic pathology. The intervention is done from Primary Care, but it is necessary the collaboration of other professionals.

Key words: *self-injurious behavior, adolescent psychiatry, child psychiatry.*

a. Medicina de Familia, Centro de Salud Arturo Eyries.
b. Centro de Salud Arturo Eyries.
c. Unidad de Salud Mental Infantojuvenil.
Valladolid Oeste, España.

Correspondencia:
Dr. Pablo del Brío Ibáñez: pablodelbrio@gmail.com

Financiamiento: Ninguno.

Conflicto de intereses: Ninguno que declarar.

Recibido: 3-6-2018
Aceptado: 25-2-2019

http://dx.doi.org/10.5546/aap.2019.e485

Cómo citar: del Brío Ibáñez P,Vázquez Fernández ME, Imaz Roncero C. Adolescente con autolesiones no suicidas en un entorno de adversidad psicosocial. *Arch Argent Pediatr* 2019;117(5):e485-e488.

INTRODUCCIÓN

La creciente incidencia de conductas autolesivas no suicidas en adolescentes es un problema de salud pública por el elevado coste social.[1] La adolescencia es una etapa de cambios que puede aumentar el nivel de estrés y ocasionar un desajuste psicológico.[2] La relación que establecen con su entorno, la vulnerabilidad que, generalmente, acompaña este tipo de conductas, asociada a los cambios biológicos inherentes a la edad juvenil son el estrato que puede causar la adopción de conductas de riesgo como respuesta patológica a la falta de regulación emocional.[3] Dada la importancia clínica, evolutiva y de pronóstico de los rasgos y trastornos de personalidad en los pacientes con autolesiones, se decidió presentar este caso clínico.

CASO CLÍNICO

Se trata de una adolescente de 12 años, que acudió a la consulta de Pediatría acompañada de su padre porque, en el colegio, habían descubierto cortes autoinfligidos en los brazos y en las piernas. Procedía de un embarazo no deseado, sin problemas durante la gestación ni el período perinatal. Era la sexta de seis hermanos. Se trataba de una familia inmigrante procedente de Argentina; la paciente había llegado a España a los 2 años. Habían realizado escasas consultas y revisiones en nuestro centro de salud, pero había completado el calendario vacunal.

En la exploración, se descubrieron lesiones en los brazos y en las piernas que se realizaba ella misma con una cuchilla de afeitar. Eran cortes poco profundos, que buscaban figuras geométricas, en diferente estado de evolución (*Figura 1 y 2*). Además, presentaba desarrollo puberal completo.

La joven y los padres se entrevistaron por separado. La madre no refirió problemas con sus hijos, pero reconoció haber sido excesivamente protectora con su hija más pequeña. El padre refirió haberse visto afectado por el suicidio de su padre cuando tenía 6-7 años y haber estado separado del núcleo familiar durante 10 años por motivos laborales (en España, mientras su familia estaba en Argentina). Aunque ambos padres trabajaban, tenían ingresos bajos y, recientemente, habían necesitado cambiar su domicilio por la crisis económica a otro de menor coste y más pequeño.

La adolescente refirió haber visto este tipo de prácticas en Internet y no sabía bien por qué se las hacía, no era un intento autolítico. Cuando estaba nerviosa, le servían de desahogo y la relajaban. Refirió que le costaba relacionarse con las compañeras de clase. El color oscuro de su piel la hacía sentirse diferente; le había provocado cierto rechazo y *bullying* de sus compañeras. Veía a su madre como una progenitora dominante, impulsiva y con carácter. Negó el consumo de drogas o medicamentos y alcohol; solo reconoció haber probado el tabaco. No tenía problemas alimentarios.

Ante esta situación, se inició un tratamiento con abordaje multidisciplinar en el que participaron los Servicios Sociales, que los incluyeron en un programa de apoyo familiar

FIGURA 1. *Lesiones en el antebrazo*



FIGURA 2. *Lesiones en la zona interna de la pierna izquierda*



Se puede ver la diferencia respecto a las del antebrazo, que tienen mayor tiempo de evolución.

(para superar las dificultades de relación, organizativas y económicas), Sistema Educativo para resolver los problemas individuales e intrapersonales y evitar su cronificación, la Unidad de Psiquiatría Infantojuvenil y el equipo de Atención Primaria pediátrica, en el que se trabajaba el manejo inadecuado de las emociones y la baja autoestima.

La evolución fue satisfactoria, mejoró su rendimiento escolar y estaba más integrada, aunque continuaba realizándose algún corte esporádico. Se descubrieron más casos de autolesiones en compañeras de clase, que estaban siendo tratadas.

DISCUSIÓN

Las autolesiones son conductas deliberadas destinadas a producir a uno mismo daño físico leve o moderado. La bibliografía demuestra que son más frecuentes en los adolescentes y en los adultos jóvenes, con tasas del 15 % al 20 %, independientemente de la localización geográfica. En los adultos, solo llegan al 6 %. El inicio suele ser a los 13 años, sin diferencia en cuanto al género. Parece haber una diferencia entre los hombres y las mujeres respecto a los métodos utilizados para la realización de las lesiones: las mujeres usan más el corte como medio de autolesión; los hombres suelen golpearse o quemarse.[4] En general, las cifras son más altas con antecedentes o patología psiquiátrica.[5]

El uso de diferentes metodologías en la evaluación (muestreo, cuestionarios o escalas y marco de tiempo) y de distintos sistemas de clasificación para las autolesiones son las principales limitaciones a las que hay que enfrentarse para la interpretación de los estudios epidemiológicos. Además, se utilizan varios términos para definir la autolesión. En Europa y Australia, "autolesión deliberada" define conductas autolesivas con y sin intención suicida, pero sin resultados fatales. Los estudios publicados en Canadá y en Estados Unidos emplean "autolesión no suicida", que excluye explícitamente la ideación suicida.[6]

La forma de autolesionarse es variada. La más habitual es la producción de cortes. Las zonas elegidas son, principalmente, las muñecas y los brazos; otras son más infrecuentes.[7] Se utilizan tijeras, cuchillas de afeitar, fragmentos de vidrio, metal u otros objetos punzantes. Otras formas son la inserción de objetos bajo la piel, el rascado excesivo, morderse la piel periungueal, pellizcarse, quemarse o golpearse.[8]

La autolesión se interpreta como una respuesta patológica a la falta de regulación emocional y tolerancia a las agresiones externas, en la que se busca un alivio rápido de emociones no deseadas. Un elevado porcentaje de adolescentes afirma que el dolor es escaso o inexistente en comparación con su sufrimiento emocional, y la autolesión resulta en la reducción de emociones negativas, así como en la producción de sentimientos de calma y alivio. Algo más de la mitad de las personas que se han autolesionado lo reconocen como una forma de enfado autodirigido o autocastigo; así, se puede establecer una relación causal entre la autocrítica y las conductas autolesivas, motivo por el que suelen repetirse. También pueden aparecer con el objetivo de influir en otros o producir un signo físico de angustia y verse en adolescentes "normales" por diversos motivos: llamada de atención, imitación, hacerse famoso en Internet y otros.[5,6]

Las autolesiones no suicidas se pueden dividir en dos categorías: intrapersonales o autocentradas, para la regulación de las emociones y el autocastigo, e interpersonales, enfocadas en el otro, principalmente, dirigidas a influenciar.[9] El uso de Internet relacionado con el suicidio y las autolesiones es común entre los adultos jóvenes, en especial, entre aquellos con pensamientos y conductas suicidas.[10]

Existen factores asociados: riesgo psicosocial, inestabilidad emocional, síntomas depresivos y ansiosos, consumo de sustancias, trastorno de conducta alimentaria, trastorno de déficit de atención e hiperactividad, violencia familiar, abuso sexual y otras conductas autolíticas.[11]

En el caso que se presenta, la adolescente se encuentra en una situación de vulnerabilidad que ayuda o facilita el inicio de las conductas autolesivas. Tanto los factores internos (baja autoestima por verse diferente) como externos (exclusión social, bajo nivel económico y el uso poco adecuado de las redes sociales) pueden haber influido.

Las conductas autolesivas y las suicidas difieren en puntos importantes. La frecuencia es muy superior en las conductas autolesivas, y los métodos son distintos: en los suicidas, las lesiones ocasionadas son más graves y letales. El objetivo final tampoco es el mismo. Pero estas diferencias no impiden su coexistencia. Algunos estudios muestran que existe relación epidemiológica entre ambas, ya que, tras una autolesión, el riesgo de suicidio oscila entre el 0,5 % y el 2 % al año siguiente.[12] El riesgo relativo de autolesionarse

en el grupo de menores con algún pensamiento suicida es, aproximadamente, 10 veces mayor que en el grupo que no ha tenido estos pensamientos antes.[13,14]

Para estudiar y guiar las intervenciones clínicas, se utilizan cuestionarios; la Escala de Motivación de la Autolesión (*Self-Injury Motivation Scale*, *SIMS*) cuantifica el motivo y la frecuencia de las autolesiones, evalúa el control de emociones y el objetivo. La Escala de Evaluación Funcional de la Automutilación (*Functional Assessment of Self-Mutilation*, *FASM*) examina los métodos de autolesión y su frecuencia. También la entrevista estructurada de intento de suicidio por lesión autoinfligida (*Suicide Attempt Self-Injury Interview*, *SASII*) examina los métodos de autolesión, la intención o motivación, la frecuencia y la letalidad.[15]

Su detección es vital para una intervención precoz e implementación de medidas preventivas por la familia, los educadores y los agentes de salud. Si no existe un cribado, se corre el riesgo de que estas conductas se cronifiquen y las comorbilidades psiquiátricas no reciban el tratamiento necesario. El objetivo es orientar al núcleo familiar sobre el uso responsable de redes sociales e Internet, y hacer hincapié en la necesidad de supervisión y acompañamiento por parte de los adultos, sobre todo, en edades tempranas. Además, se fomentará el desarrollo de estilos de comunicación saludable con sus hijos adolescentes.

En condiciones ideales, el abordaje deberá ser interdisciplinar y dependerá de los recursos con que se disponga. En casos leves o que tienen el antecedente de autoagresiones alejado en el tiempo, bastará con la orientación al paciente y a su familia, y los casos más complejos requerirán seguimiento clínico, tratamiento psicológico y apoyo de otras especialidades.

Como conclusión, se debe destacar que, debido al aumento de la prevalencia de autolesiones en la adolescencia, es importante su detección y evaluación de manera rutinaria durante la atención pediátrica. Si bien pueden presentarse en cualquier adolescente, son más frecuentes asociadas a factores de riesgo psicosocial. ■

REFERENCIAS

1. Nock MK. Self-injury. *Annu Rev Clin Psychol*. 2010; 6(1):339-63.
2. Costello EJ, Mustillo S, Erkanli A, Keeler G, et al. Prevalence and development of psychiatric disorders in childhood and adolescence. *Arch Gen Psychiatry*. 2003; 60(8):837-44.
3. Najman JM, Heron MA, Hayatbakhsh MR, Dingle K, et al. Screening in early childhood for risk of later mental health problems: A longitudinal study. *J Psychiat Res*. 2008; 42(8):694-700.
4. Klonsky ED, Muehlenkamp JJ. Self-injury: a research review for the practitioner. *J Clin Psychol*. 2007; 63(11):1045-56.
5. Klonsky ED, Victor SE, Saffer BY. Nonsuicidal self-injury: what we know, and what we need to know. *Can J Psychiatry*. 2014; 59(11):565-8.
6. Muehlenkamp JJ, Claes L, Havertape L, Plener PL. International prevalence of adolescent non-suicidal self-injury and deliberate self-harm. *Child Adolesc Psychiatry Ment Health*. 2012; 6:10.
7. Muñoz Muñoz A, Arroyave López J, Romero Montoya T. Generalidades en la Evaluación Clínica Psicológica. Referentes a las autolesiones no suicidas en adolescentes. *Psyconex*. 2016; 8(13):1-11.
8. Nixon MK, Cloutier P, Jansson SM. Nonsuicidal self-harm in youth: a population-based survey. *CMAJ*. 2008; 178(3):306-12.
9. Klonsky ED, Glenn CR. Assessing the functions of non-suicidal self-injury: psychometric properties of the Inventory of Statements About Self-injury (ISAS). *J Psychopathol Behav Assess*. 2009; 31(3):215-9.
10. Mars B, Heron J, Biddle L, Donovan JL, et al. Exposure to, and searching for, information about suicide and self-harm on the Internet: Prevalence and predictors in a population based cohort of young adults. *J Affect Disord*. 2015; 185:239-45.
11. Kirchner T, Ferrer L, Forns M, Zanini, D. Conducta autolesiva e ideación suicida en estudiantes de enseñanza secundaria obligatoria. Diferencias de género y relación con estrategias de afrontamiento. *Actas Esp Psiquiatr*. 2011; 39(4):226-35.
12. Gómez Sánchez S, Sevillano Benito I, Geijo Uribe S, Mongil López B, et al. Autolesiones en una Unidad de hospitalización Psiquiátrica infanto-juvenil. *Psiquiatr Biol*. 2018; 25(1):2-6.
13. Wilkinson PO. Nonsuicidal self-injury: a clear marker for suicide risk. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2011; 50(8):741-3.
14. Muehlenkamp JJ, Gutierrez PM. An Investigation of Differences between Self-Injurious Behavior and Suicide Attempts in a Sample of Adolescents. *Suicide Life Threat Behav*. 2004; 34(1):12- 23.
15. Nock MK, Prinstein MJ. A Functional approach to the assessment of Self-mutilative behavior. *J Consult Clin Psychol*. 2004; 72(5):885-90.

Endocarditis tardía en un portador de un Amplatzer. Manejo conservador en un paciente pediátrico

Late onset endocarditis in Amplatzer carrier. Conservative management in a pediatric patient

Lic. Miguel A. Matamala Morillo[a], Lic. Zaira Belmonte Pintre[a], Lic. Moisés Rodríguez González[b] y Lic. Antonio Segado Arenas[b]

RESUMEN

Desde su aparición, las técnicas percutáneas han ido sustituyendo la cirugía convencional como tratamiento de primera línea en los defectos septales interauriculares. Los dispositivos Amplatzer fueron los primeros aprobados por la *Food and Drug Administration*, y su colocación se ha convertido en un procedimiento habitual en cardiología pediátrica. La aparición de endocarditis bacteriana sobre este tipo de dispositivos es muy infrecuente. Se presenta el caso de una endocarditis bacteriana en un paciente pediátrico portador de un dispositivo Amplatzer, que se manejó de forma conservadora con antibioterapia intravenosa, con evolución satisfactoria.

Palabras clave: *endocarditis, Amplatzer, dispositivo oclusor septal, tratamiento conservador.*

ABSTRACT

Since their introduction, percutaneous techniques have been replacing conventional surgery as a first-line treatment for septal defects. Amplatzer devices were the first to be approved by the Food and Drug Administration, and their placement has become a standard procedure in pediatric cardiology. Bacterial endocarditis of intracardiac devices such as the Amplatzer septal occluder is very infrequent. We report a case of bacterial endocarditis in a pediatric patient with an Amplatzer device, who developed an infectious endocarditis six years after its placement and received conservative management with intravenous antibiotics, with satisfactory evolution.

Key words: *endocarditis, Amplatzer, septal occluder device, conservative treatment.*

http://dx.doi.org/10.5546/aap.2019.e489

Cómo citar: Matamala Morillo MA, Belmonte Pintre Z, Rodríguez González M, Segado Arenas A. Endocarditis tardía en un portador de un Amplatzer. Manejo conservador en un paciente pediátrico. *Arch Argent Pediatr* 2019;117(5):e489-e492.

a. Hospital General Mancha Centro, Alcázar de San Juan, Ciudad Real, España.
b. Hospital Universitario Puerta del Mar, Cádiz, España.

Correspondencia:
Lic. Zaira Belmonte Pintre: zairabelmonte98@gmail.com

Financiamiento: Ninguno.

Conflicto de intereses: Ninguno que declarar.

Recibido: 21-6-2018
Aceptado: 5-3-2019

INTRODUCCIÓN

Los defectos interauriculares son una de las cardiopatías congénitas más frecuentes. Su cierre está indicado en caso de que se presente la dilatación de las cavidades derechas del corazón en pacientes asintomáticos o de la presencia de síntomas atribuibles, como dificultad respiratoria y escasa ganancia ponderal. En cardiología pediátrica, para el cierre de dichos defectos, se emplean diversos tipos de dispositivos. Los de tipo Amplatzer son de los más comúnmente utilizados siempre que la comunicación interauricular reúna determinadas características: defectos de tipo *ostium secundum*, que no sean tabiques multiperforados, tamaño adecuado al dispositivo y bordes de anclaje suficientes.[1]

Se expone un caso clínico de endocarditis bacteriana en un paciente pediátrico portador de un dispositivo Amplatzer empleado para el cierre de la comunicación interauricular *ostium secundum*. Se destaca su manejo conservador al haberse podido evitar el abordaje quirúrgico. También se resalta que el cuadro se presentó a los seis años de su colocación cuando lo habitual es que, de darse esta complicación, sea de forma precoz.

CASO CLÍNICO

Se trató de un paciente varón de ocho años, con antecedente de comunicación interauricular de tipo *ostium secundum* en el que se realizó el cierre percutáneo mediante un dispositivo Amplatzer a los dos años de edad. Acudía a revisiones clínicas programadas y, hasta el momento, no había presentado ninguna complicación ni se había descrito, en ningún momento, la aparición de un flujo residual en el dispositivo. No presentaba otras comorbilidades o patología dental asociadas y no había sufrido ningún proceso invasivo previamente.

El paciente ingresó en la planta de hospitalización para el estudio del cuadro de fiebre sin foco, de curso intermitente, de dos semanas de evolución. Durante esas dos semanas,

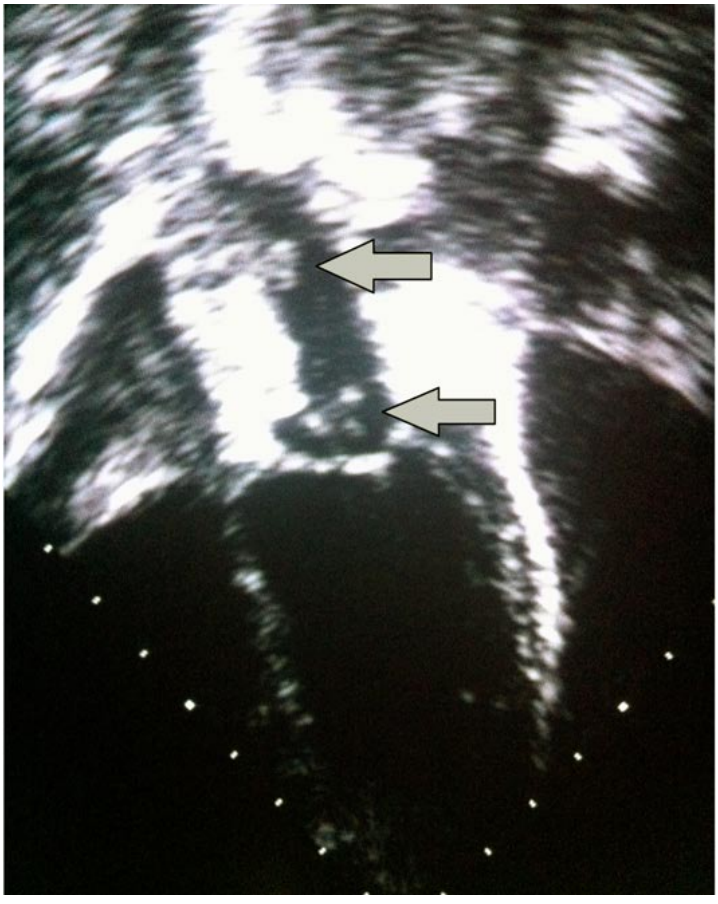
había recibido dos ciclos de tratamiento con amoxicilina-ácido clavulánico por vía oral de cinco días de duración cada uno, sin constatarse mejoría.

Dentro del estudio de primer nivel, se realizó una analítica sanguínea, que mostraba elevación de reactantes de fase aguda (19 000 leucocitos/ml con el 80 % de neutrófilos, proteína C reactiva de 30 mg/dl y aumento de la velocidad de sedimentación globular de 143 mm/h), junto con una muestra de orina normal y serologías para virus de Epstein-Barr, citomegalovirus, *Toxoplasma gondii*, *Rickettsia conorii*, *Brucella melitensis*, *Leishmania donovani*, *Bartonella henselae*, *Salmonella typhi*, virus de hepatitis A, B y C, y virus de la inmunodeficiencia humana, que resultaron negativas.

En el estudio, se realizó, además, una ecocardiografía transtorácica, que mostró la presencia de dos lesiones verrucosas pediculadas, sésiles, redondeadas, de ecogenicidad heterogénea y móviles de cuatro y cinco milímetros, respectivamente. Se encontraban adheridas al dispositivo, una en el borde craneal y otra en el borde caudal en su cara izquierda. No presentaba afectación valvular ni alteraciones en otros niveles (*Figura 1*).

Se obtuvieron cuatro hemocultivos, que resultaron positivos a *Staphylococcus aureus* sensible a la meticilina, por lo que se inició un tratamiento con gentamicina durante cinco días y cloxacilina durante cuatro semanas intravenosas. Con ello, se consiguió la desaparición de la fiebre y la normalización de los parámetros analíticos. Se obtuvieron, posteriormente, tres hemocultivos con resultados negativos a los cinco días de haber iniciado el tratamiento. El estudio de extensión consistió en un análisis morfológico de sangre periférica, un fondo de ojo y una ecografía abdominal; no mostró afectación en

Figura 1. *Ecocardiografía transtorácica 2D. Se aprecia una formación hiperecoica craneal de 4 milímetros y otra apical de 5 milímetros adheridas a la cara izquierda del dispositivo Amplatzer*



otros órganos y sistemas. El paciente permaneció estable hemodinámicamente. Las ecografías seriadas demostraron la reducción paulatina del tamaño de las lesiones hasta su desaparición (*Figura 2*).

El paciente ha permanecido, desde entonces, asintomático. En el momento actual, no se ha optado por la retirada del dispositivo.

COMENTARIO

Entre las complicaciones tardías de la reparación percutánea de los defectos interauriculares mediante dispositivos Amplatzer, se describen la migración del dispositivo, su erosión y perforación, así como la presencia de arritmias cardíacas.[2] La aparición de endocarditis bacteriana es muy poco frecuente, y esta complicación cuenta con pocos casos reportados en la bibliografía.[3] De aquellos comunicados, por el momento, solo se ha hallado uno en el que se menciona específicamente que no existía defecto residual.[4] El resto no detalla dicha circunstancia.

Las recomendaciones actuales de profilaxis de endocarditis contemplan diversas indicaciones, pero excluyen a los pacientes que no presenten defecto residual de cierre tras seis meses de la colocación del dispositivo intracardíaco, basándose en un tiempo teórico de epitelización del dispositivo, que ocurriría de forma completa en ese período, aunque, en los seres humanos, este tiempo aún no está bien establecido.[5] El paciente reportado no sufrió un proceso invasivo potencialmente causante de bacteriemia. Tampoco hubiese tenido indicación de profilaxis antibiótica en caso de haberlo sufrido, ya que los dispositivos que, tras seis meses de su colocación, no presentan cortocircuito residual no son candidatos a dicha profilaxis según las guías actuales.

En cuanto al tratamiento, no existe unanimidad en las guías clínicas para el manejo de la endocarditis tardía asociada a dispositivos intracardíacos, si bien el tratamiento de primera línea incluiría la antibioterapia intravenosa. La indicación de retirada quirúrgica del dispositivo

Figura 2. *Ecocardiografía transtorácica 2D. No se aprecian imágenes residuales adheridas al dispositivo Amplatzer*



depende de cada centro, pues no existen criterios absolutos. La aparición de determinado tipo de complicaciones, como perforación, abscesos, fistulización o embolización, sí indica la cirugía. Además, la persistencia de hemocultivos positivos o de clínica séptica, a pesar del tratamiento médico, sería indicación relativa de retirada del dispositivo.[6] En el caso presentado, dado el buen estado general del paciente, la ausencia de inestabilidad del dispositivo y la ausencia de complicaciones con clara indicación quirúrgica, se optó por un manejo conservador con tratamiento antibiótico endovenoso. Nuestro caso es el primero publicado, ya que, tras una exhaustiva revisión bibliográfica, no se han encontrado otros reportes en la población pediátrica en los que se realice un manejo exitoso totalmente conservador, sin retirada del dispositivo. Dada la buena evolución del paciente y la ausencia de recaídas, se considera oportuno comunicar este caso de manejo conservador con antibioticoterapia endovenosa intensiva y evolución favorable.

Se insiste en la importancia del seguimiento a largo plazo y en la necesidad de tener un alto índice de sospecha para el diagnóstico de endocarditis bacteriana en los pacientes portadores de dispositivos de este tipo ante cuadros de fiebre de origen desconocido. ■

REFERENCIAS

1. Rao PS, Harris AD. Recent advances in managing septal defects: atrial septal defects. *F1000Res*. 2017; 6:2042.
2. Tanghöj G, Odermarsky M, Naumburg E, Liuba P. Early Complications After Percutaneous Closure of Atrial Septal Defect in Infants with Procedural Weight Less than 15 kg. *Pediatr Cardiol*. 2017; 38(2):255-63.
3. Amedro P, Soulatges C, Fraisse A. Infective endocarditis after device closure of atrial septal defects: Case report and review of the literature. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2017; 89(2):324-34.
4. Jha NK, Kiraly L, Murala JS, Tamas C, et al. Late endocarditis of Amplatzer atrial septal occluder device in a child. *World J Cardiol*. 2015; 7(10):703-6.
5. Kawamura A, Kigasawa H, Kamma H. Autopsy findings of Amplatzer septal occluder at 5 months after closure of atrial septal defect: how long does it take to be endothelialized? *J Invasive Cardiol*. 2013; 25(8):E167-8.
6. Jalal Z, Hascoët S, Gronier C, Godart F, et al. Long-Term Outcomes After Percutaneous Closure of Ostium Secundum Atrial Septal Defect in the Young: A Nationwide Cohort Study. *JACC Cardiovasc Interv*. 2018; 11(8):795-804.

Miositis viral, reporte de un caso pediátrico

Viral myositis, a pediatric case report

Dra. María L. Padrón Hernández[a], Dra. Jenniffer R. Vargas Latorre[b], Estud. Sofía Ortegón-Ochoa[c], Estud. Natalia Naranjo-Medina[c] y Estud. Bethia Pacheco[d]

RESUMEN

La miositis viral aguda es una complicación posterior a una infección viral causada, principalmente, por virus influenza A y B. Se caracteriza por ser un proceso inflamatorio transitorio, súbito, autolimitado y benigno. Generalmente, afecta a niños preescolares y escolares, que presentan dolor bilateral y sensibilidad en los grupos musculares de los miembros inferiores sin alteración en el examen neurológico. Puede generar alteración de la marcha o de la bipedestación. Su principal complicación es la rabdomiólisis, por lo que se debe hacer un seguimiento clínico y de los valores de la creatinfosfoquinasa.

Se presenta el caso de un niño en edad escolar con diagnóstico de miositis viral aguda. Debido a que es poco frecuente y su incidencia en Latinoamérica es desconocida, se considera importante el reporte del caso y la revisión del tema, ya que su curso es benigno, de fácil manejo, y su conocimiento evita estudios y hospitalizaciones innecesarias.

Palabras clave: *miositis viral aguda, infecciones virales, niño, marcha, rabdomiólisis.*

ABSTRACT

Acute viral myositis is a complication after a viral infection mainly caused by Influenza A and B viruses. It is characterized as a transitory, sudden, self-limiting and benign inflammatory process. It usually affects preschool and school children presenting bilateral pain and sensitivity in the muscle groups of the lower limbs without alteration in the neurological examination. It can affect the gait or standing. The main complication is rhabdomyolysis, which is why clinical follow-up and values of creatine phosphokinase must be done.

We present the case of a school-age child diagnosed with acute viral myositis. Because it is not a frequent entity and its incidence in Latin America is unknown, we consider important to report the case and review the topic, as its clinical course is benign, easily treated, and its knowledge can avoid unnecessary studies and hospitalizations.

Key words: *acute viral myositis, viral infections, child, gait, rhabdomyolysis.*

a. Instituto Roosevelt.
b. Médica epidemióloga, Instituto Roosevelt.
c. Estudiante de Medicina
Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, Colombia.

Correspondencia:
Dra. María L. Padrón Hernández: mpadron@ioir.org.co

Financiamiento: Ninguno.

Conflicto de intereses: Ninguno que declarar.

Recibido: 23-7-2018
Aceptado: 25-3-2019

http://dx.doi.org/10.5546/aap.2019.e493

Cómo citar: Padrón Hernández ML, Vargas Latorre JR, Ortegón-Ochoa S, Naranjo-Medina N, Pacheco B. Miositis viral, reporte de un caso pediátrico. *Arch Argent Pediatr* 2019;117(5):e493-e496.

INTRODUCCIÓN

Fue descrita en 1957 como *mialgia cruris epidémica* por Lunderberg en niños escolares con cuadro viral previo, que presentaban dolor en los miembros inferiores y dificultad para caminar.[1] También es conocida como miositis benigna aguda de la infancia o miositis posviral y se caracteriza por ser un proceso inflamatorio transitorio, autolimitado y benigno. Se inicia súbitamente, con dolor y sensibilidad en los miembros inferiores durante el período de convalecencia de una enfermedad viral o en él.[1] Su incidencia y prevalencia aún no han sido establecidas, aunque hay reportes de 2,6 casos por cada 100 000 menores de 18 años durante épocas epidémicas y de 0,225 casos en épocas no epidémicas.[2,3] Su conocimiento permite identificar complicaciones tempranamente y dar un adecuado manejo y estudio a los pacientes.

REPORTE DE CASO

Paciente masculino de 6 años y 2 meses, previamente sano, sin antecedentes de importancia, quien consultó el 14/4/2018 a otra institución por un cuadro de tres días de evolución de picos febriles cuantificados de hasta 39 ºC con posterior sensación de mialgias en los miembros inferiores e impedimento para la bipedestación y la marcha, asociado a congestión nasal y tos no cianosante ni emetizante. Se realizaron estudios y se encontró la elevación de creatinfosfoquinasa (*creatine phosphokinase*; *CPK*, por sus siglas en inglés) en 2734 U/l, cuadro hemático con recuento de leucocitos normal, pero con predominio de linfocitos, sin anemia, plaquetas normales, antígeno de virus de influenza A y B negativo en las secreciones respiratorias, uroanálisis sin hematuria ni proteinuria ni signos sugestivos

de infección, creatinina normal con tasa de filtración glomerular normal para la edad. Ese mismo día, acudió al Instituto Roosevelt para el manejo integral. Al ingresar, se encontró a un paciente hidratado y bien perfundido, sin dificultad respiratoria ni requerimientos de oxígeno (O_2) suplementario, con dolor moderado en gastrocnemios sin limitación en los arcos de movimiento ni para la marcha y el examen neurológico era normal. Se indicó analgesia con acetaminofén y análisis de laboratorio de control, y se documentó la persistencia de elevación de *CPK* en 1596 U/l, en descenso. Se consideró un cuadro clínico sugestivo de miositis secundaria a infección respiratoria viral alta. Fue evaluado por Ortopedia Infantil, y, dado que no había evidencias de cambios inflamatorios locales, signos de derrame articular ni limitaciones, concordaron con la impresión diagnóstica, por lo que no realizaron otras intervenciones.

La evolución del paciente fue favorable, con resolución del dolor y síntomas respiratorios altos, y orina clara. Antes del egreso, se documentó un descenso significativo de *CPK* a 520 U/l (*Figura 1*). Se decidió dar el alta para completar los estudios, continuar el seguimiento y hacer reposo por 8 días. No volvió a presentar fiebre, síntomas respiratorios, dolor muscular ni limitación funcional; se normalizaron los niveles de *CPK* y pudo continuar con sus actividades normales la siguiente semana.

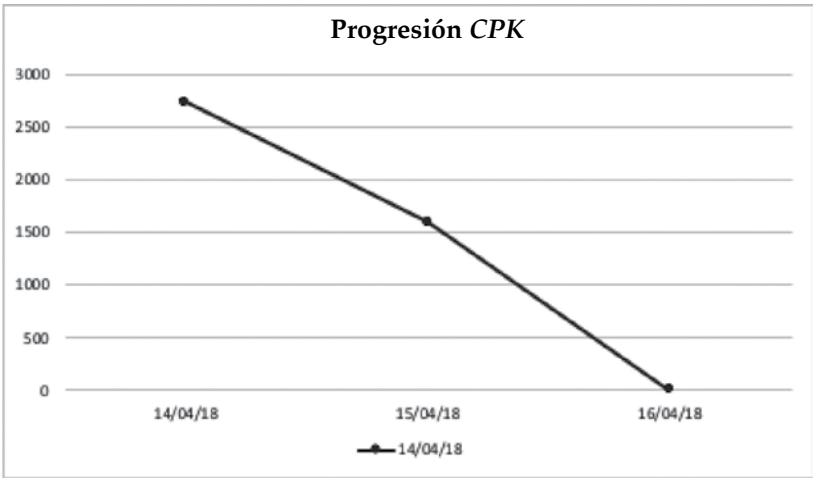
DISCUSIÓN

La miositis viral ocurre, con mayor frecuencia, en preescolares y escolares, con una media de edad de presentación de 8,3 años y es más frecuente en los varones,[1,3] como en el caso reportado. Suele observarse durante períodos de epidemias de virus respiratorios y de pandemias, como la ocurrida por influenza H1N1.[1,2] Principalmente, se describen los virus influenza A y B. Es más frecuente el B,[2,3] del cual se ha descrito una glicoproteína propia que, al parecer, lo torna "más miotrópico" que el tipo A.[5] Otros posibles virus causantes son el adenovirus, rotavirus, parainfluenza, virus sincicial respiratorio, de Epstein-Barr, coxsackie, dengue, de la inmunodeficiencia humana y herpes simple. También se han descrito casos secundarios a infección por *Mycoplasma pneumoniae*.[2,3]

Inicialmente, se presentan síntomas de una infección respiratoria alta o gastrointestinales. Hacia el tercer o séptimo día después de la resolución de estos o en el período de convalecencia, aparece, de manera súbita, dolor simétrico y bilateral en las extremidades inferiores, especialmente, en los músculos gastrocnemios y sóleos.[2,3] Puede ser intenso e incluso empeorar después de los períodos de descanso,[1] y limitar la marcha y/o la bipedestación.[3] La marcha puede verse con extremidades rígidas y aumento del polígono de sustentación (marcha de Frankenstein) o en puntas de pie (marcha en equino), secundario al intenso dolor con la dorsiflexión de los pies.[2,3] Con menor frecuencia, se puede manifestar dolor en los miembros superiores y en el dorso.[1,3]

Los pacientes pueden encontrarse afebriles o con leve elevación de la temperatura. El dolor ante la palpación y el edema muscular

FIGURA 1: *Progresión de los valores de creatinfosfoquinasa durante la hospitalización*



CPK: creatinfosfoquinasa.

no se asocian con alteraciones en los arcos de movimientos ni del examen neurológico. De presentar debilidad, debe confirmarse que sea secundaria al dolor muscular, por lo que el examen neurológico completo es importante,[1] y no deben encontrarse signos de infección local en la piel. Adicionalmente, debe indagarse por historia familiar de enfermedades neuromusculares, metabólicas, endocrinológicas y el uso de medicamentos, episodios similares, ejercicio o algún traumatismo músculo-esquelético reciente.[1]

Se cree que los miocitos inmaduros son más propensos a la infección.[3] Aunque no hay claridad sobre los mecanismos causantes, existen 2 teorías; la primera habla de un daño secundario a una reacción inmunológica de defensa ante una infección viral, y la segunda hace referencia a una invasión directa de los miocitos por el virus, el cual es incapaz de replicarse dentro del músculo. Los aislamientos del virus influenza en biopsias musculares acompañado de necrosis muscular (correlacionada con la elevación de *CPK*),[3] cambios infiltrativos del intersticio y compromiso inflamatorio en parches hacen que la segunda teoría sea la más aceptada actualmente.[2,3,5]

Esta entidad debe sospecharse en niños con debilidad muscular de inicio súbito y antecedente de infecciones respiratorias. Se debe documentar la elevación de la *CPK*,[6] que puede llegar hasta 20 veces su valor normal[7] y permanecer elevada hasta dos semanas más.[4] Esto se explica porque, cuando ocurre lesión o enfermedad del músculo esquelético, se aumentan los niveles de la enzima creatinfosfoquinasa en la orina y la sangre, ya que esta es la encargada de catalizar la formación de adenosín trifosfato mediante la transferencia energética de fosfato a adenosín difosfato, para que, posteriormente, sea usado como fuente energética por las miofibrillas musculares durante la contracción.[4]

También se pueden observar alteraciones en el cuadro hemático, como leucopenia y elevación de las otras enzimas musculares (transaminasas y lactato deshidrogenasa); sin embargo, estas no se solicitan de rutina y pueden normalizarse hasta meses después.[6,8] Los estudios imagenológicos, la electromiografía y la biopsia muscular no se recomiendan de rutina.[1]

En los pacientes con rápido deterioro de su condición o sin resolución en un par de días, se recomienda realizar el control de uroanálisis en búsqueda de mioglobinuria y pruebas de función renal para descartar el compromiso renal secundario a rabdomiólisis, además del control de los niveles de *CPK*.[1] La rabdomiólisis es una complicación potencialmente letal y debe descartarse en casos de elevación masiva de la *CPK*, sobre todo, por encima de 15000 UI/l, y si no hay mejoría del cuadro inicial.[3-5] Se ha descrito con una relación 4 : 1 más frecuente en el género femenino y por el virus de la influenza A.[5] También hay reportes de casos de síndrome

Tabla 1. *Diagnósticos diferenciales de la miositis viral*

Signos / Patología	**Reflejos MT***	**Dolor**	***CPK****	**Inicio**	**Electromiografía**	**Piel**	**Clara relación con IR******
Miositis	Normales	Simétrico	Elevada	Agudo	Normal	Normal o edema escaso	SÍ
Guillain-Barré	Anormales	Simétrico o asimétrico	Normal	Agudo	Anormal	Normal	SÍ
Artritis	Normales	Asimétrico	Normal	Larvado o crónico	Normal	Normal o edema	NO
Dermato-miositis	Anormales	Simétrico	Elevada o normal	Larvado	Anormal	Rash en zonas de flexión	NO
Trombosis venosa profunda	Normales	Asimétrico	Elevada	Agudo	Normal	Edema y calor local	NO
Fracturas	Normales	Unilateral	Elevada	Agudo	Normal	Edema	NO

* Reflejos MT: reflejos músculo-tendinosos; ** CPK: creatinfosfoquinasa;

**** IR: infección respiratoria. Simétrico: hace referencia a bilateralidad.

Creado por las autoras.[3, 8]

compartimental secundario a este cuadro y alteraciones hidroelectrolíticas.[1,5]

El aislamiento y las pruebas de detección de ácido desoxirribonucleico (ADN) viral, costosas y complejas, no modifican el curso de la enfermedad ni su tratamiento, por lo que no se recomienda realizarlas de rutina.[8]

Es muy importante considerar otras patologías que se presentan con debilidad muscular y alteraciones en la marcha, como, por ejemplo, el síndrome de Guillain-Barré, osteomielitis, traumas o lesiones no accidentales, distrofia muscular, rabdomiólisis, trombosis venosa profunda, polimiositis, dermatomiositis, artritis reumatoidea juvenil e incluso patología intracraneal o malignidad.[1,5] La adecuada orientación diagnóstica debe iniciar con una historia clínica minuciosa y un examen físico exhaustivo. En la *Tabla 1*, se describen las características clínicas y paraclínicas para diferenciarlo de otras posibles patologías.

Se espera que los pacientes mejoren sus síntomas y niveles elevados de *CPK* en las 48-72 horas posteriores a la instauración,[1] sin dejar secuelas, como fue el caso de nuestro paciente.

Una vez que se han descartado las complicaciones, los pacientes pueden ser manejados con analgésicos y reposo, y controlados de manera ambulatoria, haciendo un seguimiento clínico y paraclínico, en promedio, de 2 a 3 semanas.[1,2] No hay beneficio con respecto el uso de antivirales y la vacuna de la influenza no ha demostrado disminuir su incidencia.[2] La recurrencia no es muy común, pero podría presentarse,[2] y, si esto ocurriera, se deberían descartar otras patologías, como la miopatía metabólica.[4] ■

Agradecimientos

Agradecemos al Instituto Roosevelt por el apoyo a la investigación y educación continua.

REFERENCIAS

1. Magee H, Goldman R. Viral myositis in children. *Can Fam Physician*. 2017; 63(5):365-8.
2. Cavagnaro F, Aird A, Harwardt I, Marambio CG. Miositis aguda benigna de la infancia. serie clínica y revisión de la literatura. *Rev Chil Pediatr*. 2017; 88(2):268-74.
3. Rodríguez-Gesto E, Sabbaj L, Schargrodsky L. Miositis benigna aguda: una inusual causa de impotencia funcional en pediatría. *Rev Hosp Niños BAires*. 2011; 53(242):162-6.
4. Perreault S, Birca A, Piper D, Nadeau A, et al. Transient Creatine Phosphokinase Elevations in Children: A Single-Center Experience. *J Pediatr*. 2011; 159(4):682-5.
5. Agyeman P, Duppenthaler A, Heininger U, Aebi C. Influenza-Associated Myositis in Children. *Infection*. 2004; 32(4):199-203.
6. Cardin SP, Martin JG, Saad-Magalhães C. Clinical and laboratory description of a series of cases of acute viral myositis. *J Pediatr (Rio J)*. 2015; 91(5):442-7.
7. Moon JH, Na JY, Yum MK, Oh JW, et al. Neurological and Muscular Manifestations Associated With Influenza B Infection in Children. *Pediatr Neurol*. 2013; 49(2):97-101.
8. Muñoz-García M, Valverde-Molina J, Díez-Lorenzo P, Cámara-Simón M. Miositis viral aguda. ¿Es necesaria la confirmación etiológica? *An Esp Pediatr*. 1998; 48(3):333-4.

Enfermedad por bacilo de Calmette-Guérin a distancia en un lactante. Presentación de un caso

Distant bacillus Calmette-Guérin disease in an infant. Case report

Dra. María V. Peruffo[a], Dra. Silvia A. Maffia[a], Dra. Gabriela Nainsztein[a], Dra. Celeste Samaruga[a], Dra. Verónica Salvaneschi[a] y Dra. Diana Cabanillas[b]

RESUMEN

La vacuna con el bacilo de Calmette-Guérin es una vacuna atenuada utilizada para prevenir formas graves de tuberculosis. Se aplica a los recién nacidos en países con alta prevalencia de tuberculosis. Pueden presentarse, después de su aplicación, complicaciones a nivel local, como supuración o adenopatías regionales. La enfermedad por diseminación del bacilo es infrecuente y ocurre, por lo general, en pacientes con alteraciones inmunitarias subyacentes.

Se presenta el caso de un niño de 5 meses que ingresó por un cuadro de 2 meses de evolución con detención del aumento de peso y nódulos subcutáneos. Se sospechó enfermedad por diseminación del bacilo y se diagnosticó por la biopsia de las lesiones. Se realizó el tratamiento con tres drogas antituberculosas, y se recuperó clínicamente. Si bien se realizaron estudios inmunológicos, no logró demostrarse ninguna inmunodeficiencia como afección predisponente.

Palabras clave: *BCG, inmunodeficiencia congénita, enfermedad BCG, diseminación BCG, BCGitis.*

ABSTRACT

The bacillus Calmette-Guérin vaccine is an attenuated vaccine historically used to prevent severe forms of tuberculosis. It is applied to all newborns in countries with high prevalence of tuberculosis. Local complications, such as suppuration or regional adenopathies, may occur after application. Disease due to the spread of the bacillus is infrequent, usually occurring in a patient with an underlying immune alteration.

We present the case of a 5-month-old child who was admitted due to a 2-month evolution with weight loss and subcutaneous nodules. Disease was suspected to be due to bacillus Calmette-Guérin dissemination, being diagnosed by biopsy of the lesions. Treatment was carried out with three antituberculous drugs, evolving towards clinical recovery. Although immunological studies were carried out, no immunodeficiency could be demonstrated as a predisposing condition.

Key words: *BCG, disseminated BCG, bacillus Calmette-Guérin disease, congenital immunodeficiency.*

a. Servicio de Terapia Intermedia, Sala 14.
b. Servicio de Inmunología.
Hospital de Niños Sor María Ludovica, La Plata, Buenos Aires.

Correspondencia:
Dra. María V. Peruffo: mperuffo2304@yahoo.com.ar

Financiamiento: Ninguno.

Conflicto de intereses: Ninguno que declarar.

Recibido: 1-8-2018
Aceptado: 4-4-2019

http://dx.doi.org/10.5546/aap.2019.e497

Cómo citar: Peruffo MV, Maffia SA, Nainsztein G, Samaruga C, et al. Enfermedad por bacilo de Calmette-Guérin a distancia en un lactante. Presentación de un caso. *Arch Argent Pediatr* 2019;117(5):e497-e501.

INTRODUCCIÓN

La vacuna con el bacilo de Calmette-Guérin (BCG) está compuesta por una cepa de *Mycobacterium bovis*. Tiene documentada eficacia en prevenir formas diseminadas de la enfermedad (tuberculosis miliar) y la meningitis tuberculosa.[1] Su indicación precisa es en recién nacidos de países con alta prevalencia de tuberculosis.

La incidencia de complicaciones graves posteriores a su aplicación es muy poco frecuente; se estima en 0,19-1,56 por millón de niños vacunados.[4]

Las complicaciones locales y regionales son las más frecuentes y aparecen en menos de 1 : 1000 niños vacunados.[5] La enfermedad a distancia y diseminada se presenta en pacientes con una alteración inmunitaria subyacente;[1,2,5] estos niños tienen una elevada tasa de mortalidad, estimada en el 60-80 %.[5]

Se presenta el caso de un lactante de cinco meses con detención del crecimiento, retraso madurativo y nódulos subcutáneos, en el cual se llegó al diagnóstico por la biopsia de las lesiones.

PRESENTACIÓN DEL CASO

Lactante de sexo masculino de 5 meses derivado por detención del aumento de peso y retraso madurativo. Sin antecedentes perinatológicos, vacunación completa, serologías maternas negativas del primer trimestre de embarazo.

Ingresó en regular estado general, hiporreactivo, pálido. Presentaba hipotonía global sin sostén cefálico. Peso: 5,100 kg (P < 3); talla: 61 cm (P < 3); perímetro cefálico: 41 cm (P3). Al momento del examen físico, tenía nódulos firmes rojo violáceo de 0,5-1 cm en el cuero cabelludo, en la rodilla izquierda, en la cara

anterior de los antebrazos y en el abdomen (*Figura 1*). Adenomegalia axilar derecha de 4 x 5 cm fluctuante, con coloración en la piel rojo violáceo. Abdomen globoso, hepatomegalia y esplenomegalia hasta la fosa ilíaca izquierda. Debido a estos hallazgos, se plantearon como diagnósticos presuntivos una enfermedad oncohematológica, la diseminación del BCG y una infección congénita.

Fue evaluado por varios servicios. Dermatología tomó una biopsia de las lesiones. Infectología solicitó muestras para infecciones congénitas, bartonelosis, citomegalovirus y virus de Epstein-Barr (VEB) (*Tabla 1*). Inmunología remitió muestras para poblaciones linfocitarias y dosaje de inmunoglobulinas (*Tabla 2*). Se solicitó una ecografía abdominal: hepatomegalia difusa, esplenomegalia heterogénea de 8 cm con

Tabla 1. *Datos bioquímicos y serógicos al momento del ingreso*

Análisis de laboratorio al ingresar		**Serologías**	
Hemoglobina-Hcto	8,3 g/dl-30 %	Hepatitis B, HBs-Ag	No reactivo
Leucocitos	22 400/mm^3	Hepatitis B, anti-HBc	No reactivo
Plaquetas	305 000/mm^3	Hepatitis C, anti-HVC	No reactivo
ERS	85 mm/1 h	Anticuerpos IgM e IgG, toxoplasmosis	No reactivo
Proteína C reactiva	13,7 mg/l	VDRL	No reactivo
Creatinina	0,39 mg/dl	Anticuerpos IgM e IgG, *Bartonella henselae*	Negativo
Urea	0,14 g/l	Anticuerpos IgM e IgG, *Bartonella quintana*	Negativo
Proteínas totales	80,6 g/l	Anticuerpos IgM, VCA de Epstein-Barr	Negativo
Albúmina	40,8 g/l	Anticuerpos IgG, VCA de Epstein-Barr	Positivo
Amilasa	10 UI/l	VIH Ag/Ab	No reactivo
LDH	920 UI/l	IgM, citomegalovirus	No reactivo
TGO	47 UI/l	IgG, citomegalovirus	Reactivo
TGP	16 UI/l	Citomegalovirus por PCR *real time*	No detectable

Hcto: hematocrito; HBs-Ag: antígeno de superficie de la hepatitis B; anti-HBc: anticuerpo del núcleo del virus de la hepatitis B; HVC: virus de la hepatitis C; ERS: tasa de sedimentación eritrocítica; IgM: inmunoglobulina M; IgG: inmunoglobulina G; VDRL: prueba serológica para la sífilis; VCA: antígeno de la cápside viral; PCR: reacción en cadena de la polimerasa; LDH: lactato deshidrogenasa; TGO: transaminasa glutámico oxalacética; TGP: transaminasa glutámico pirúvica; VIH Ag/Ab: virus de la inmunodeficiencia humana, antígeno/anticuerpos.

Figura 1. *Adenopatía axilar y nódulos rojo violáceo subcutáneos*



imágenes ecogénicas puntiformes.

Informe de la biopsia de la piel: focos de infiltración granulomatosa, células gigantes de tipo Langerhans y centro necrótico (*Figura 2*).

Fue evaluado por Neumonología, quienes sospecharon enfermedad por BCG diseminada e indicaron un tratamiento con tres drogas: rifampicina, isoniacida y etambutol. Recibió también pirazinamida hasta que se excluyó la tuberculosis como diagnóstico (evaluación del foco familiar). Se remitió la biopsia de la piel para el cultivo.

Durante el tercer día de internación, el niño presentó taquicardia, presencia de tercer ruido y pulsos distales no palpables. Se diagnosticó, por ecocardiograma, un compromiso miocárdico e insuficiencia mitral: se indicó la restricción hídrica y furosemida. Evolucionó favorablemente, y se rotó la medicación a espironolactona y enalapril.

Debido al compromiso miocárdico, se solicitó una evaluación para descartar enfermedades de depósito (mucopolisacaridosis, enfermedad por depósito lisosomal). Se recibieron informes de serologías negativas (*Tabla 1*).

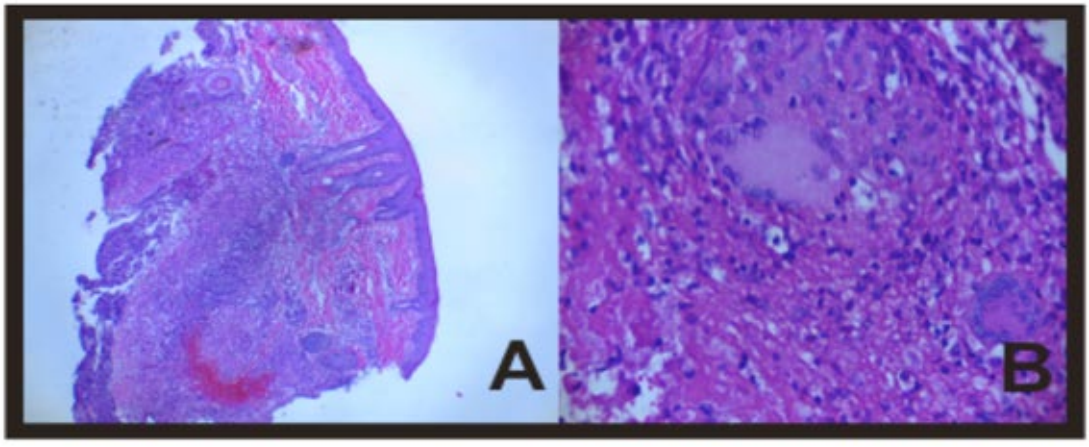
Los estudios inmunológicos arrojaron los siguientes resultados: poblaciones linfocitarias normales, dosaje de inmunoglobulinas aumentado para la edad, test para enfermedad granulomatosa crónica (dihidrorodamina) negativo. Vía interleuquina 12/interferón gamma

Tabla 2. *Estudios inmunológicos*

Dosaje de inmunoglobulinas	Paciente	Valores de referencia
IgM	2,060 g/l	0,57-0,83 g/l
IgG	18,5 g/l	2,92-8,94 g/l
IgA	1,49 g/l	0,22-0,68 g/l
IgE	4,15 UI/ml	0,0-15,00 UI/ml
Poblaciones linfocitarias		
CD3 + (linfocito T)	70 %, normal para la edad	
CD19 + (linfocito B)	24 %, normal para la edad	
CD16, CD56 + (linfocito NK)	5 %, normal para la edad	
CD3 + CD4 + CD45RA + (linfocito naive)	90 %, normal para la edad	
CD3 + CD4 + CD45RO + (linfocito memoria)	9 %, normal para la edad	
Test de dihidrorodamina		
Vía IL-12/INF-γ	Normal	
Receptor INF-γ	Comparable a control normal	
Receptor de IL-12	Comparable a control normal	
Actividad de la vía IL-12/INF-γ		
Fosforilación de STAT1	Comparable a control normal	
Fosforilación de STAT4	Comparable a control normal	

IgM: inmunoglobulina M; IgG: inmunoglobulina G; IgA: inmunoglobulina A; IgE: inmunoglobulina E; IL-12/INF-γ: interleuquina 12/interferón gamma.

Figura 2. *Biopsia de la piel, tinción con hematoxilina eosina*



A (4X): corte en el que se observa la epidermis, infiltrado inflamatorio y células gigantes multinucleadas.
B: corte ampliado (40X) de la célula gigante multinucleada del granuloma.

(IL-12/INF-γ) con evaluación de receptores de superficie linfocitarios y la actividad: normales.

A los 20 días, presentaba recuperación del peso y mejoría en las pautas madurativas. Se otorgó el egreso medicado con isoniacida, rifampicina y etambutol para completar el tratamiento por 10 meses.

Se recibió el informe, dos semanas después del egreso, del cultivo de la biopsia de la piel: *Mycobacterium bovis* sensible a isoniacida y rifampicina.

DISCUSIÓN

La vacuna BCG es una vacuna de germen vivo atenuado que contiene una cepa de *Mycobacterium bovis*.[1] Desarrollada en 1920, es, en la actualidad, la única vacuna antituberculosa disponible. Tiene demostrada eficacia en prevenir formas diseminadas de la enfermedad y meningitis tuberculosa.[2,3] No es útil para limitar la transmisión. Son poco frecuentes las complicaciones luego de haberla aplicado; en su mayoría, son reacciones locales, que se estima que aparecen en 1 : 1000 niños vacunados. Las complicaciones a distancia o graves se estiman en 0,19-1,56 : 1 000 000 de niños vacunados.[4] Se aplica en países con alta tasa de tuberculosis a los recién nacidos.[1,3]

Talbot, en 1987, describió las complicaciones de la vacunación del BCG:

- Enfermedad local: compromiso del sitio de aplicación, absceso local, ulceración.
- Enfermedad regional: compromiso de los ganglios linfáticos cercanos al sitio de inoculación, adenitis y fístula.
- Enfermedad a distancia: afección local más afectación de un sitio lejano (aparato respiratorio, hueso, vía urinaria, líquido cefalorraquídeo o lesiones cutáneas distantes).
- Enfermedad diseminada: compromiso de más de un sitio remoto, hemocultivos positivos o cultivo del germen en la médula ósea.

La complicación más frecuente es la adenopatía regional, que puede ser supurada. También se han presentado úlceras y abscesos, en general, debidos a una técnica de aplicación inadecuada. La administración subcutánea en vez de intradérmica también puede generar abscesos.[2,3] Se han notificado casos de osteítis asociados a determinados lotes de la vacuna.[2]

Las complicaciones locales son benignas y autolimitadas, y se resuelven en cuatro-seis meses.[4] El uso de antibióticos tanto locales como por vía oral no ha demostrado eficacia.[4] En pacientes con una adenopatía abscedada fluctuante, la aspiración y drenaje ha probado cierto beneficio en la resolución de la lesión.[4]

La enfermedad a distancia y diseminada por BCG ocurre en uno-tres niños por cada millón de vacunas aplicadas y se asocia, habitualmente, con una inmunodeficiencia subyacente.[3-5] Los pacientes presentan compromiso del estado general, fiebre, decaimiento, falla de crecimiento, hepatomegalia, esplenomegalia y lesiones cutáneas.[6]

El examen histológico de las lesiones cutáneas confirma la presencia de infección diseminada y puede dar una pista del estado inmunológico del paciente. En el paciente inmunocompetente, hay granulomas circunscritos, diferenciados, con células epitelioides y gigantes multinucleadas que contienen escasos bacilos ácido-alcohol resistentes, rodeados por linfocitos, fibrosis y, en ocasiones, con necrosis caseosa central. En inmunocomprometidos, las lesiones, por lo general, consisten en granulomas mal definidos y pobremente diferenciados más histiocitos rodeados de bacilos.[6,7]

En el inicio, la enfermedad diseminada por BCG era exclusiva de niños con inmunodeficiencias congénitas, como la inmunodeficiencia combinada grave, pero, en el último tiempo, se ha visto un aumento de casos a expensas de pacientes con virus de la inmunodeficiencia humana (VIH).[8,9] Estos niños tienen mayor riesgo de enfermedad por diseminación del BCG y elevada mortalidad.[8] La edad media de presentación de la enfermedad por BCG diseminada es de 2,4 meses para niños con inmunodeficiencia primaria y de 8,5 meses para niños con VIH. En los niños en los que se detecta infección por VIH, la terapia antirretroviral agresiva ha demostrado mejorar la sobrevida para quienes padecen enfermedad por diseminación del BCG.[8] En estos pacientes, al tratar la enfermedad viral, se ha visto una reacción sistémica relacionada con la reconstitución de la inmunidad, denominada BCG IRIS (por las siglas en inglés de síndrome inflamatorio de reconstitución inmune), que se presenta con fiebre y una lesión por diseminación del BCG localizada.[8]

Algunos pacientes con estudios inmunitarios inicialmente normales presentan una susceptibilidad aumentada a las infecciones micobacterianas. En estos niños, la activación normal del linfocito T colaborador, con la consiguiente activación de la vía de IL-12/

INF-γ, se encuentra alterada. No responden a la vacuna y no logran controlar la infección.[1,10] Este síndrome se denomina susceptibilidad mendeliana a enfermedades micobacterianas (SMEM; *Mendelian susceptibility to mycobacterial disease*, *MSMD*). Su investigación ha llevado a la identificación de defectos en el eje IL-12/IFN-γ, y se han identificado, hasta hoy, varias mutaciones genéticas.[9,10] Uno de los defectos más frecuentes es la alteración del receptor B1 de la IL-12, que produce la falta de respuesta del linfocito para convertirse en linfocito colaborador.[3] Estas alteraciones en los receptores y la vía de la IL-12 pueden ser parciales, lo que genera un amplio espectro de cuadros clínicos.[1]

El tratamiento de los niños con diseminación del BCG es prolongado. Se inicia con un esquema con tres o cuatro drogas por dos meses y luego tratamiento con dos drogas hasta completar el mínimo de nueve meses. Los esquemas iniciales contienen isoniacida, rifampicina, etambutol u ofloxacina, y se puede adicionar pirazinamida si aún no se excluyó la tuberculosis.[8,11] En el tratamiento de niños con VIH, es muy importante el control de la enfermedad de base.[1,8,11]

CONCLUSIÓN

La enfermedad por BCG diseminada es una infrecuente complicación de la vacuna del BCG. Por lo general, se produce en pacientes con inmunodeficiencias, que fueron vacunados sin diagnóstico previo. Es una patología que obliga al estudio de la inmunidad del paciente, como así también un tratamiento enérgico, debido a su alta mortalidad. Se ha visto, recientemente, un aumento en su aparición relacionado con el VIH, lo que hace necesario reforzar estrategias para detectar a las madres infectadas.

En nuestro caso, el niño respondió de modo adecuado a la terapia con tres drogas antituberculosas, y no pudo probarse que presentara una alteración inmunitaria predisponente. ■

REFERENCIAS

1. Strickler A, Pérez A, Risco M, Gallo S. Enfermedad por bacilo de Calmette-Guérin (BCG) y deficiencia del receptor B-1 de interleuquina 12: Experiencia clínica de dos casos en una familia y un caso aislado. *Rev Chil Infectol*. 2014; 31(4):444-51.
2. Díaz Domínguez DY, Rodríguez López LA, Orraca Castillo O. Becegeítis : presentación de un caso. *Rev Ciencias Médicas*. 2014; 18(4):721-6.
3. Strickler PA, Boza CML, González MB, Márquez MG, et al. Infección diseminada por BCG en la Región de Los Lagos, Chile: Reporte de cinco casos clínicos. *Rev Chil Enf Respir*. 2009; 25:29-38.
4. Cuello-García C, Pérez-Gaxiola G, Jiménez Gutiérrez C. Treating BCG-induced disease in children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013; (1):CD008300.
5. Indumathi CK, Kowtal PM, Poornima RN, Lewin S. Clinical profile and outcome of clinical BCG disease in infants. *Indian Pediatr*. 2014; 51(9):730-2.
6. Yu R, Satoh T, Wakabayashi T, Ueda N, et al. Disseminated BCG Infection in Severe Combined Immunodeficiency. *Acta Derm Venereol*. 2011; 92(2):158-9.
7. Huang LH, Shyur SD, Weng JD, Shin-Chi. Disseminated Bacille Calmette-Guérin disease as the initial presentation of X-linked severe combined immunodeficiency--a case report. *Asian Pac J Allergy Immunol*. 2005; 23(4):221-6.
8. Hesseling AC, Rabie H, Marais BJ, Manders M, et al. Bacille Calmette-Guérin Vaccine–Induced Disease in HIV-Infected and HIV-Uninfected Children. *Clin Infect Dis*. 2006; 42(4):548-58.
9. Rezai MS, Khotaei G, Mamishi S, Kheirkhah M, et al. Disseminated bacillus calmette-guerin infection after BCG vaccination. *J Trop Pediatr*. 2008; 54(6):413-6.
10. Sarrafzadeh SA, Mahloojirad M, Nourizadeh M, Casanova JL, et al. Mendelian susceptibility to mycobacterial disease due to IL-12Rβ1 deficiency in three Iranian children. *Iran J Public Health*. 2016; 45(3):370-5.
11. Talbot EA, Perkins MD, Silva SF, Frothingham R. Disseminated bacille Calmette-Guérin disease after vaccination: case report and review. *Clin Infect Dis*. 1997; 24(6):1139-46.

Betacarotenemia con afectación nasal aislada en una niña: A propósito de un caso

Betacarotenemia with isolated nose involvement in a child: a case report

Prof. Asoc. Dra. Burcu Kayhan-Tetik[a] y Dra. Nilgün Çaylan[b]

RESUMEN

La carotenemia es, en general, benigna y suele ser causada por la ingesta excesiva de alimentos ricos en betacaroteno. Su presentación clínica puede ocurrir a cualquier edad, pero es frecuente en los niños. En este artículo, describimos un caso raro de carotenemia con afectación nasal aislada con el objetivo de recordar la presencia de carotenemia en el diagnóstico diferencial de ictericia. A menudo, la carotenemia se reconoce fácilmente y la manejan los médicos de familia y los pediatras, que podrían participar potencialmente en el tratamiento de estos casos. También es importante conocer y reconocer la carotenemia para informar a las familias y evitar la realización de pruebas innecesarias.

Palabras clave: *carotenemia, betacaroteno, ictericia, vitamina A.*

http://dx.doi.org/10.5546/aap.2019.e502
Texto completo en inglés:
http://dx.doi.org/10.5546/aap.2019.eng.e502

Cómo citar: Kayhan-Tetik B, Çaylan N. Betacarotenemia con afectación nasal aislada en una niña: A propósito de un caso. *Arch Argent Pediatr* 2019;117(5):e502-e504.

INTRODUCCIÓN

La carotenemia es una entidad clínica caracterizada por la coloración amarillenta de la piel, resultado del aumento de la concentración sérica de betacaroteno y el depósito de caroteno principalmente en la capa córnea. Si bien la betacarotenemia se considera una enfermedad rara, se desconoce su prevalencia. Sin embargo, en un estudio de Priyadarshani realizado en 615 niños, se observó una prevalencia del 2 %.[1] Esta presentación clínica puede ocurrir a cualquier edad, pero es frecuente en los niños.[2] La carotenemia es, en general, benigna y suele ser causada por la ingesta excesiva de alimentos ricos en betacaroteno. Sin embargo, raramente está asociada con unos pocos trastornos metabólicos graves y enzimopatías congénitas que metabolizan los carotenoides.[3]

Presentamos este caso porque es rara la presencia de carotenemia aislada en la punta de la nariz y porque debe considerarse en el diagnóstico diferencial de la ictericia.

CASO

Se presentó una niña de 3 años con coloración amarillenta-anaranjada en la nariz de un mes de evolución y que, por lo demás, era sana. Según sus antecedentes clínicos, este color se observó por primera vez desde los 3 años y se repitió en cinco ocasiones. No presentaba síntomas generales y el color de su orina y sus heces era normal. Ningún miembro de su familia tenía antecedentes de síntomas similares. En el examen físico, se observó coloración amarillenta-anaranjada en las aletas nasales y la punta de la nariz (*Figura 1*). El color de las palmas, las plantas de los pies, otras partes de la piel y las escleróticas era normal. El resto del examen físico estaba dentro de los límites habituales y su desarrollo y crecimiento eran normales. En los análisis de laboratorio, se observó que el hemograma, las pruebas funcionales renales y tiroideas y el perfil lipídico eran normales. Las pruebas funcionales hepáticas, la concentración sérica de bilirrubina y las pruebas serológicas de hepatitis A y B estuvieron dentro de los límites habituales. La concentración sérica de betacaroteno era marcadamente elevada: 368 µmol/l (intervalo de referencia: 60-200 µmol/l). La concentración sérica de vitamina A era normal: 72 µmol/l (intervalo de referencia: 30-80 µmol/l). Al indagar sobre los detalles de la paciente, descubrimos que últimamente había consumido zanahoria, naranja y mandarina en exceso y que el color amarillento

a. Departamento de Medicina Familiar, Facultad de Medicina de la İnönü Üniversitesi, Malatya.
b. Instituto de Salud Pública, Departamento de Salud de Niños y Adolescentes, Ankara, Turquía.

Correspondencia:
Dra. Burch Kayhan-Tetik: drburcukayhan@hotmail.com

Financiamiento: Ninguno.

Conflicto de intereses: Ninguno que declarar.

Recibido: 6-8-2018
Aceptado: 25-2-2019

en la piel se había manifestado luego de esto. Se le diagnosticó carotenemia y se les recomendó a los padres que eliminaran las zanahorias, naranjas y mandarinas de la dieta porque son alimentos ricos en betacaroteno. En el seguimiento se observó que la paciente cumplió con la dieta y el color amarillento en la nariz desapareció por completo (*Figura 2*).

DISCUSIÓN

Los carotenoides son compuestos orgánicos que se hallan en muchas frutas y verduras de color rojo, naranja o amarillo y en las verduras de hojas verdes. Los alimentos muy ricos en carotenoides incluyen zanahoria, damasco, naranja, mandarina, mango, batata, col rizada, melón, papaya y otras verduras de hojas verdes.[2] Entre los carotenoides, el betacaroteno es el más importante y se absorbe en el intestino delgado. Tras la absorción, se convierte en dos moléculas de retinol, un metabolito de la vitamina A en las células mucosas del intestino delgado, mediante la enzima betacaroteno 15,15'-dioxigenasa y luego ingresa al sistema linfático.[4] Aproximadamente el 10 % del betacaroteno ingerido ingresa a la circulación portal inalterado. Las lipoproteínas transportan el betacaroteno en el suero, que se elimina a través del colon y a través de la epidermis mediante el sudor y el material sebáceo.[5]

Los carotenoides comienzan a acumularse en la epidermis aproximadamente dos semanas después de lograr el equilibrio sérico.[6] En general, la pigmentación amarilla del betacaroteno aparece cuando la concentración sérica supera los 250 mg/dl.[2] La capa córnea es muy rica en lípidos, que tienen una afinidad por el caroteno; de este modo, el pigmento de caroteno se concentra en esta.[2] La coloración amarillenta de la piel que caracteriza la carotenemia suele manifestarse en áreas engrosadas de la capa córnea y en áreas con abundancia de glándulas sudoríparas. La pigmentación suele aparecer en las palmas y las plantas de los pies, los pliegues nasolabiales, la punta de la nariz, la pera, los nudillos y detrás de las orejas y, a veces, puede manifestarse en el paladar.[2,5] Típicamente, no se ha observado afectación de las escleróticas en los casos de carotenemia. En nuestra paciente, solo se observó afectación de las aletas nasales y la punta de la nariz. No se observó afectación en otras áreas, en especial, las palmas y las plantas de los pies; las escleróticas estaban normales.

Al considerar el diagnóstico de carotenemia, el primer paso es excluir la ictericia. Si bien la ictericia escleral es un signo clínico temprano de la ictericia, los carotenoides no se acumulan en la esclerótica; la presencia de una esclerótica clara es un hallazgo clínico importante en el diagnóstico de la carotenemia.[6] Además, en presencia de una enfermedad que produce ictericia, el cambio de color de la piel suele estar acompañado por otras manifestaciones, como fiebre, prurito, debilidad, vómitos, cambio de color de las heces y agrandamiento del hígado. Asimismo, el síndrome de Gilbert, un trastorno metabólico congénito, también es una de las enfermedades que puede confundirse con la carotenemia. En el diagnóstico diferencial, particularmente el síndrome de Gilbert se diagnostica por aumento de la bilirrubina indirecta en la sangre, junto con fatiga y estrés. El diagnóstico diferencial puede hacerse por la ausencia de aumento de la bilirrubina indirecta en la sangre. Una vez que se descartan la ictericia y el síndrome de Gilbert, se debe averiguar especialmente si existe un consumo excesivo de alimentos ricos en betacaroteno. En el caso de nuestra

Figura 1. *Coloración amarillenta en las aletas nasales y la punta de la nariz*



Figura 2. *La coloración amarillenta desapareció después de la restricción alimentaria*



paciente, se mencionó el consumo excesivo de frutas que contienen caroteno. También se informaron casos de carotenemia con el consumo de suplementos nutritivos y alimentos procesados, así como de alimentos naturales que contienen carotenoides.[6,7] Si no se observa que la dieta sea causa de la carotenemia, el médico debe considerar otras afecciones, como diabetes mellitus, hipotiroidismo, anorexia nerviosa, hepatopatía y nefropatía.[3]

En general, el diagnóstico diferencial puede establecerse fácilmente con una buena historia clínica, un examen físico y análisis de laboratorio sencillos. Raramente, la carotenemia está asociada con una enzimopatía congénita que resulta de la deficiencia parcial o completa de 15,15'-dioxigenasa. Esta enzimopatía puede ser congénita y produce la acumulación de betacaroteno y una concentración de baja a normal de vitamina A.[8,9] En nuestra paciente, se creyó que la betacarotenemia dependía en gran medida de la dieta más que de una transición hereditaria porque la concentración de vitamina A era normal, no se hallaron manifestaciones clínicas previas similares en ningún familiar, se habían consumido en exceso alimentos ricos en betacaroteno y los síntomas respondieron a la restricción dietaria. Asimismo, es posible excluir fácilmente las enfermedades que pueden causar ictericia mediante la historia clínica, el examen físico y los análisis de laboratorio.

La piel amarillenta también puede ser por licopenemia, riboflavinemia, absorción percutánea o ingesta de ciertos medicamentos y químicos, como clorhidrato de quinacrina, azafrán, 2,4-dinitrofenol y ácido pícrico, y se los debe considerar en el diagnóstico diferencial de la carotenemia.[3,9]

CONCLUSIÓN

La carotenemia es, en general, una afección benigna y la ingesta excesiva de carotenoides no está asociada con toxicidad por vitamina A. A menudo, la carotenemia se reconoce fácilmente y la manejan los médicos de familia y los pediatras, que podrían participar potencialmente en el tratamiento de estos casos. También es importante conocer y reconocer la carotenemia para informar a las familias y evitar la realización de pruebas innecesarias. ■

REFERENCIAS

1. Priyadarshani AMB. Insights of hypercarotenaemia: A brief review. *Clin Nutr ESPEN*. 2018; 23:19-24.
2. Maharshak N, Shapiro J, Trau H. Carotenoderma-a review of the current literature. *Int J Dermatol.* 2003; 42(3):178-81.
3. Lascari AD. Carotenemia: A review. *Clin Pediatr (Phila).* 1981; 20(1):25-9.
4. Lakshman MR, Okoh C. Enzymatic conversion of all-trans-beta-carotene to retinal. *Methods Enzymol.* 1993; 214:256-69.
5. Prince MR, Frisoli JK. Beta-carotene accumulation in serum and skin. *Am J Clin Nutr*. 1993; 57(2):175-81.
6. Karthik SV, Campbell-Davidson D, Isherwood D. Carotenemia in infancy and its association with prevalent feeding practices. *Pediatr Dermatol.* 2006; 23(6):571-3.
7. Takita Y, Ichimiya M, Hamamoto Y, Muto M. A case of carotenemia associated with ingestion of nutrient supplements. *J Dermatol*. 2006; 33(2):132-4.
8. Chattopadhyay M, Pramanik R, McGrath JA, Burrows NP. Familial carotenaemia and carotenoderma. *Clin Exp Dermatol*. 2014; 39(6):771-2.
9. Chattopadhyay M, Pramanik R, McGrath JA, Burrows NP. Familial carotenaemia and carotenoderma. *Clin Exp Dermatol*. 2014; 39(6):771-2.

Betacarotenemia with isolated nose involvement in a child: a case report

Assoc. Prof. Burcu Kayhan-Tetik, M.D.[a] *and Nilgün Çaylan, M.D.*[b]

ABSTRACT

Carotenemia is generally benign and usually caused by excessive intake of beta-carotene rich food. This clinical presentation can occur in any age group but frequently occurs in children. We report a rare case of carotenemia with an isolated involvement of the nose and presented in order to remind carotenemia in the differential diagnosis of jaundice. Carotenemia is often easily recognized and dealt with by family medicine and pediatricians who may potentially get involved in the management of these cases. It is also important to know and recognize carotenemia in terms of informing families and preventing unnecessary tests.

Key words: *carotenemia, beta carotene, jaundice, vitamin A.*

http://dx.doi.org/10.5546/aap.2019.eng.e502

To cite: Kayhan-Tetik B, Çaylan N. Betacarotenemia with isolated nose involvement in a child: a case report. *Arch Argent Pediatr* 2019;117(5):e502-e504.

INTRODUCTION

Carotenemia is a clinical entity characterized by yellowish discoloration of the skin, resulting from increase in serum beta-carotene levels and carotene deposition mainly in the stratum corneum. Although beta carotenemia have been considered to be a rare disease, its prevalence is not known. However, in Priyadarshani's study conducted on 615 children the prevalence was found the to be 2 %.[1] This clinical presentation can occur in any age group but frequently occurs in children.[2] Carotenemia is generally benign and usually caused by excessive intake of beta-carotene rich food. However, it is rarely associated with a few serious metabolic disorders and inborn enzyme defects that metabolize carotenoids.[3]

We present this case because carotenemia is rarely seen isolated on the tip of the nose and it should be taken into consideration in the differential diagnosis of jaundice.

CASE

A 3-years old, previously healthy girl presented with a one-month history of yellowish-orange discoloration of the nose. Clinical history revealed that this color first occurred when she was 3 years old and repeated 5 times. She did not have any constitutional symptoms and her urine and stool colors were normal. In the family history there was no one in the family with similar symptoms. Physical examination revealed a yellowish-orange discoloration of her nose wings and tip of the nose (*Figure 1*). The palms, soles, other parts of skin and sclera of her eyes were normally colored. The rest of the physical examination was within normal limits and her growth and development were normal. Laboratory tests revealed a normal complete blood count, renal function tests, thyroid function tests, and lipid profile. Liver function tests, serum bilirubin and viral serology for hepatitis A and B were within normal limits. Serum beta-carotene was markedly elevated at 368 μmol/L (reference range: 60-200 μmol/L). Serum vitamin A level was normal at 72 μmol/L (normal range: 30-80 μmol/L).When the story was detailed, we learned that she ate excessive amounts of carrot, orange and mandarin on the diet, recently and the yellowish color on the skin appeared after that. She was diagnosed with carotenemia and her parents have been suggested to remove carrots, oranges and mandarin, which are beta-carotene rich foods, from the diet. In the follow up, it was seen that the patient conformed the diet and the yellowish color change in her nose completely disappeared (*Figure 2*).

a. Department of Family Medicine, Inonu University Medical Faculty, Malatya.
b. Public Health Institution, Child and Adolescent Health Department, Ankara, Turkey.

E-mail address:
Burcu Kayhan-Tetik: drburcukayhan@hotmail.com

Funding: None.

Conflict of interest: None.

Received: 8-6-2018
Accepted: 2-25-2019

DISCUSSION

Carotenoids are organic compounds found in many red, orange or yellow colored fruits, vegetables and in green-leafy vegetables. Foods with a high concentration of carotenoids include carrots, apricots, orange, mandarin, mangoes, sweet potatoes, kale, melon, papaya and other green leafy vegetables.[2] Of the carotenoids, particularly beta-carotene, is the most important one and gets absorbed from the small intestine. Following absorption, it is converted to two molecules of retinol, a vitamin A metabolite in the mucosal cells of the small intestine by the beta-carotene15,15'dioxygenase enzyme, then it enters the lymphatic system.[4] Approximately 10 % of the ingested beta-carotene enters the portal circulation unchanged. Beta-carotene is transported in the serum by lipoproteins and eliminated primarily through the colon, and the epidermis via sweat and sebaceous material.[5]

Carotenoids begin to accumulate in the epidermis about 2 weeks after serum levels achieve equilibrium.[6] Generally, the yellow pigmentation of beta-carotene appears when its concentrations in the serum exceed 250 mg/dL.[2] The stratum corneum has a high lipid content which has an affinity for carotene, and so the carotene pigment is concentrated in the stratum corneum.[2] The yellowish discoloration of the skin that characterizes carotenemia is commonly manifests in areas of thickened stratum corneum and in areas with an abundance of sweat glands. The pigmentation is usually appears on the palms and soles, nasolabial folds, tip of the nose, forehead, chin, knuckles, and behind the ears and may sometimes appear on the palate.[2,5] Typically, scleral involvement is not seen in carotenemia cases. In our case, only wings and tip of the nose were involved. In other areas, especially in the palms and soles, there was no involvement and sclera was normal.

When diagnosis of carotenemia is considered, first step is to exclude jaundice. While scleral icterus is an early clinical sign of jaundice, carotenoids do not accumulate in the sclera; the presence of clear sclera is an important clinical finding in carotenemia diagnosis.[6] In addition, in the presence of a disease that causes jaundice, color change in the skin is often accompanied by other findings such as fever, pruritus, weakness, vomiting, color change in stool, and liver enlargement. In addition, Gilbert syndrome, a congenital bilirubin metabolism disorder, is also one of the diseases that may be confused with carotenemia. In the differential diagnosis, especially the Gilbert syndrome is diagnosed by increased indirect bilirubin in the blood together with fatigue and stress. Differential diagnosis can be made by the absence of increased indirect bilirubin in the blood when is present. Once jaundice and Gilbert syndrome have been ruled out, it should be questioned especially, whether there is an excessive amount of beta-carotene-rich food consumption. In our case, excessive consumption of carotene containing fruits was mentioned. Cases of carotenemia have also been reported with nutrient supplements and processed foods as well as natural foods containing carotenoids.[6,7]If diet is found not to be responsible for the carotenemia, the physician should consider conditions including diabetes mellitus, hypothyroidism, anorexia nervosa, liver and kidney disease.[3]

Generally, differential diagnosis can be performed easily by a good history, physical examination and simple blood tests. Rarely, carotenaemia is associated with inborn error of metabolism result from partial or complete

FIGURE 1. *Yellowish discoloration in the nose wings and tip of nose*



FIGURE 2. *Yellowish discoloration was disappeared after the dietary restriction*



deficiency of 15-15'-dioxygenase. This enzyme defect may be familial and leads to accumulation of beta-carotene and low to normal vitamin A levels.[8,9] In this case it has been thought that betacarotenemia is largely dependent on diet rather than familial transition because the level of vitamin A was normal, no similar clinical findings were found in any family member before, food containing betacarotene has been consumed excessively, and the symptoms responded to dietary restriction. In addition, diseases that can lead to jaundice are easily excluded due to the normal history, physical examination, and laboratory findings.

Yellowish skin may also be emerged by lycopenemia, riboflavinemia, percutaneous absorption or ingestion of some drugs and chemicals including quinacrine hydrochloride, saffron, 2,4-dinitrophenol, and picric acid and they should be considered in differential diagnosis of carotenemia.[3,9]

CONCLUSION

Carotenemia is generally a benign condition and excessive intake of carotenoids is not associated with vitamin A toxicity. Carotenemia is often easily recognized and adressed by family medicine and pediatricians who may potentially get involved in the management of these cases. It is also important to know and recognize carotenemia for informing families and preventing unnecessary tests. ■

REFERENCES

1. Priyadarshani AMB. Insights of hypercarotenaemia: A brief review. *Clin Nutr ESPEN*. 2018; 23:19-24.
2. Maharshak N, Shapiro J, Trau H. Carotenoderma-a review of the current literature. *Int J Dermatol.* 2003; 42(3):178-81.
3. Lascari AD. Carotenemia: A review. *Clin Pediatr (Phila).* 1981; 20(1):25-9.
4. Lakshman MR, Okoh C. Enzymaticconversion of all-trans beta-caroteneintoretinal. *Methods Enzymol.* 1993; 214:256-69.
5. Prince MR, Frisoli JK. Beta-caroteneaccumulation in serum and skin. *Am J Clin Nutr*. 1993; 57(2):175-81.
6. Karthik SV, Campbell-Davidson D, Isherwood D. Carotenemia in infancy and its association with prevalent feeding practices. *Pediatr Dermatol.* 2006; 23(6):571-3.
7. Takita Y, Ichimiya M, Hamamoto Y, Muto M. A case of carotenemia associated with ingestion of nutrient supplements. *J Dermatol.* 2006; 33(2):132-4.
8. Chattopadhyay M, Pramanik R, McGrath JA, Burrows NP. Familial carotenaemia and carotenoderma. *Clin Exp Dermatol*. 2014; 39(6):771-2.
9. Chattopadhyay M, Pramanik R, McGrath JA, Burrows NP. Familial carotenaemia and carotenoderma. *Clin Exp Dermatol*. 2014; 39(6):771-2.

Síndrome WAGR por deleción en heterocigosis del gen *WT1*. Caso clínico pediátrico

WAGR syndrome by heterozygous deletion of the WT1 *gene. Pediatric case report*

Dra. Silvia J. Galvis-Blanco[a], Dr. Juan S. Arias-Flórez[a] y Dr. Gustavo A. Contreras-García[b]*

RESUMEN

El síndrome WAGR (tumor de Wilms, aniridia, anomalías genitourinarias y retraso mental) es un trastorno genético infrecuente debido a la deleción de la región 11p13, que contiene los genes *WT1* y *PAX6*. Comprende una combinación distintiva de afecciones clínicas; la aniridia y el tumor de Wilms son las más notables. Se presenta a un lactante de 17 meses con microcefalia, alteraciones oculares (buftalmos, leucocoria, aniridia bilateral), hipoplasia escrotal, testículos en la región inguinal y retraso en el neurodesarrollo, a quien se le realizó el estudio de amplificación de sondas dependiente de ligandos múltiples para *WT1*, que mostró haploinsuficiencia en las sondas que hibridaban la región 11p13, compatible con una deleción en heterocigosis del gen. Posteriormente, se diagnosticó tumor de Wilms. Dada su baja prevalencia, es importante difundir sus características clínicas y hacer énfasis en un manejo interdisciplinario centrado en la identificación precoz del síndrome y de sus posibles complicaciones.

Palabras clave: *síndrome WAGR, tumor de Wilms, proteínas WT1, aniridia, anomalías urogenitales.*

ABSTRACT

WAGR syndrome (Wilms tumor, aniridia, genitourinary anomalies and mental retardation) is an uncommon genetic disorder due to the deletion of the 11p13 region that contains the *WT1* and *PAX6* genes. It involves a distinctive combination of clinical conditions, with aniridia and Wilms tumor being the most notable. We present a 17-month-old infant with microcephaly, ocular alterations (buphthalmos, leukocoria, bilateral aniridia), scrotal hypoplasia, undescended testes and neurodevelopmental delay who underwent multiplex ligation-dependent probe amplification study for *WT1*, showing haploinsufficiency in the probes that hybridize to the 11p13 region, compatible with an heterozygous deletion of the gene. Wilms tumor was later diagnosed. WAGR syndrome is infrequent; its report in Latin America is low. It is important to disseminate its clinical characteristics, emphasizing an interdisciplinary management focused on the early identification of both the syndrome and its possible complications.

Key words: *WAGR syndrome, Wilms tumor, WT1 proteins, aniridia, urogenital abnormalities.*

http://dx.doi.org/10.5546/aap.2019.e505

Cómo citar: Galvis-Blanco SJ, Arias-Flórez JS, Contreras-García GA. Síndrome WAGR por deleción en heterocigosis del gen *WT1*. Caso clínico pediátrico. *Arch Argent Pediatr* 2019;117(5):e505-e508.

INTRODUCCIÓN

El síndrome WAGR (tumor de Wilms, aniridia, anomalías genitourinarias y retraso mental) (OMIM 194072) tiene una prevalencia estimada de 1 en 500 000-1 000 000 nacimientos.[1] Es un síndrome de genes contiguos debido a una deleción 11p13, que contiene los genes *WT1* y *PAX6* (*Figura 1*).[1-4] Combina una serie de afecciones clínicas; la aniridia y el tumor de Wilms son las más notables. La aniridia ocurre en casi todos los pacientes, asociada con otros problemas oftálmicos, como glaucoma, opacidad corneal, cataratas y atrofia óptica. El tumor de Wilms, que llega a afectar a 7 de 1 000 000 de niños, está presente en dos tercios de los pacientes. Las anomalías genitourinarias son más frecuentes en el sexo masculino e incluyen criptorquidia, hipospadias, micropene, escroto hipoplásico, entre otros. Ocasionalmente, existen anomalías genitourinarias en pacientes femeninos, como genitales ambiguos, disgenesia gonadal y anomalías del útero y trompas. Las manifestaciones neurológicas se dan por retardo del neurodesarrollo, que termina en trastorno cognitivo en la mayoría de los pacientes.[1-5]

a. Semillero de Investigación en Genética Humana (SIGENH), Grupo de Investigación en Genética Humana de la Universidad Industrial de Santander (UIS), Escuela de Medicina, Facultad de Salud, UIS, Bucaramanga, Santander, Colombia.

b. Grupo de Investigación en Genética Humana UIS; docente de planta, Departamento de Ciencias Básicas, Facultad de Salud, Universidad Industrial de Santander, Departamento de Pediatría, Hospital Universitario de Santander.

Correspondencia:
Dra. Silvia J. Galvis-Blanco: silviagalvis95@gmail.com

Financiamiento: Ninguno.

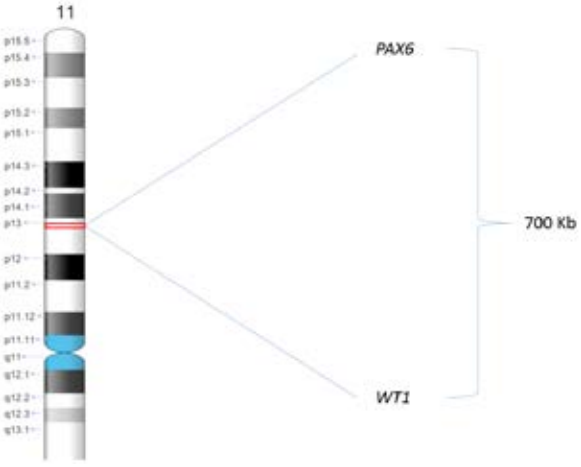
Conflicto de intereses: Ninguno que declarar.

Recibido: 12-8-2018
Aceptado: 17-4-2019

Las causas del síndrome WAGR son deleciones del brazo corto del cromosoma 11 con compromiso de los genes *PAX6* y *WT1* o mutaciones puntuales del gen *PAX6*; por esto, se debe establecer un algoritmo diagnóstico con las técnicas citogenéticas y moleculares.[1,4] Se cuenta con un estudio citogenético convencional (< 550 bandas) o de alta resolución (≥ 550 bandas), que corresponde a realizar un cariotipo bandeo G, que detecta hasta el 20 % con grandes deleciones o rearreglos. Si este estudio es negativo, se debe realizar cualquiera de los 3 procedimientos: hibridación *in situ* con fluorescencia (*fluorescence in situ hybridization*; *FISH*, por sus siglas en inglés), técnica utilizada para identificar la presencia de cromosomas específicos o regiones cromosómicas mediante hibridación (unión) de sondas de ácido desoxirribonucleico (ADN) marcadas con fluorescencia. El estudio de amplificación de sondas dependiente de ligandos múltiples (*multiplex ligation-dependent probe amplification*; *MLPA*, por sus siglas en inglés) es una técnica de biología molecular modificada de reacción en cadena de la polimerasa (*polymerase chain reaction*; *PCR*, por sus siglas en inglés) múltiple, que realiza una reacción de unión-ligando de sondas múltiples con la región de interés. Solo las sondas que logren hibridar podrán tener el paso de ligado y, posteriormente, ser amplificadas por *PCR*; por tanto, sirve para identificar deleciones o duplicaciones. El estudio de hibridación genómica comparativa *array* (*array comparative genomic hybridization*; *aCGH*, por sus siglas en inglés) es un método en el que dos muestras de ADN (un control y una muestra del paciente), marcadas con diferentes colores fluorescentes, se hibridan a un solo objetivo para analizar deleciones o duplicaciones.[6]

El objetivo de este artículo es reportar un caso de síndrome WAGR y discutir su presentación clínica, diagnóstico y manejo preventivo.

Figura 1. *Región crítica del cromosoma*



CASO CLÍNICO

Paciente masculino de 17 meses, producto de cuarto embarazo, de padres no consanguíneos, sin antecedentes familiares patológicos, obtenido por parto natural a las 37 semanas, con peso de 2800 g y talla de 48 cm. Al nacer, se encontró criptorquidia, aniridia y glaucoma bilateral, por lo cual se realizó una intervención. Teniendo en cuenta estos hallazgos oculares y genitales, se remitió para la evaluación por Genética Médica.

Al momento del examen físico, se encontró talla de 75 cm (percentil 25-50), peso de 11 kg (percentil 75-97), perímetro cefálico de 44,5 cm (-2 desviaciones estándar), alteraciones oculares, como buftalmos, leucocoria, aniridia en ambos ojos (*Figura 2*), hipoplasia de bolsa escrotal, con testículos altos y retraso en el desarrollo neurológico. El resto del examen físico, normal.

Se estableció el diagnóstico clínico de síndrome WAGR. Se decidió realizar el estudio citogenético de 650 bandas, que fue normal: 46,XY, que descartó alteraciones numéricas y estructurales. Teniendo en cuenta el algoritmo diagnóstico para poder descartar deleciones más pequeñas, se solicitó el *MLPA*.

En el estudio de *MLPA* para *WT1* (deleciones/duplicaciones), el análisis molecular mostró haploinsuficiencia en las sondas que hibridaban en 11p13, compatible con deleción en heterocigosis del gen *WT1*. En el seguimiento, se diagnosticó tumor de Wilms, manejado por Oncohematología con quimioterapia y nefrectomía parcial, con adecuada evolución. En la evaluación por Neuropediatría, se solicitó una videotelemetría con presencia de actividad paroxística interictal focal en los cuadrantes posteriores de predominio

Figura 2. *Alteraciones oculares*



occipitotemporal derecho, por el que se prescribió oxcarbazepina. A los 3 años de edad, requirió orquidopexia. Además, a pesar de encontrarse en terapias de neurodesarrollo, no ha desarrollado el lenguaje. Actualmente, está en seguimiento interdisciplinario.

Se realizó la evaluación oftalmológica de ambos padres para buscar diferentes grados de expresión de la enfermedad, como hipoplasia de iris, con resultados normales. En este contexto, se realizó la asesoría genética, que indicó una mayor probabilidad para una alteración *de novo*. Sin embargo, se deberá realizar un estudio de deleción/duplicación a los padres para poder ofrecer una asesoría genética adecuada, ya que, con los datos obtenidos hasta el momento, el riesgo empírico máximo de recurrencia es del 50 %.

DISCUSIÓN

El síndrome WAGR es infrecuente; su reporte en Latinoamérica es bajo. Se han encontrado un total de 4 casos, de los cuales solo 3 tienen estudios confirmatorios;[8] por tanto, se considera importante difundir sus características clínicas.

Respecto a los genes involucrados, el gen *PAX6*, como miembro de la familia homeobox, es fundamental en el desarrollo embriológico del ojo y la falla de su función genera aniridia, aunque se pueden presentar otras alteraciones, como ha ocurrido en nuestro caso.[8] Además, el gen *WT1* codifica una proteína con dedo de zinc que actúa como activador transcripcional o represor dependiendo del tipo de célula. Su haploinsuficiencia se ha vinculado con anomalías genitourinarias y tumor de Wilms.[8,9] El punto de corte de la deleción cromosómica varía, pero la región crítica mínima corresponde a 700 Kb, que involucra el *PAX6* y *WT1*. En nuestro caso, se presentó una microdeleción de la región crítica que involucraba estos genes (*Figura 1*).

Se realizó una búsqueda de la literatura en inglés y español, sin límite de año de publicación, en bases de datos como PubMed/MEDLINE, PMC, EMBASE, Cochrane Library, OVID-Journal, LILACS y SciELO, utilizando las palabras clave síndrome WAGR, aniridia, tumor de Wilms. Se seleccionaron los artículos en los que el diagnóstico se hiciera con prueba molecular (*Tabla 1*).[3,7,10-15] Se encontró que la aniridia era el signo más frecuente, con el 95 % del total de pacientes descritos. El tumor de Wilms era la cuarta manifestación en frecuencia (el 56 %); sin embargo, era la que se consideraba de mayor

TABLA 1. *Revisión de las características clínicas encontradas en pacientes con síndrome WAGR*

Sistema	Subsistema	Características	Reporte presente	Pinna et al. (2004) (10)	Fischbach et al. (2005) (3)	Termine et al. (2007) (11)	Andrade et al. (2008) (7)		Demir et al. (2011) (12)	Iijima et al. (2012) (13)			Rodríguez et al. (2013) (14)	Yamamoto et al. (2014) (15)		Total No. (%)
					54 casos		Caso 4	Caso 5		Caso 1	Caso 2	Caso 3		Caso 1	Caso 2	66
Crecimiento	Peso	Obesidad			10											10 (15 %)
Cabeza y cuello	Ojos	Aniridia	X	X	53	X	X	X	X		X	X	X	X		63 (95 %)
Genitourinario	Genitales externos (masculinos)	Hipospadia		X	4/31		X				X	NA	NA		NA	7/40 (18 %)
		Criptorquidia	X	X	19/31	X	X	X			X	NA	NA	X	NA	26/40 (65 %)
	Genitales externos (femeninos)	Malformaciones uterinas	NA	NA	2/23	NA	NA	NA	NA	NA	NA			NA		2/26 (8 %)
	Riñones	Nefroblastoma (tumor de Wilms)	X	X	31	X		X	X	X						36 (56 %)
		Falla renal	X							X	X					3 (5 %)
Neurológico	Sistema nervioso central	Retardo mental	X	X	39		X	X		X	X	X	X	X	X	49 (74 %)
Bases moleculares		Causado por microdeleción de 11p13	X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	62 (93 %)

WAGR: tumor de Wilms, aniridia, anomalías genitourinarias y retraso mental; NA: no aplicable.

cuidado en el manejo preventivo. Se ha reportado un retraso de crecimiento prenatal leve y posnatal más significativo, pero, en nuestro caso, no se ha presentado la alteración antropométrica. La criptorquidia es uno de los signos importantes que se deben tener en cuenta; su presencia es suficiente para poder indicar que existe compromiso del sistema genitourinario, ya que la frecuencia en la patología es alta (el 65 %).[3,6,7,10-15]

Las manifestaciones genitourinarias y oculares del síndrome se atribuyen a hemicigosidad de *WT1* y *PAX6*, respectivamente, pero la etiología del deterioro cognitivo, variable entre los individuos con el síndrome WAGR, no ha sido bien dilucidada.[1-8,12] En este caso, se presentó anormalidad en la videotelemetría sin manifestación clínica compatible con convulsiones y, adicionalmente, se identificó microcefalia. Estos hallazgos han sido descritos en pocos casos asociados con el síndrome WAGR, sin establecer aún la explicación de estas alteraciones neurológicas.[4]

Para la confirmación diagnóstica, se debe tener en cuenta que los mecanismos moleculares por los cuales se presenta la aniridia congénita y los síndromes relacionados son múltiples; por tanto, debido a su complejidad, actualmente, se cuenta con diferentes estudios que combinan diversas técnicas citogenéticas y moleculares.[1,6,8]

El diagnóstico precoz permite establecer el seguimiento de acuerdo con la guía de manejo preventivo,[1,4] dentro del que está la evaluación oftalmológica ante las posibles complicaciones (defectos refractivos, catarata, glaucoma, opacidad corneal), la ecografía abdominal y el examen físico abdominal cada 3 meses hasta los 6 años y, posteriormente, cada 6 meses hasta los 8 años, el apoyo con terapias en caso de hipotonía y retraso del neurodesarrollo, la evaluación y prevención de infecciones respiratorias y otitis, el tamizaje para hipoacusia, la evaluación de proteinuria, función renal y/o hipertensión, es decir, un manejo interdisciplinario.[5,8]

El paciente presentado no tuvo buena evolución a nivel oftalmológico, a pesar de su temprana intervención; sin embargo, su seguimiento, ante la posibilidad de tumor de Wilms, permitió una detección y tratamiento temprano, lo que marcó una diferencia importante en su pronóstico.

La mayoría de las deleciones de la región crítica para el síndrome WAGR son *de novo*, aunque existen algunos casos descritos de deleción en mosaico en padres asintomáticos, por lo que se recomienda realizar el estudio a los padres.[8]

A pesar de tratarse de una enfermedad poco frecuente, el impacto en el pronóstico del paciente establece la importancia de reconocer su presentación clínica, realizar la confirmación diagnóstica y hacer el seguimiento adecuado de acuerdo con la guía de manejo preventivo para detectar a tiempo las complicaciones y poder tratarlas. ■

REFERENCIAS

1. Clericuzio C, Hingorani M, Crolla J, Van Heyningen V, et al. Clinical utility gene card for: WAGR syndrome. *Eur J Hum Genet*. 2011; 19(4):1-3.
2. Tezcan B, Rich P, Bhide A. Prenatal Diagnosis of WAGR Syndrome. *Case Rep Obstet Gynecol*. 2015; 2015:928585.
3. Fischbach B, Trout K, Lewis J, Luis CA, et al. WAGR Syndrome: A Clinical Review of 54 Cases. *Pediatrics*. 2005; 116(4):984-8.
4. Robinson D, Howarth R, Williamson K, Van Heyningen V, et al. Genetic analysis of chromosome 11p13 and the PAX6 gene in a series of 125 cases referred with aniridia. *Am J Med Genet A*. 2008; 146(5):558-69.
5. Pietras W. Advances and Changes in the Treatment of Children with Nephroblastoma. *Adv Clin Exp Med*. 2012; 21(6):809-20.
6. Moosajee M, Hingorani M, Moore A. PAX6-Related Aniridia. In Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA (edit.). *GeneReviews®*. Seatle, University of Washington, Seatle; 2003:23. [Acceso: abril de 2019□3. Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1360/.
7. Andrade J, Guaragna M, Soardi F, Guerra-Júnior G, et al. Clinical and genetic findings of five patients with WT1-related disorders. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2008; 52(8):1236-43.
8. Han K, Lee H, Ha I, Kang HG, et al. A nonsense PAX6 mutation in a family with congenital aniridia. *Korean J Pediatr*. 2016; 59(Suppl 1):S1-4.
9. Kaverina N, Eng D, Largent A, Daehn I, et al. WT1 Is Necessary for the Proliferation and Migration of Cells of Renin Lineage Following Kidney Podocyte Depletion. *Stem Cell Reports*. 2017; 9(4):1152-66.
10. Pinna A, Carta A, Mannazzu MC, Dore S, et al. WAGR syndrome with deletion of chromosome 11p11.2-13. *J AAPOS*. 2004; 8(4):396-7.
11. Termine C, Parigi G, Rossi M, Romano P, et al. WAGR syndrome: is the ´R´ always justified? *Clin Dysmorphol*. 2007; 16(1):69-70.
12. Demir H, Varan A, Utine E, Aktas D, et al. WAGR syndrome with tetralogy of Fallot and hydrocephalus. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2011; 33(4):e174-5.
13. Iijima K, Someya T, Ito S, Nozu K, et al. Focal segmental glomerulosclerosis in patients with complete deletion of one WT1 allele. *Pediatrics*. 2012; 129(6):e1621-5.
14. Rodríguez-López R, Pérez JM, Balsera AM, Rodríguez GG, et al. The modifier effect of the BDNF gene in the phenotype of the WAGRO syndrome. *Gene*. 2013; 516(2):285-90.
15. Yamamoto T, Togawa M, Shimada S, Sangu N, et al. Narrowing of the responsible region for severe developmental delay and autistic behaviors in WAGR syndrome down to 1.6 Mb including PAX6, WT1, and PRRG4. *Am J Med Genet A*. 2014; 164A(3):634-8.

Sepsis por *Lactobacillus reuteri* en un recién nacido pretérmino: reporte de un caso

Sepsis due to Lactobacillus reuteri *in an extreme preterm newborn: case report*

Prof. Dra. Luz A. Celis Castañeda[a], Dr. William J. Morales Camacho[b] y Dr. Nelson M. Durán Ochoa[c]

RESUMEN

La utilización de probióticos en la población neonatal ha contribuido a una disminución de la morbilidad y mortalidad en esta población a través de la reducción en la incidencia de entidades como enterocolitis necrosante, infecciones asociadas al cuidado de la salud y sepsis neonatal. A pesar de los múltiples efectos beneficiosos descritos, este tipo de medicamentos debe ser administrado con precaución en los pacientes de alto riesgo, debido a que se han documentado reportes de casos de sepsis neonatal por *Lactobacillus rhamnosus, Saccharomyces boulardii* y *Bifidobacterium*, entre otros. Se presenta un caso atípico de sepsis neonatal por Lactobacillus reuteri en un recién nacido pretérmino extremo en una institución de alta complejidad en la ciudad de Bogotá D. C., Colombia. El desenlace, en nuestro caso, fue fatal, pese al manejo médico establecido.

Palabras clave: Lactobacillus reuteri, *probióticos*, *sepsis neonatal*.

ABSTRACT

The use of probiotics in the neonatal population has contributed to a decrease in morbidity and mortality in this population through the reduction in the incidence of entities such as necrotizing enterocolitis, infections associated with health care and neonatal sepsis. Despite the multiple beneficial effects described due to the use of probiotics, this type of medication should be administered with caution in high-risk patients because reports of cases of neonatal sepsis by *Lactobacillus rhamnosus, Saccharomyces boulardii* and *Bifidobacterium*, among others, have been documented. We present an atypical case of neonatal sepsis due to Lactobacillus reuteri in an extreme preterm newborn in a highly complex institution in the city of Bogotá D. C., Colombia. The outcome in our case was fatal despite the established medical management.

Key words: Lactobacillus reuteri, *probiotics, neonatal sepsis*.

http://dx.doi.org/10.5546/aap.2019.e509

a. Unidad de Neonatología, Hospital Simón Bolívar; Universidad El Bosque (UEB), Bogotá D. C., Colombia.
b. Pediatría, Universidad El Bosque (UEB), Bogotá D. C., Colombia.
c. Pediatría, Universidad de la Sabana, Bogotá D. C., Colombia.

Correspondencia:
Dr. William J. Morales Camacho: wmorales31@unab.edu.co

Financiamiento: Ninguno.

Conflicto de intereses: Ninguno que declarar.

Recibido: 12-8-2018
Aceptado: 14-4-2019

Cómo citar: Celis Castañeda LA, Morales Camacho WJ, Durán Ochoa NM. Sepsis por *Lactobacillus reuteri* en un recién nacido pretérmino: reporte de un caso. *Arch Argent Pediatr* 2019;117(5):e509-e513.

INTRODUCCIÓN

La utilización de probióticos en la población neonatal ha contribuido a una disminución significativa de la morbilidad y mortalidad en esta población a través de la reducción en la incidencia de entidades como enterocolitis necrosante, infecciones asociadas al cuidado de la salud y sepsis neonatal.[1,2] Dentro de los efectos benéficos atribuidos a la utilización del *Lactobacillus reuteri*, se describe la mejor regulación en la expresión de citoquinas pro- y antiinflamatorias, que favorece un mejor funcionamiento de la microbiota intestinal, de la disminución de la pérdida de bacterias comensales y del riesgo de translocación bacteriana.[1,2]

A pesar de los múltiples efectos beneficiosos asociados a la utilización de probióticos, se han documentado reportes de casos de sepsis neonatal por *Lactobacillus rhamnosus, Saccharomyces boulardii* y *Bifidobacterium*, entre otros.[3] Se reporta un caso de sepsis neonatal por *Lactobacillus reuteri* en un recién nacido pretérmino (RNPT) extremo en una institución de alta complejidad en la ciudad de Bogotá D. C., Colombia.

CASO CLÍNICO

Recién nacido pretérmino extremo de 27 semanas de edad gestacional por ultrasonografía temprana, embarazo controlado, perfil infeccioso negativo, parto por cesárea por preeclampsia grave, con administración de corticoide antenatal. Adaptación neonatal espontánea, Apgar 8-9-9, gases de cordón umbilical con pH: 7,24; exceso de base: -4,6, no sugestivos de asfixia perinatal. Peso al nacer: 840 gramos; talla: 35 cm.

Después del nacimiento, desarrolló signos de dificultad respiratoria dados por tiraje subcostal e intercostal, por lo que se inició el soporte ventilatorio con pieza en T. Se trasladó

a la Unidad de Cuidado Intensivo Neonatal. Por protocolo institucional, se administró una dosis de *Lactobacillus reuteri* (5 gotas/día) al ingresar a la Unidad. Se solicitaron hemocultivos luego de la administración del probiótico y se inició el manejo antibiótico con ampicilina y aminoglucósido. Se colocó un catéter umbilical arterial y venoso sin complicaciones. A las dos horas de vida, se realizó la intubación orotraqueal por el aumento de requerimientos de fracción inspirada de oxígeno (FiO_2), por lo que se inició la ventilación mecánica. Se administró 1 dosis de surfactante, con buena respuesta al tratamiento, que permitió el descenso de los parámetros ventilatorios, con radiografía de tórax dentro de los límites normales y sin datos de enfermedad de la membrana hialina. Se inició el estímulo trófico enteral con fórmula láctea por no disponer de un banco de leche en la Institución.

Durante la evolución clínica, se cambió a modo asistido controlado con volumen garantizado, con adecuada tolerancia ventilatoria. Paraclínicos, iniciales a las 6 horas de vida con evidencia de trombocitopenia leve, hipofosfatemia e hipermagnesemia (*Tabla 1*). A las 36 horas de vida, se realizó la extubación programada y se pasó a presión positiva continua en la vía aérea (*continuous positive airway pressure*; CPAP, por sus siglas en inglés) nasal modo control de presión-ventilación obligatoria continua (*pressure control-continuous mandatory ventilation*; PC-CMV, por sus siglas en inglés), con un episodio posterior de apnea, por lo que se inició cafeína y se aumentaron los parámetros ventilatorios.

En su segundo día de vida, se observó el deterioro progresivo a nivel hemodinámico y respiratorio, con el desarrollo de distermias y la persistencia de episodios de apneas hasta requerir una nueva intubación. Se obtuvo el reporte preliminar de hemocultivos a las 30 horas con crecimiento de cocos Gram-positivos, por lo que se reajustó la dosis de ampicilina en el contexto de un recién nacido con alta probabilidad de sepsis temprana. Debido a su inestabilidad hemodinámica y al compromiso a nivel ventilatorio, se consideró iniciar la ventilación de alta frecuencia, sin obtener buena respuesta clínica, dada la persistencia de hipoxemia y de episodios de bradicardia sostenida.

En su tercer día de vida, el recién nacido presentó un nuevo episodio de bradicardia grave. Se inició la reanimación neonatal y el manejo farmacológico con adrenalina por alrededor de 20 minutos, sin la recuperación de su estado hemodinámico. El paciente falleció, pese a los esfuerzos del personal médico. Se obtuvo el

Tabla 1. *Exámenes de laboratorio en las primeras 6 horas de vida*

Laboratorio	Resultado	Valor de referencia
Leucocitos	7740	9000-30 000 mm^3
Neutrófilos (%)	64 %	30-75 %
Neutrófilos (absolutos)	4954	6000-26 000 mm^3
Linfocitos (%)	22 %	24-41 %
Linfocitos (absolutos)	1702	2000-11 000 mm^3
Eosinófilos (%)	2 %	0-2 %
Eosinófilos (absolutos)	155	0-400 mm^3
Hemoglobina	18,1 g/dl	13-19 g/dl
Hematocrito	55,8 %	47-59 %
Plaquetas	136 500/mm^3	180 000-327 000 mm^3
Calcio	8,5 mg/dl	7,6-10,4 mg/dl
Cloro	107 mmol/l	98-107 mmol/l
Fósforo	3,7 mg/dl	3,9-7,7 mg/dl
Magnesio	3,6 mg/dl	1,7-2,5 mg/dl
Potasio	4,06 mmol/l	3,5-5,3 mmol/l
Sodio	141 mmol/l	135-145 mmol/l
PCR	11 mg/l	< 5 mg/l
Bilirrubina total	5,73 mg/dl	0,3-1 mg/dl
Bilirrubina directa	1,64 mg/dl	0-1 mg/dl
Bilirrubina indirecta	4,09 mg/dl	0,6-10,5 mg/dl
Hemocultivo # 1:* positivo a las 30 horas de incubación para *Lactobacillus reuteri*		
Hemocultivo # 2:* positivo a las 32 horas de incubación para *Lactobacillus reuteri*		

* Confirmados de forma institucional y extrainstitucional, dada la etiología atípica evidenciada.

PCR: proteína C reactiva.

reporte oficial de hemocultivos con crecimiento de *Lactobacillus reuteri*, que fue confirmado a nivel institucional y extrainstitucional por sus características microbiológicas típicas.

DISCUSIÓN

La sepsis neonatal continúa siendo una entidad frecuente y de gran impacto en la mortalidad y morbilidad en este grupo etario.[1,2] La utilización de probióticos en la población infantil y neonatal, como el *Lactobacillus reuteri*, una bacteria Gram-positiva anaerobia aerotolerante, ha aumentado significativamente en los últimos años debido a los múltiples efectos benéficos descritos.[3]

Los probióticos son microorganismos que, administrados en dosis adecuadas, brindan efectos favorables al huésped.[4] Se ha documentado que la utilización rutinaria de probióticos en la población neonatal mejora el funcionamiento de la microbiota intestinal; promueve la madurez y la función de la barrera intestinal;[5,6] disminuye la pérdida de bacterias comensales, tales como *Bifidobacterium* y *Lactobacillus*; reduce el tiempo para el inicio de la alimentación enteral plena; disminuye los episodios de intolerancia a la vía oral[5,6] y mejora la ganancia de peso.

Adicionalmente, revisiones sistemáticas confirman que el suplemento con probióticos disminuye significativamente la mortalidad y la incidencia de entidades como enterocolitis necrosante y sus complicaciones (sepsis recurrente, necesidad de múltiples intervenciones, síndrome de intestino corto y alteraciones en el neurodesarrollo), principalmente, en RNPT.[2,7]

Además, estudios en animales destacan la capacidad que posee el *Lactobacillus reuteri* para disminuir la expresión de citoquinas proinflamatorias y favorecer la liberación de citoquinas antiinflamatorias a través de su efecto sobre células T.[2] A su vez, los *Lactobacillus*, a través del proceso de fermentación láctica, favorecen la producción de sustancias antimicrobianas (ácido acético, ácido láctico, peróxido de hidrógeno).[8]

Se presenta un caso atípico de sepsis neonatal

Tabla 2. *Reportes de casos de sepsis por probióticos en neonatos y niños*

	Edad	Factores de riesgo	Etiología
Kunz et al.[8]	3 meses	Prematuridad, SIC	*Lactobacillus rhamnosus*
	10 sem.	Prematuridad, gastrosquisis, SIC	
De Groote et al.[1]	11 meses	Prematuridad, gastrosquisis, SIC, CVC	*Lactobacillus rhamnosus*
Land et al.[1]	6 sem.	CC, diarrea relacionada con antibióticos	*Lactobacillus rhamnosus*
	6 años	Parálisis cerebral, yeyunostomía, CVC, diarrea relacionada con antibióticos	
Sadowska-Krawczenko et al.[4]	6 días	RCIU	*Lactobacillus rhamnosus*
Carlo Dani et al.[1]	3 meses	Trisomía 18, síndrome X triple, CC, CVC	*Lactobacillus rhamnosus*
	18 días	Prematuridad, DAP, CVC	
Esaiassen et al.[12]	2 sem.	Prematuridad	*Bifidobacterium longum*
	2 sem.	Prematuridad	
	3 sem.	Prematuridad	
	5 sem.	Prematuridad	
Ohishi A. et al.[3]	6 sem.	VDDS	*Bifidobacterium breve*
Jenke et al.[3]	18 días	Prematuridad, STFF	*Bifidobacterium* spp. (*longum* e *infantis*)
Zbinden et al.[7]	20 días	Prematuridad	*Bifidobacterium longum*
	20 días	Prematuridad	
	11 días	Prematuridad, EN (estadio III)	
Bertelli et al.[3]	10 días	Prematuridad, EN (estadio III)	*Bifidobacterium longum*
	14 días	Prematuridad	
Brecht et al.[3]	63 días	Prematuridad	*Lactobacillus rhamnosus*
Roy et al.[13]	Neonato	Prematuridad	*Saccharomyces boulardii*
	Neonato	Prematuridad, CVC	
Celis et al. (caso actual)	2 días	Prematuridad	*Lactobacillus reuteri*

CC: cardiopatía congénita; CVC: catéter venoso central; RCIU: restricción del crecimiento intrauterino; DAP: ductus arterioso persistente; VDDS: ventrículo derecho de doble salida; EN: enterocolitis necrosante; SIC: síndrome de intestino corto; STFF: síndrome de transfusión feto-fetal.

en un RNPT por *Lactobacillus reuteri*, el cual constituye el primer caso reportado en nuestra Unidad Neonatal luego de más de 10 años de utilización de dicho probiótico. Se observa a un RNPT extremo sin evidencia de infección intrauterina, que desarrolla, durante su estancia temprana, distermias, múltiples episodios de apneas y deterioro progresivo en su estado hemodinámico y respiratorio compatible con sepsis neonatal.

Las manifestaciones clínicas de bacteriemia por *Lactobacillus* son amplias y pueden variar desde un estado asintomático hasta un cuadro de sepsis grave (este último, observado en nuestro paciente).[9] Otras manifestaciones menos frecuentes son neumonía, abscesos abdominales y endocarditis. Generalmente, se documenta, además, la presencia de fiebre, proteína C reactiva (PCR) elevada y leucocitosis franca.[9] En nuestro paciente, en particular, no se evidencia el desarrollo de leucocitosis, que puede estar asociado a su condición de extrema inmadurez.

Pese a los efectos favorables descritos, se debe tener precaución en la administración de probióticos en los pacientes de alto riesgo, tales como inmunosuprimidos, usuarios de catéteres endovenosos, con síndrome de malabsorción, con cirugía previa y con esquemas de antibioticoterapia prolongados,[4] debido a que se han descrito reportes de casos de sepsis neonatal por *Lactobacillus rhamnosus, Saccharomyces boulardii* y *Bifidobacterium*, entre otros (*Tabla 2*).[3] Los RNPT poseen un mayor riesgo de bacteriemia y/o fungemia por probióticos debido a la inmadurez de su sistema inmune.[10]

En la actualidad, no existen pautas o criterios de selección específicos para el suplemento con probióticos en la población infantil o neonatal. Algunos autores sugieren evitar el *Lactobacillus reuteri* en los recién nacidos con peso ≤ 1800 gramos o restricción del crecimiento intrauterino, puesto que no existen datos epidemiológicos convincentes.[4] Sin embargo, otros estudios destacan la reducción de enterocolitis necrosante y sepsis tardía en < 1000 gramos luego del suplemento con dicho probiótico,[2] por lo que continúan siendo necesarios estudios encargados de documentar la seguridad y eficacia de esta medicación.

Se destaca, además, la especie en particular de *Lactobacillus* aislado en nuestro caso clínico (*Lactobacillus reuteri*), puesto que las dos especies más frecuentemente reportadas como responsables de sepsis o bacteriemia son *Lactobacillus casei* y *Lactobacillus rhamnosus*.[9] Los hemocultivos, en nuestro caso clínico, fueron procesados tanto a nivel institucional como extrainstitucional, debido al aislamiento de un microorganismo poco evidenciado en la población pediátrica y neonatal.

Históricamente, nuestra Institución ha manejado a un grupo poblacional de alto riesgo, dadas las limitadas condiciones socioeconómicas de los pacientes atendidos. En 1999, en nuestro Servicio, A. B. Hoyos encontró una reducción en la incidencia de enterocolitis necrosante y de mortalidad en los pacientes prematuros que habían recibido probióticos.[11] Sin embargo, debido a la poca disponibilidad del medicamento y a la no cobertura por parte de nuestro sistema de salud, dicha intervención fue interrumpida alrededor del año 2000 y se observó un incremento de las tasas de enterocolitis necrosante y sepsis neonatal, que oscilaban entre un 10-30 %.

Para contrarrestar esta situación y con el objetivo de disminuir la incidencia de estas patologías, se implementaron y ajustaron, en nuestra Unidad, las estrategias recomendadas por la literatura, como el inicio más temprano de la vía enteral mediante el estímulo trófico, el uso de leche materna y el control de antibióticos. Sin embargo, debido a la limitación en la disponibilidad de leche materna por las características sociodemográficas de la población, se consideró, en conjunto con el Comité de Infecciones, la implementación de la administración de probióticos (*Lactobacillus reuteri*) a todos los recién nacidos hospitalizados en nuestra Institución, y se logró una reducción anual, en promedio, del 8 %de los casos de enterocolitis necrosante y del 15 %en sepsis neonatal temprana a partir del año 2003.

Se debe recordar la importancia de realizar una adecuada selección del paciente candidato al inicio del suplemento con probióticos para reducir los efectos desfavorables e identificar a aquellos que, por su estado clínico o hemodinámico, poseen un epitelio intestinal disfuncional o inmaduro, que puede incrementar el riesgo de complicaciones y, sin duda, afecta la supervivencia del paciente, tal y como lo describe nuestro caso. ■

Agradecimientos

Los autores agradecen a la Unidad de Neonatología del Hospital Simón Bolívar (HSB) por la asesoría académica prestada durante la realización de este trabajo.

REFERENCIAS

1. Dani C, Coviello C, Corsini I, Arena F, et al. *Lactobacillus* Sepsis and Probiotic Therapy in Newborns: Two New Cases and Literature Review. *AJP Rep.* 2016; 6(1):e25-9.
2. Athalye-Jape G, Rao S, Patole S. *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 as a Probiotic for Preterm Neonates: A Strain-Specific Systematic Review. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2016; 40(6):783-94.
3. Brecht M, Garg A, Longstaff K, Cooper C, Andersen C. *Lactobacillus* Sepsis following a Laparotomy in a Preterm Infant: A Note of Caution. *Neonatology*. 2016; 109(3): 186-9.
4. Sadowska-Krawczenko I, Paprzycka M, Korbal P, Wiatrzyk A, et al. *Lactobacillus rhamnosus* GG suspected infection in a newborn with intrauterine growth restriction. *Benef Microbes.* 2014; 5(4):397-402.
5. Van den Akker CHP, Van Goudoever JB, Szajewska H, Embleton ND, et al. Probiotics for Preterm Infants: A Strain-Specific Systematic Review and Network Meta-analysis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2018; 67(1):103-22.
6. Manzoni P. Use of Lactobacillus casei subspecies Rhamnosus GG and gastrointestinal colonization by *Candida* species in preterm neonates. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2007; 45(Suppl 3):S190-4.
7. Zbinden A, Zbinden R, Berger C, Arlettaz R. Case series of *Bifidobacterium longum* bacteremia in three preterm infants on probiotic therapy. *Neonatology.* 2015; 107(1):56-9.
8. Kunz AN, Noel JM, Fairchok MP. Two cases of Lactobacillus bacteremia during probiotic treatment of short gut syndrome. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2004; 38(4):457-8.
9. Salminen MK, Rautelin H, Tynkkynen S, Poussa T, et al. Lactobacillus bacteremia, clinical significance, and patient outcome, with special focus on probiotic L. rhamnosus GG. *Clin Infect Dis.* 2004; 38(1):62-9.
10. Thompson C, McCarter YS, Krause PJ, Herson VC. *Lactobacillus acidophilus* sepsis in a neonate. *J Perinatol*. 2001; 21(4):258-60.
11. Hoyos AB. Reduced incidence of necrotizing enterocolitis associated with enteral administration of *Lactobacillus acidophilus* and *Bifidobacterium infantis* to neonates in an intensive care unit. *Int J Infect Dis.* 1999; 3(4):197-202.
12. Esaiassen E, Hjerde E, Cavanagh JP, Simonsen GS; Norwegian Study Group on Invasive Bifidobacterial Infections. *Bifidobacterium* Bacteremia: Clinical Characteristics and a Genomic Approach To Assess Pathogenicity. *J Clin Microbiol.* 2017; 55(7):2234-48.
13. Roy U, Jessani LG, Rudramurthy SM, Gopalakrishnan R, et al. Seven cases of *Saccharomyces fungaemia* related to use of probiotics. *Mycoses*. 2017; 60(6):375-80.

Vasoespasmo coronario en un niño alérgico al látex: síndrome de Kounis

Coronary vasospasm in a child allergic to latex: Kounis syndrome

Dr. Moisés Rodríguez-González[a] y Dra. Ana Castellano-Martínez.[b]

RESUMEN

El síndrome de Kounis consiste en la aparición simultánea de anafilaxia y síndrome coronario agudo. Se trata de una entidad poco descrita y que puede estar infradiagnosticada en pediatría. Es crucial, por su presentación variable, atípica e inesperada, y por sus posibles complicaciones graves (arritmias ventriculares, infarto de miocardio, muerte súbita), su reconocimiento y tratamiento precoz, dirigido a la revascularización del miocardio y al tratamiento de la reacción anafiláctica concomitante. Se presenta el caso de un varón de 11 años que, tras el contacto con látex, presentó una reacción anafiláctica asociada a vasoespasmo coronario, con recuperación rápida y completa con la administración de adrenalina intramuscular. El estudio cardiológico descartó patología coronaria como causa del evento. El estudio alergológico puso de manifiesto un síndrome de reactividad cruzada látex-frutas (kiwi y piña). Se diagnosticó síndrome de Kounis tipo i desencadenado por látex, y se recomendó evitar posibles factores desencadenantes.

Palabras clave: *vasoespasmo coronario, anafilaxia, síndrome de Kounis, síndrome coronario agudo, niño.*

ABSTRACT

Kounis syndrome consists of the simultaneous occurrence of anaphylaxis and acute coronary syndrome. It is a rare entity that may be underdiagnosed in paediatrics. The clinical presentation is variable, atypical and usually unexpected, and it carries possible serious complications such as ventricular arrhythmias, myocardial infarction and sudden death. Therefore, an early diagnosis and treatment for myocardial revascularization and the anaphylactic reaction are crucial. We report the case of an 11-year-old male who, after contact with latex, presented an anaphylactic reaction associated with coronary vasospasm, with rapid and complete recovery after administration of intramuscular adrenaline. The cardiological study ruled out coronary pathology as the cause of the event. The allergy study revealed a latex-fruit (kiwi and pineapple) cross-reactivity syndrome. The patient was diagnosed with type I Kounis syndrome triggered by latex, recommending the avoidance of possible triggers.

Key words: *coronary vasospasm, anaphylaxis, Kounis syndrome, acute coronary syndrome, child.*

a. Sección de Cardiología Pediátrica.
b. Servicio de Pediatría.
Unidad de Gestión Clínica de Pediatría,
Hospital Universitario Puerta del Mar, Cádiz, España.

Correspondencia:
Dr. Moisés Rodríguez González:
doctormoisesrodriguez@gmail.com

Financiamiento: Ninguno.

Conflicto de intereses: Ninguno que declarar.

Recibido: 19-9-2018
Aceptado: 6-3-2019

http://dx.doi.org/10.5546/aap.2019.e514

Cómo citar: Rodríguez-González M, Castellano-Martínez A. Vasoespasmo coronario en un niño alérgico al látex: síndrome de Kounis. *Arch Argent Pediatr* 2019;117(5):e514-e518.

INTRODUCCIÓN

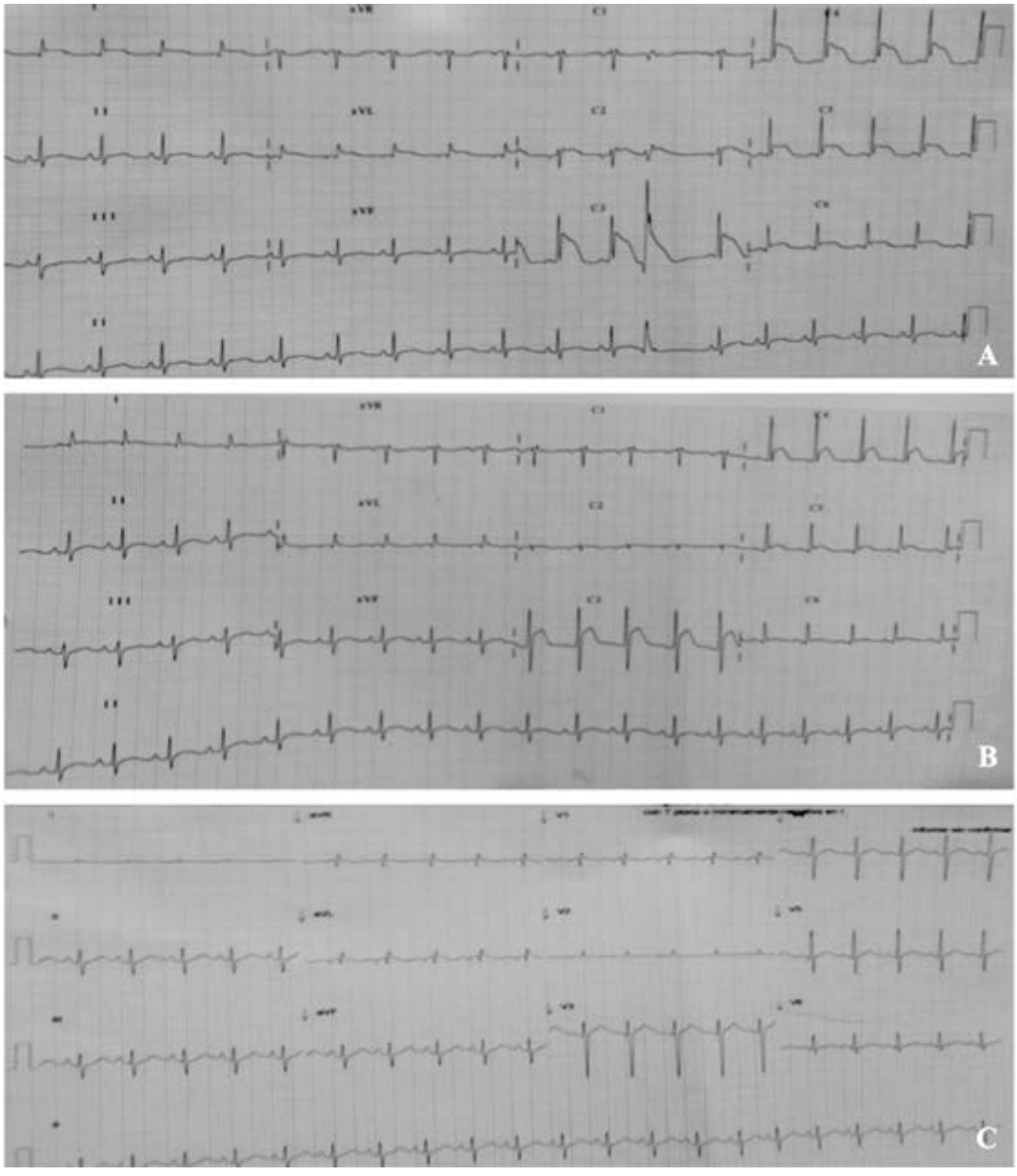
El vasoespasmo coronario (VC) constituye un tipo de síndrome coronario agudo (SCA) caracterizado por episodios espontáneos y transitorios de dolor torácico y elevación transitoria del segmento ST en el electrocardiograma y/o de troponinas.[1] Su expresión clínica es variable y depende del tiempo y del grado de compromiso de las arterias coronarias implicadas; puede provocar infarto de miocardio, arritmias graves (taquicardia o fibrilación ventricular, bloqueo aurículo-ventricular completo) y muerte súbita.[1] El pronóstico del VC es bueno con un diagnóstico y tratamiento precoz que evite el desarrollo de estas complicaciones.[1] Se trata de una entidad excepcional en pediatría, asociada a la enfermedad de Kawasaki o conectivopatías.[2,3] Su diagnóstico en los niños exige un alto grado de sospecha debido a su fugacidad y expresión clínica variable y atípica respecto al SCA en los adultos. Se presenta el caso de un niño con VC asociado a una reacción anafiláctica.

PRESENTACIÓN DEL CASO

Varón de 11 años sin antecedentes de interés, al que se le realizó una endoscopía digestiva alta (EDA) por un dolor abdominal crónico. Colonoscopía previa realizada hacía un año bajo sedación, sin incidencias. Se inició la EDA en la Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos (UCIP) tras administrar propofol (1 mg/kg) y midazolam (0,1 mg/kg), con monitorización cardiorrespiratoria continua. A los 5 minutos, presentó bruscamente palidez, sudoración profusa y un vómito. Se auscultaron sibilancias espiratorias bilaterales. En el monitor, se apreció ritmo de escape ventricular a 40 latidos por minuto (lpm), con tensión arterial (TA) de 123/66 mmHg

y saturación de oxígeno ($SatO_2$) del 50 %. Se administró oxígeno, adrenalina intramuscular (0,01 mg/kg), hidrocortisona intravenosa (10 mg/kg) y salbutamol nebulizado (0,15 mg/kg), y se normalizaron todas las constantes en, aproximadamente, 3 minutos. Se realizó un electrocardiograma con SCA con elevación del segmento ST (SCACEST) anterolateral (*Figura 1. A*), analítica con troponina T de 789 ng/l (0-100 ng/l) y triptasa sérica de 3,2 mcg/l (determinada mediante UniCAP®, con valores de referencia de 5,6-13,5 mcg/l) y ecocardiografía con hipokinesia anterolateral del ventrículo izquierdo con función sistólica conservada (fracción de eyección del 52 %), sin anomalías anatómicas coronarias. Ante la estabilidad hemodinámica y respiratoria, la recuperación rápida y completa, y la baja probabilidad de que

Figura 1. A. *Electrocardiograma de 12 derivaciones realizado en el momento del evento, que muestra la elevación del segmento ST en DI, aVL y V3-V5, compatibles con síndrome coronario agudo con elevación del segmento ST (SCACEST) anterolateral, territorio de la arteria coronaria descendente anterior.* B y C. *Electrocardiogramas de 12 derivaciones realizados durante la primera hora después del evento, que muestran una recuperación progresiva y de los signos isquémicos*



se tratase de una patología coronaria susceptible de intervencionismo, se decidió no realizar la coronariografía urgente y llevar a cabo un estudio coronario no invasivo. El electrocardiograma y la ecocardiografía se normalizaron progresivamente en la primera hora tras el evento (*Figuras 1.B y 1.C*). Se realizaron troponinas seriadas con la elevación máxima a las 2 horas (915 ng/l) y con el posterior descenso hasta la normalización en 36 horas (38 ng/ml). La triptasa sérica a las 24 horas del evento fue 2,4 mcg/l, y no se consideró significativo el descenso respecto al control previo (ambos resultados normales). Se mantuvo monitorizado durante 5 días (48 horas en la UCIP), permaneció asintomático y recibió el tratamiento con prednisona y dexclorfeniramina. Durante su hospitalización, se completó el estudio cardiológico con *holter*, ergometría, angio tomografía computada (TC) coronaria y resonancia magnética nuclear (RMN) cardíaca con gadolinio y estrés con adenosina, y se descartaron anomalías congénitas y ateromatosis coronarias, así como necrosis miocárdica. El estudio alergológico se realizó tras 20 días de finalizar el tratamiento. Presentó inmunoglobulina E (IgE) total de 159 UI/ml (0-100 UI/ml), eosinofilia del 9 %, histamina de 0,08 ng/ml (valor normal: < 0,2 ng/ml) y *prick test* e intradermorreacción a midazolam y propofol negativos. Se destacó un resultado positivo moderado de IgE específica al látex (0,83 UI/ml; normal < 0,35 UI/ml), y, durante su seguimiento, se le diagnosticó síndrome de reactividad cruzada látex-frutas (kiwi y piña), ya que se constataron síntomas previos al VC de síndrome de alergia oral (SAO) con kiwi y piña, junto con *prick-prick* con alimento fresco positivo para estos. Al retirar de la dieta los alimentos referidos y poner en marcha recomendaciones para evitar el látex, remitieron el dolor abdominal crónico y el SAO, sin haber presentado nuevos episodios similares al descrito. Dada la aparición simultánea de SCA (probable vasoespasmo en el territorio de la arteria coronaria descendente anterior) y anafilaxia tras el contacto con látex al inicio de la EDA, la sensibilización al látex encontrada y la recuperación rápida y completa sin secuelas con el estudio cardiológico normal, se realizó el diagnóstico de síndrome de Kounis (SK) tipo i desencadenado por látex, con recomendaciones de evitar el contacto con factores desencadenantes.

DISCUSIÓN

El SK consiste en la aparición simultánea de SCA y reacciones alérgicas o anafilácticas.[4] Se trata de un cuadro excepcional en pediatría, aunque podría estar infradiagnosticado, ya que la información disponible proviene, en su mayoría, de la descripción de casos clínicos en adultos (aproximadamente, 300).[5-8] Existen tres variantes: el tipo I, que ocurre en arterias coronarias normales, es el más descrito en los pacientes pediátricos;[4-6] el tipo II sucede en los pacientes con enfermedad coronaria, y el tipo III afecta a los pacientes con trombosis de *stents* farmacoactivos con depósito de eosinófios y mastocitos. Múltiples agentes etiológicos,[8-11] entre los que se ha descrito el látex,[10,11] pueden desencadenar reacciones alérgicas mediadas por IgE que den lugar a una degranulación mastocitaria y ocasionen la liberación sistémica de mediadores inflamatorios vasoactivos (histamina, leucotrienos, serotonina) y proteasas (triptasa, quimasa) en las paredes coronarias, lo que provoca la vasoconstricción y la degradación de colágeno con erosión y/o rotura de la placa de ateroma, si existe, que inicia el evento coronario.[11,12] No todos los pacientes con reacciones alérgicas desarrollan VC, y se ha propuesto que existe un umbral de activación mastocitaria a partir del cual se produce este hecho.[12]

Se debe sospechar SK ante la asociación de reacciones alérgicas sistémicas junto con hallazgos clínicos, electrocardiográficos y analíticos de SCA, por lo general, transitorios y que se revierten con el tratamiento de la reacción anafiláctica.[5,6] El diagnóstico se basa en observar simultáneamente reacciones alérgicas agudas y SCA (*Tabla 1*),[13] por lo que es fundamental establecer una relación causa-efecto temporal con el agente causante.[5] La angiografía coronaria con test de provocación con acetilcolina es el patrón de oro para diagnosticar anomalías anatómicas, obstrucción y VC, además de poder realizar el intervencionismo coronario.[1]

En el presente caso, se evitó esta técnica, invasiva y con mayor riesgo de complicaciones en pediatría, por las razones antes expuestas, y se realizó el estudio coronario anatómico y funcional completo de forma no invasiva.

En el SK, suelen existir niveles séricos elevados de histamina, triptasa e IgE.[4] Se recomienda obtener niveles de triptasa a la hora, a las dos horas y a las 24 horas del evento. Ante una anafilaxia, se producirá la elevación de los niveles de triptasa siempre que se liberen mediadores de los mastocitos. Sin embargo, es posible que se esté ante una anafilaxia y triptasa normal, por lo que se deben considerar, en estos casos, otros

mecanismos patogénicos, tales como activación de basófilos o complemento, entre otros. Por ello, la normalidad de la triptasa sérica, como en nuestro caso, no descarta el diagnóstico de anafilaxia (sensibilidad del 73 %, especificidad del 98 %, valor predictivo positivo –VPP– del 93 % y valor predictivo negativo –VPN– del 54 % para anafilaxia).[14] En el síndrome látex-frutas, son frecuentes las reacciones anafilácticas; de ahí, la importancia de su diagnóstico, que se fundamenta en la relación de los síntomas con la exposición al látex, apoyado en técnicas *in vivo* (pruebas cutáneas o *prick test*) y técnicas *in vitro* (determinación de IgE específica), ya que ambas tienen una alta precisión diagnóstica. Un resultado positivo en cualquiera de ellas se puede considerar como indicativo de sensibilización al látex.[14,15] En nuestro caso, no se pueden descartar de forma absoluta el midazolam o propofol como agentes causantes del evento, a menos que se realice una provocación, pero, tras realizar la historia clínica detallada y el estudio alergológico, existe una fuerte sospecha de que fuera desencadenado por alergia al látex. En caso de ser necesario el uso de estos fármacos, se recomienda realizar previamente un test de provocación. El tratamiento consiste en la identificación y evitación del agente desencadenante y el específico del SCA y la anafilaxia cuando ocurren. En general, los vasodilatadores (nitratos y antagonistas del calcio), estabilizadores de mastocitos, corticoterapia y bloqueadores H1 + H2 serían las opciones más seguras y pueden administrarse a todos los pacientes.** En los pacientes pediátricos (jóvenes y sanos), suele bastar el tratamiento de la anafilaxia con adrenalina y la eliminación del agente desencadenante; son de primera elección los nitratos y antagonistas del calcio si no cede el VC. En los tipos II y III, debe actuarse según

Tabla 1. *Posibles hallazgos clínicos y en pruebas complementarias en el síndrome de Kounis (no existen criterios definidos ni hallazgos patognomónicos, por lo que debe sospecharse ante la conjunción de varios de estos hallazgos)**

Síntomas	Dolor torácico, palpitaciones, disnea, náuseas, vómitos, disfagia, síncope, prurito, rash urticarial.
Signos	Hipotensión arterial, diaforesis, palidez, bradicardia, taquicardia, paro cardiorrespiratorio, cianosis, sibilancias, roncus, edema facial.
Analítica	Elevación de troponina T o I, triptasa, histamina, IgE total, IgE específica o eosinófilos. *Prick* test o intradermorreacciones positivos.
Electrocardiograma	Onda T invertida o aplanada, ascenso o descenso de segmento ST, intervalo QRS ancho, ondas Q profundas, intervalo QT prolongado, taquicardia sinusal, bradicardia sinusal, ritmo nodal, escape ventricular, fibrilación auricular, extrasístoles.
Ecocardiografía	Hipokinesia del territorio subsidiario de la coronaria afecta. Anatomía coronaria proximal normal, contractilidad disminuida, dilatación ventricular, regurgitación valvular.
RMN cardíaca con gadolinio	Hipokinesia del territorio subsidiario de la coronaria afecta. Anatomía coronaria proximal normal, perfusión miocárdica disminuida en el territorio subsidiario de la coronaria afecta, fibrosis, necrosis o edema miocárdico en el territorio subsidiario de la coronaria afecta, contractilidad disminuida, dilatación ventricular.
TAC coronaria	Anatomía coronaria completa normal, obstrucción coronaria, placa de ateroma rota, perfusión miocárdica disminuida en el territorio subsidiario de la coronaria afecta.
Coronariografía	Anatomía coronaria completa normal, obstrucción coronaria, placa de ateroma, perfusión miocárdica disminuida en el territorio subsidiario de la coronaria afecta, reproducción de vasoespasmo con test de provocación con acetilcolina, intervencionismo (tratamiento de vasoespasmo con agentes intracoronarios o angioplastía).
Biopsia vascular	Infiltración mastocitaria de la pared vascular, rotura de placa de ateroma.

Tomada y adaptada de Rico Cepeda, et al.[11]

* El diagnóstico se basa en observar simultáneamente reacciones alérgicas o anafilácticas agudas y síndrome coronario agudo, por lo que es fundamental establecer una relación causa-efecto temporal con el agente causante y descartar una causa cardiológica primaria (ateromatosis coronaria, anomalías congénitas coronarias, miocardiopatía de tako-tsubo, miocarditis por hipersensibilidad).

IgE: inmunoglobulina E; RMN: resonancia magnética nuclear; TAC: tomografía axial computada.

los protocolos de SCA. El pronóstico a largo plazo es muy bueno si no existen secuelas por eventos graves (arritmias ventriculares o infartos establecidos) en fase aguda.[5,15]

En resumen, el SK es una entidad excepcional en pediatría y que, por sus características, puede estar infradiagnosticada. Es crucial, por su presentación clínica variable, inespecífica e inesperada, y por sus posibles graves complicaciones, su reconocimiento y tratamiento precoz. El SK requiere decisiones terapéuticas rápidas dirigidas a la revascularización del miocardio y al tratamiento de la reacción alérgica concomitante. La descripción de nuevos casos como el nuestro puede ayudar a mejorar el diagnóstico y el manejo de esta entidad. ■

Agradecimientos

A la Dra. María Guitart-Martínez, del Servicio de Neumoalergología de nuestro hospital, por su ayuda en el diagnóstico final del paciente.

REFERENCIAS

1. Hung MJ, Hu P, Hung MY. Coronary Artery Spasm: Review and Update. *Int J Med Sci*. 2014; 11(11):1161-71.
2. Subramanian S, Gaum WE. Acute myocardial infarction caused by transient coronary vasospasm in a child with Kawasaki disease and no coronary aneurysms. *Pediatr Cardiol*. 2010; 31(6):875-7.
3. Jasmin R, Ng CT, Sockalingam S, Yahya F, et al. Myocardial infarction with normal coronaries: an unexpected finding in a 13-year-old girl with systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2013; 22(14):1518-22.
4. Kounis NG, Zavras GM. Histamine-induced coronary artery spasm: the concept of allergic angina. *Br J Clin Pract*. 1991; 45(2):121-8.
5. Kounis NG. Kounis syndrome: an update on epidemiology, pathogenesis, diagnosis and therapeutic management. *Clin Chem Lab Med*. 2016; 54(10):1545-59.
6. Biteker M, Duran NE, Biteker FS, Civan HA, et al. Allergic myocardial infarction in childhood: Kounis syndrome. *Eur J Pediatr*. 2010; 169(1):27-9.
7. Castellano-Martínez A, Rodríguez-González M. Coronary artery spasm due to intravenous atropine infusion in a child: possible Kounis syndrome. *Cardiol Young*. 2018; 28(4):616-8.
8. Biteker M, Duran NE, Biteker FS, Ertürk E, et al. Kounis Syndrome secondary to amoxicillin/clavulanic acid use in a child. *Int J Cardiol*. 2009; 24:136(1):e3-5.
9. Marcoux V, Nosib S, Bi H, Brownbridge B. Intraoperative myocardial infarction: Kounis syndrome provoked by latex allergy. *BMJ Case Rep*. 2013; 2013:bcr2012007581.
10. Lee J, Seok J, Kim Y, Lee JH, et al. Atropine injection followed by coronary artery spasm with ventricular tachycardia during spinal anesthesia. *Korean J Anesthesiol*. 2013; 65(1):66-70.
11. Rico Cepeda P, Palencia Herrejón E, Rodríguez Aguirregabiria MM. Síndrome de Kounis. *Med Intensiva*. 2012; 36(5):358-64
12. Galli SJ, Nakae S, Tsai M. Mast cells in the development of adaptive immune responses. *Nat Immunol*. 2005; 6(2): 135-42.
13. Ebo DG, Leysen J, Mayorga C, Eozieres A, et al. The in vitro diagnosis of drug allergy: status and perspectives. *Allergy*. 2011; 66(10):1275-86.
14. Brockow K, Garvey LH, Aberer W, Atanaskovic-Markovic M, et al. Skin test concentrations for systemically administered drugs – an ENDA/EAACI Drug Allergy Interest Group position paper. *Allergy*. 2013; 68(6):702-12.
15. Doğan V, Mert GÖ, Biteker FS, Mert KU, et al. Treatment of Kounis syndrome. *Int J Cardiol*. 2015; 181:133-4.

Hamartoma mesenquimal rabdomiomatoso en una ubicación inesperada

Rhabdomyomatous mesenchymal hamartoma developed at an unexpected location

Dr. Ali Sayan[a], Dr. Gulden Diniz[b], Dr. Mehmet Mert[a], Dra. Zubeyde Yildirim Ekin[c] y Dr. Gokhan Koyluoglu[d]

RESUMEN

El hamartoma mesenquimal rabdomiomatoso es una lesión cutánea rara descripta por primera vez en 1986 como "hamartoma de músculo estriado". En general, se presenta en la región de la cabeza y el cuello de los recién nacidos.

En este artículo, describimos el caso de una niña de 38 días con un apéndice cutáneo congénito en la región perianal. En el examen físico, no se observaron anomalías congénitas ni otras lesiones cutáneas. En el examen histopatológico, se observó un hamartoma con fibras de músculo esquelético desorganizadas. El diagnóstico diferencial incluyó apéndice cutáneo, trago accesorio y fibroma péndulo. El hamartoma mesenquimal rabdomiomatoso se diferencia de las lesiones mencionadas debido al componente de músculo estriado. Dado que no conlleva el riesgo de recurrencia ni de transformación a neoplasia maligna, no es muy relevante diferenciarlo de estas lesiones. Sin embargo, es importante establecer el diagnóstico correcto porque aproximadamente un tercio de los casos se asocian con anomalías congénitas. Asimismo, es necesario un diagnóstico histopatológico en los niños con ubicación perianal debido a las manifestaciones clínicas similares al rabdomiosarcoma.

Palabras clave: *hamartoma, rabdomiomatoso, mesenquimal, niño.*

http://dx.doi.org/10.5546/aap.2019.e519
Texto completo en inglés:
http://dx.doi.org/10.5546/aap.2019.eng.e519

Cómo citar: Sayan A, Diniz G, Mert M, Yildirin Ekin Z, Koyluoglu G. Hamartoma mesenquimal rabdomiomatoso en una ubicación inesperada. *Arch Argent Pediatr* 2019;117(5):e519-e522.

a Centro Quirúrgico Pediátrico. Hospital Universitario y de Investigación de Tepecik, Esmirna, Turquía.
b. Departamento de Patología. Izmir Democracy University.
c. Departamento de Patología. Hospital Universitario y de Investigación de Tepecik, Esmirna, Turquía.
d. Centro Quirúrgico Pediátrico. İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi.

Correspondencia:
Dr. Gulden Diniz: gulden.diniz@idu.edu.tr

Financiamiento:
Ninguno.

Conflicto de intereses:
Ninguno que declarar.

Recibido: 30-9-2018
Aceptado: 25-3-2019

INTRODUCCIÓN

El hamartoma mesenquimal rabdomiomatoso (HMR) fue descripto por primera vez en 1986 por Hendrick como "hamartoma de músculo estriado".[1] En general, las lesiones son congénitas y se ubican en las estructuras de la línea media y en la región de la cabeza y el cuello. Dado que esta lesión contiene un componente foliculosebáceo, también se la denomina "hamartoma congénito de la línea media" y "hamartoma cutáneo pediculado".[2] En los años posteriores, dado que esta lesión reviste características hamartomatosas y que la particularidad más distintiva es el componente de músculo estriado, Mills la denominó "hamartoma mesenquimal rabdomiomatoso de la piel".[2,3] La lesión es de naturaleza benigna y, en general, se detecta en el período neonatal. La mayoría de las lesiones informadas (88,2 %) se ubican en la región de la cabeza y el cuello; el 26,4 % de ellas, en la región maxilar. Sin embargo, se ha detectado en la lengua y la órbita.[4-6] Muy frecuentemente, el HMR está acompañado de anomalías congénitas.[2]

En nuestro estudio, presentamos el caso de una paciente con HMR ubicado en un lugar atípico, informado anteriormente solo una vez, por Sampat y col.[7] en 2017. Si bien en este caso no se ha asociado ninguna otra anomalía congénita con el HMR, nuestra intención fue destacar su importancia en el diagnóstico diferencial de las anomalías congénitas que podrían acompañar el HMR. Los diagnósticos diferenciales del HMR incluyen también rabdomioma fetal y el hamartoma de músculo liso. Las lesiones perianales podrían confundirse con otras lesiones malignas, como rabdomiosarcoma o histiocitosis de células de Langerhans. Sin embargo, estas dos últimas entidades son inmunohistoquímicamente diferentes del HMR.[1-3]

PRESENTACIÓN DE UN CASO

Se asistió a una niña de 38 días de vida, que pesaba 3200 g, nacida a término por parto espontáneo normal, debido a que presentaba un apéndice cutáneo perianal congénito que había crecido día a día. En el examen físico, no

se detectó ninguna otra anomalía congénita ni lesión similar. Su desarrollo motor y mental era acorde a su edad. Al realizar el examen físico en la posición ginecológica, se observaron dos apéndices cutáneos, uno de aproximadamente 1,5 cm en la posición de las 3 del reloj, lateral al ano, y otro de unos 0,5 cm en la posición de las 7 del reloj (*Figura 1*). En el examen microscópico del tejido extirpado por cirugía, se observaron fibras musculares degeneradas ubicadas al azar debajo de la epidermis intacta (*Figura 2*). Se realizó una tinción tricrómica de Masson de las fibras musculares (*Figura 3*). La tinción inmunohistoquímica con actina sarcomérica demostró que estas eran fibras de músculo estriado (*Figura 4*). Asimismo, se observaron muchos histiocitos mediante la presencia de anticuerpos anti-CD68 (*Figura 5*). Esta lesión con un elevado componente de músculo estriado se informó como "hamartoma mesenquimal rabdomiomatoso".

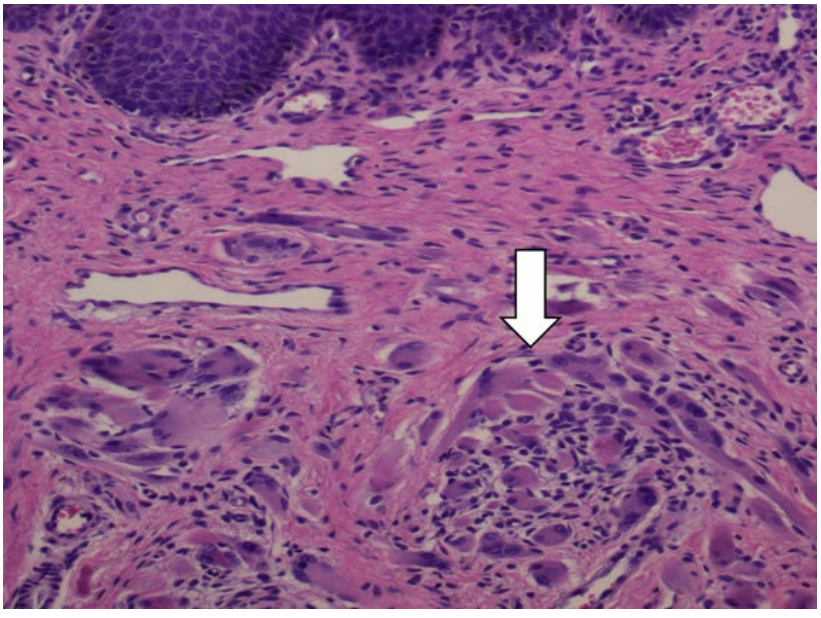
DISCUSIÓN

El hamartoma mesenquimal rabdomiomatoso es una lesión benigna de naturaleza supuestamente hamartomatosa. No se ha explicado cabalmente su patogenia. Se creía que el desarrollo de HMR tenía

Figura 1. *Aspecto de la lesión perianal*



Figura 2. *Agrupamientos de fibras de músculo estriado (flecha) en la dermis (HE X 400)*



lugar debido a una vía errónea en la migración de los tejidos de origen mesodérmico durante la embriogénesis.[2,3] Se considera que el componente de músculo estriado está formado por fragmentos de estructuras musculares superficiales que se originan en los arcos branquiales como músculo orbicular de los párpados, músculo orbicular de la boca o músculo cutáneo del cuello, lo que conlleva a un error en la vía de migración.[3]

En una búsqueda bibliográfica publicada por Hao y col.,[8] se informó sobre 39 casos de HMR. No fue posible establecer una correlación entre el HMR y el sexo. Además, en general, se observó HMR como lesión solitaria. Usualmente, se informó HMR asociado con anomalías congénitas, como fisura palatina, displasia retiniana y síndrome congénito de bandas amnióticas.[2] Sanchez y col.,[9] informaron un caso de HMR asociado con síndrome de Delleman. Este síndrome, también denominado síndrome oculocerebrocutáneo, se caracteriza por presentar quistes orbitarios, malformación cerebral y lesión con piel flácida. Se ha informado una asociación entre el HMR y las anomalías

FIGURA 3. *Se observan agrupamientos de fibras de músculo estriado de color rojo (flecha) en tejido dérmico de color azul (tinción tricrómica de Masson X 100)*

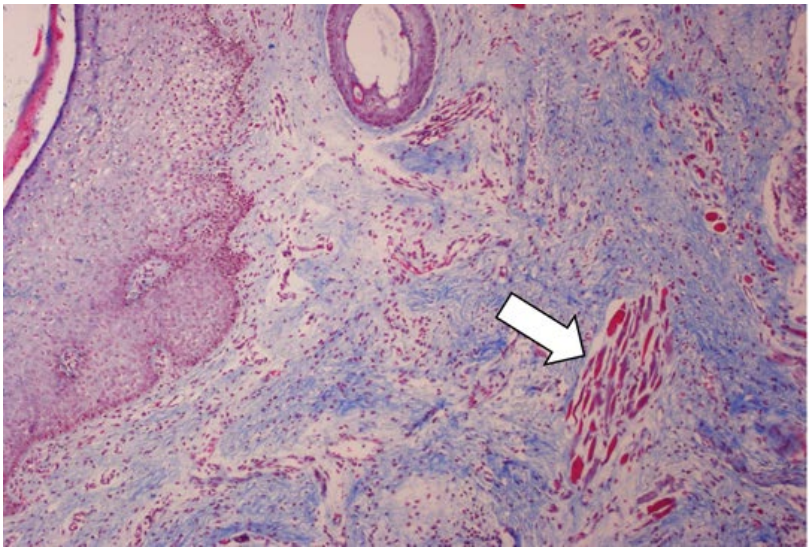


FIGURA 4. *Presencia de expresión difusa de actina sarcomérica en las fibras de músculo estriado (DAB X 200)*

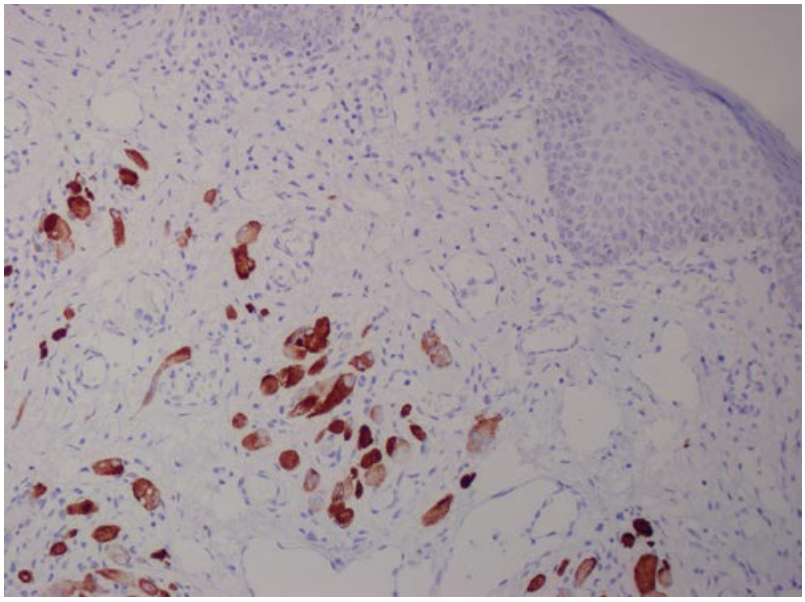
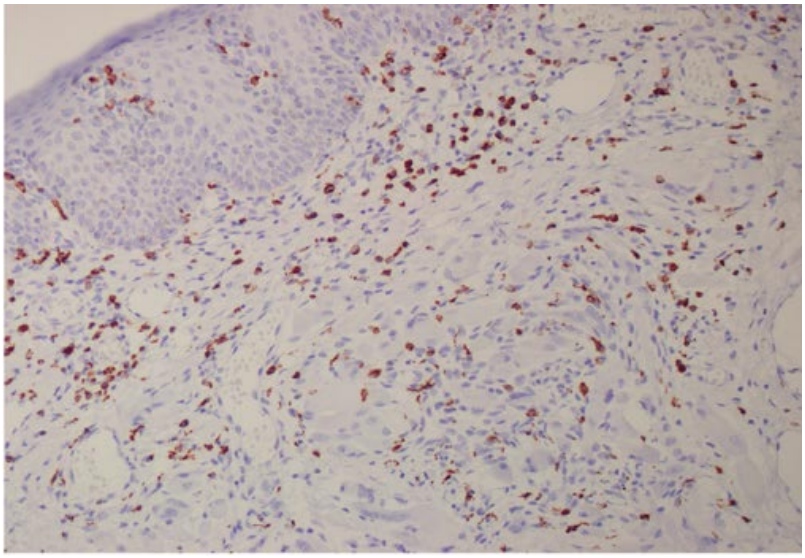


FIGURA 5. *Presencia de expresión de CD68 en los histiocitos (DAB X 200)*



auriculares y las patologías que se originan en los arcos branquiales, como quiste tirogloso, fisura palatina y labio leporino. Esta afección respalda la afirmación de que el componente de músculo estriado en el HMR se origina a partir de los arcos branquiales.

La mayoría de los casos de HMR informados se ubican en la cabeza y el cuello. Solis-Coria y col.,[2] informaron una ubicación atípica en la región esternoclavicular. Scrivener y col.,[10] informaron sobre una lesión polipoide formada tras la regresión de un hamartoma perianal que tenía las características de un hamartoma de músculo estriado. El primer caso de HMR perianal fue notificado por Sampat y col.,[7] sin patologías concurrentes. En el caso presentado aquí, no se detectó ninguna anomalía congénita ni lesión cutánea similar. El examen histopatológico de esta lesión perianal reveló el diagnóstico de HMR. Con esta presentación, queríamos demostrar que el HMR se parece a muchas otras lesiones hamartomatosas benignas, tanto a nivel macroscópico como microscópico, y, en los casos de borramiento del componente de músculo estriado, podría establecerse un diagnóstico diferente.

CONCLUSIÓN

A modo de resumen, presentamos este caso de HMR en una ubicación atípica para destacar que el diagnóstico diferencial en el HMR no es solo académicamente significativo, sino que además podría revelar la presencia absoluta de otras anomalías y defectos potencialmente concurrentes. Además, señalamos que es necesario incluir los tumores malignos tipo rabdomiosarcoma en el diagnóstico diferencial de las lesiones que se desarrollan en la ubicación típica, es decir, la cabeza y el cuello.[11] ■

REFERENCIAS

1. Hendrick SJ, Sanchez RL, Blackwell SJ, Raimer SS. Striated muscle hamartoma: Description of two cases. *Pediatr Dermatol*. 1986 ;3(2):153-7.
2. Solis-Coria A, Vargas-Gonzáles R, Sotelo-Avila C. Rhabdomyomatous mesenchymal hamartoma presenting as a skin tag in the sternoclavicular area. *Pathol Oncol Res*. 2007; 13(4):375-8.
3. Rosenberg AS, Kirk J, Morgan MB. Rhabdomyomatous mesenchymal hamartoma: an unusual dermal entity with a report of two cases and review of literature. *J Cutan Pathol*. 2002; 29(4):238-43.
4. Mavrikakis I, White VA, Heran M, Rootman J. Orbital mesenchymal hamartoma with rhabdomyomatous features. *Br J Ophthalmol*. 2007; 91(5):692-3.
5. De la Sotta P, Salomone C, González S. Rhabdomyomatous (mesenchymal) hamartoma of the tongue: Report of a case. *J Oral Pathol Med*. 2007; 36(1):58-9.
6. Takeyama J, Hayashi T, Sanada T, Shimanuki Y, et al. Rhabdomyomatous mesenchymal hamartoma associated with nasofrontal meningocele and dermoid cyst. *J Cutan Pathol*. 2005; 32(4):310-3.
7. Sampat K, Cheesman E, Siminas S. Perianal rhabdomyomatous mesenchymal hamartoma. *Ann R Coll Surg Engl*. 2017; 99(6):e193-5.
8. HaoJ, DiaoQC, WangSP, LiangCP, ShiBJ. Rhabdomyomatous mesenchymal hamartoma: case report and literature review. *Int J Dermatol*. 2015; 54(10):1183-5.
9. Sánchez RL, Raimer SS. Clinical and histologic features of striated muscle hamartoma: possible relationship to Delleman's syndrome. *J Cutan Pathol*. 1994; 21(1):40-6.
10. Scrivener Y, Petiau P, Rodier-Bruant C, Cribier B, et al. Perianal striated muscle hamartoma associated with hemangioma. *Pediatr Dermatol*. 1998; 15(4):274-6.
11. Diniz G, Akgüner M, Ortaç R. A negligible diagnosis: Rhabdomyomatous mesenchymal hamartoma. *Türk Patoloji Dergisi*. 2008;24(3):190-3.

Rhabdomyomatous mesenchymal hamartoma developed at an unexpected location

Ali Sayan[a], M.D., Gulden Diniz[b], M.D., PhD, Ass. Prof, Mehmet Mert[a], M.D., Zubeyde Yildirim Ekin[c], M.D., PhD and Gokhan Koyluoglu[d], M.D., Prof.

ABSTRACT

Rhabdomyomatous mesenchymal hamartoma is a rare dermal lesion which was first described in 1986 as "striated muscle hamartoma". It usually develops in the head and neck region of newborns.

We report a 38-day-old girl with a congenital skin tag in the perianal region. Physical examination did not reveal any congenital abnormalities or other dermal lesions. Histopathological examination showed a hamartoma with disorganized skeletal muscle fibers.

The differential diagnosis includes skin tag, accessory tragus and soft fibroma. Rhabdomyomatous mesenchymal hamartoma differs from the listed lesions with its striated muscle component. Since it does not carry the risk of recurrence and malignant transformation, it is not very important to distinguish it from these lesions. However, a correct diagnosis is important because approximately one third of the cases are associated with congenital anomalies. Also, histopathological diagnosis should be made in children with perianal localization due to similar clinical manifestation of rhabdomyosarcoma.

***Key words**: hamartoma, rhabdomyomatous, mesenchymal, child.*

http://dx.doi.org/10.5546/aap.2019.eng.e519

To cite: Sayan A, Diniz G, Mert M, Yildirin Ekin Z, Koyluoglu G. Rhabdomyomatous mesenchymal hamartoma developed at an unexpected location. *Arch Argent Pediatr* 2019;117(5):e519-e522.

INTRODUCTION

Rhabdomyomatous mesenchymal hamartoma (RMH) was firstly described in 1986 by Hendrick as "striated muscle hamartoma".[1] The lesions are most frequently congenital, and localized in midline structures, and head and neck region. Since this lesion also contains folliculo sebaceous component, it is also called as "congenital midline hamartoma", and "skin tag hamartoma".[2] In the subsequent years, since the lesion has hamartomatous characteristics, and its most discriminative feature is its striated muscle component, Mills designated it as "rhabdomyomatous mesenchymal hamartoma of the skin".[2,3] The lesion has a benign nature, and it is generally detected during the neonatal period. Most (88.2 %) of the reported lesions have been localized on the head and neck region, and 26.4 % of them on the jaw. However, it has been detected on tongue, and orbita.[4-6] RMHs may be very frequently accompanied by congenital anomalies.[2]

In our study we present an atypically localized case of RMH which was previously reported only once by Sampat et al.,[7] in the year 2017. Although any other congenital anomaly was not associated with RMH, we want to attract attention to its importance in the differential diagnosis of congenital anomalies that may accompany RMHs. The differential diagnoses for RMH also include fetal rhabdomyoma and smooth muscle hamartoma. Perianal lesions may be confused with other malignant lesions as rhabdomyosarcoma (RMS) or Langerhans-cell histiocytosis (LCH). However RMS and LCH immunohistochemically are different from RMH.[1-3]

CASE PRESENTATION

A 38-day 3200 g baby girl born at term with normal spontaneous delivery was brought into our clinic with complaints of a congenital perianal skin tag which was reportedly grown day by day. On her physical examination, any additional congenital anomaly or any other similar lesion was not detected. Her motor and mental development was in concordance with her age. Physical examination of the patient in the lithotomy position revealed two skin tags, one measuring nearly 1.5 cm at 3 o'clock position lateral to the anus, and the other one measuring approximately 0.5 cm at 7 o'clock

a Pediatric Surgery Clinics. Izmir Tepecik Education and Research Hospital, Izmir, Turkey.
b. Pathology Department. Izmir Democracy University.
c. Pathology Department. Izmir Tepecik Education and Research Hospital, Izmir, Turkey.
d. Pediatric Surgery Clinics. Izmir Katip Celebi University.

E-mail address:
Gulden Diniz, MD, PhD: gulden.diniz@idu.edu.tr

Funding: None.

Conflict of interest: None.

Received: 9-30-2018
Accepted: 3-25-2019

position (*Figure 1*). Microscopic examination of the surgically excised tissue showed randomly localized degenerated muscle fibers under intact epidermis (*Figure 2*). Muscle fibers stained red with Masson's trichrome dye (*Figure 3*). Immunohistochemical staining with sarcomeric actin demonstrated that these muscle fibers were striated muscle fibers (*Figure 4*). In addition, there were a lot of histiocytes which were demonstrated by anti CD68 antibody (*Figure 5*). This lesion rich in striated muscle component was informed as "rhabdomyomatous mesenchymal hamartoma".

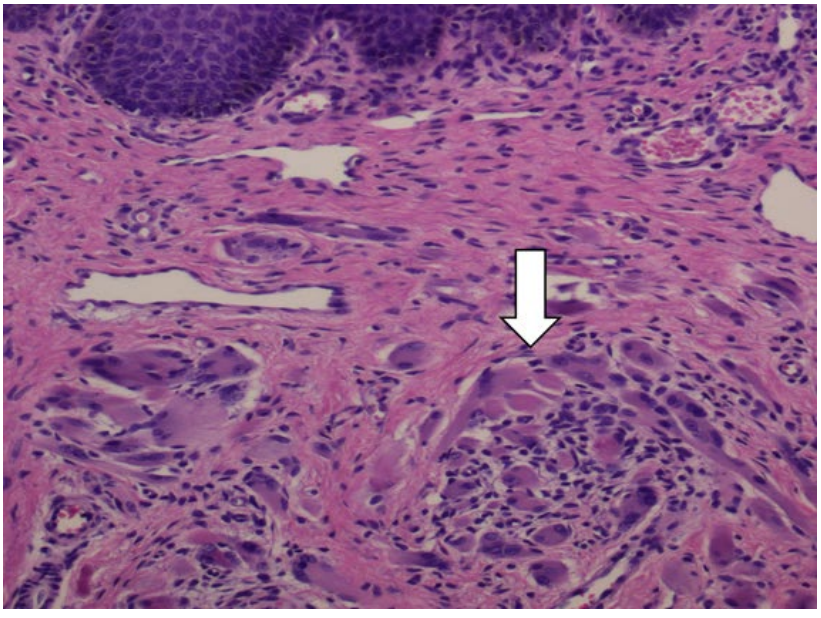
DISCUSSION

Rhabdomyomatous mesenchymal hamartoma is a benign lesion with presumably hamartomatous nature. Its pathogenesis is not well established. Development of RMH has been thought to take place due to erroneous pathway of migration of tissues of mesodermal origin in embryogenesis.[2,3] Its striated muscle component is thought to be constructed by fragments of superficial muscular structures which originate from the second branchial arch as *m.orbicularis oculi, m.orbicularis oris* or m. platysma which led an erroneous pathway of migration.[3]

FIGURE 1. *Appearance of perianal lesion*



FIGURE 2. *Note clusters of striated muscle fibers (arrow) in the dermis (HE X 400)*



In a literature screening published by Hao et al.,[8] a total of 39 cases with RHM were reported. A correlation could not be established between RMH and gender, and RMH was generally observed as a solitary lesion. Generally RMH has been reported in association with congenital anomalies as cleft palate, retinal dysplasia and congenital amniotic band syndrome.[2] Sanchez et al.,[9] reported a case of RMH in association with Delleman syndrome. This syndrome is also called oculocerebrocutaneous syndrome which is characterized with orbital cyst, cerebral malformation and a lesion with skin sagging. The association of RMH with auricular anomalies and pathologies originating from branchial arch as tryglossal duct cyst, cleft palate and cleft lip has been reported. This condition supports the assertion that striated muscle component of RMH originates from a branchial arch.

Most of the reported cases of RMH are localized on head and neck region. Solis-Coria et al.,[2] reported sternoclavicular region as its atypical location. Scrivener et al.,[10] reported that polypoid lesion formed following regression of

FIGURE 3. *Red-colored striated muscle clusters (arrow) are observed in blue dermal tissue (Masson's trichrome X 100)*

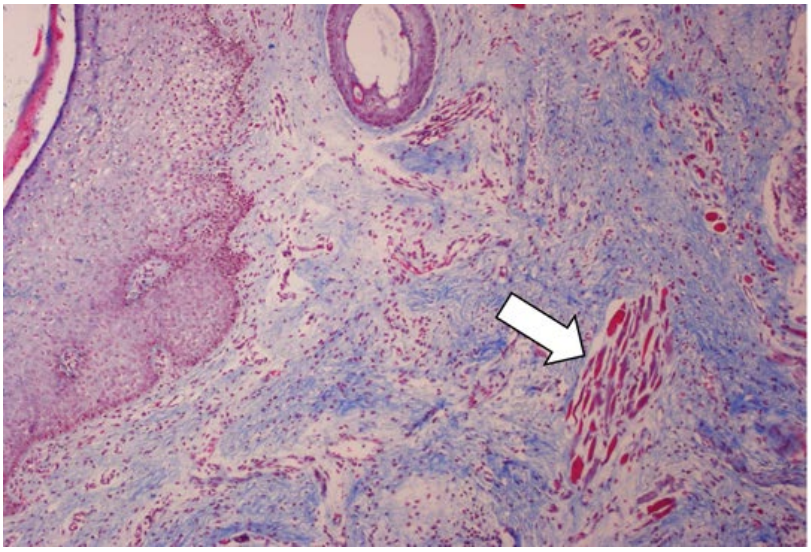


FIGURE 4. *Presence of diffuse sarcomeric actin expression in striated muscle fibers (DABX 200)*

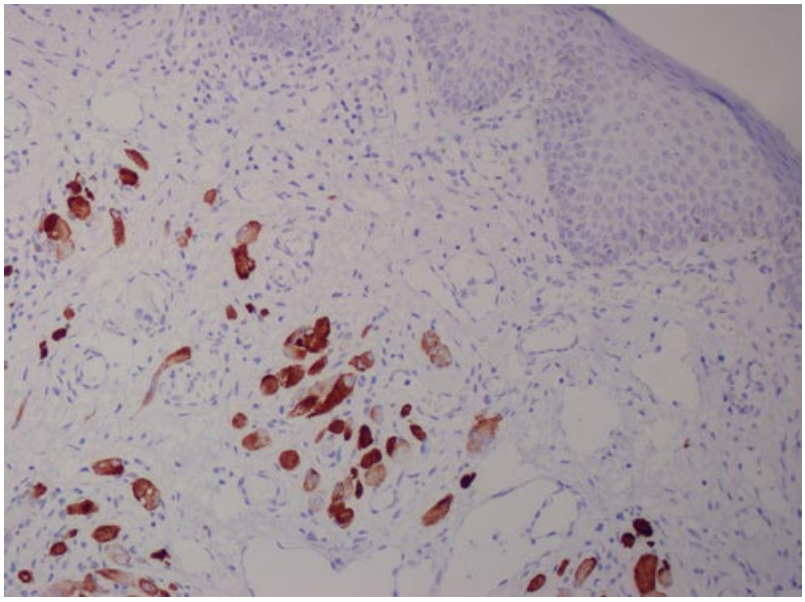
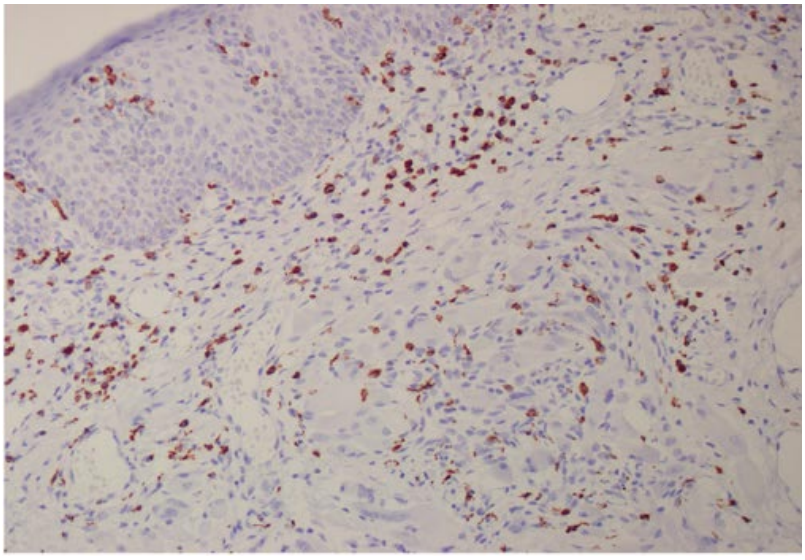


FIGURE 5. *Presence of CD68 expression in histiocytes (DABX 200).*



a perianal hamartoma had the characteristics of a striated muscle hamartoma. The first case of perianal RMH reported by Sampat et al.,[7] and any concomitant pathology was not indicated. In our presented case, any congenital anomaly or similar skin lesion was not detected. Histopathological examination of this perianal lesion revealed the diagnosis of RMH. With this presentation, we want to demonstrate that RMH resembles many other benign hamartomatous lesions both macroscopically and microscopically, and in cases where striated muscle component is effaced, it may easily receive a different diagnosis.

CONCLUSION

In summary, with presentation of this atypically localized case of RMH, we try to emphasize that making differential diagnosis of RMH not only has academic significance, but it may also reveal the absolute presence of other potentially concomitant anomalies and defects. Besides, we have drawn the attention to inclusion of rhabdomyosarcoma-like malignancies in the differential diagnosis of the lesions developed on its classical location of head and neck region.[11] ■

REFERENCES

1. Hendrick SJ, Sanchez RL, Blackwell SJ, Raimer SS. Striated muscle hamartoma: Description of two cases. *Pediatr Dermatol*. 1986; 3(2):153-7.
2. Solis-Coria A, Vargas-Gonzáles R, Sotelo-Avila C. Rhabdomyomatous mesenchymal hamartoma presenting as a skin tag in the sternoclavicular area. *Pathol Oncol Res*. 2007; 13(4):375-8.
3. Rosenberg AS, Kirk J, Morgan MB. Rhabdomyomatous mesenchymal hamartoma: an unusual dermal entity with a report of two cases and review of literature. *J Cutan Pathol*. 2002; 29(4):238-43.
4. Mavrikakis I, White VA, Heran M, Rootman J. Orbital mesenchymal hamartoma with rhabdomyomatous features. *Br J Ophthalmol*. 2007; 91(5):692-3.
5. De la Sotta P, Salomone C, González S. Rhabdomyomatous (mesenchymal) hamartoma of the tongue: Report of a case. *J Oral Pathol Med*. 2007; 36(1):58-9.
6. Takeyama J, Hayashi T, Sanada T, Shimanuki Y, et al. Rhabdomyomatous mesenchymal hamartoma associated with nasofrontal meningocele and dermoid cyst. *J Cutan Pathol*. 2005; 32(4):310-3.
7. Sampat K, Cheesman E, Siminas S. Perianal rhabdomyomatous mesenchymal hamartoma. *Ann R Coll Surg Engl*. 2017; 99(6):e193-5.
8. Hao J, Diao QC, Wang SP, Liang CP, Shi BJ.. Rhabdomyomatous mesenchymal hamartoma:case report and literature review. *Int J Dermatol*. 2015; 54(10):1183-5.
9. Sánchez RL, Raimer SS. Clinical and histologic features of striated muscle hamartoma: possible relationship to Delleman's syndrome. *J Cutan Pathol*. 1994; 21(1):40-6.
10. Scrivener Y, Petiau P, Rodier-Bruant C, Cribier B, et al. Perianal striated muscle hamartoma associated with hemangioma. *Pediatr Dermatol*. 1998; 15(4):274-6.
11. Diniz G, Akgüner M, Ortaç R. A negligible diagnosis: Rhabdomyomatous mesenchymal hamartoma. *Türk Patoloji Dergisi*. 2008; 24(3):190-3.

Hepatomegalia como forma de presentación en pericarditis constrictiva. Caso clínico pediátrico

Hepatomegaly as a form of presentation in constrictive pericarditis. A pediatric clinical case

Dra. María del R. Ortolá Martínez[a], Dra. Julia Dvorkin[a], Dr. Gustavo Sollitto[a], Dr. Willy Conejeros[b], Dr. Manuel Garrido[b] y Dra. Mariana Cazalas[c]

RESUMEN

La pericarditis constrictiva es una entidad poco frecuente en pediatría, en la cual existe una limitación para la diástole cardíaca por fibrosis del pericardio. El origen etiopatogénico de esta patología es múltiple, encontrándose en primer lugar, la pericarditis constrictiva idiopática y, en segundo, la infección por *Mycobacterium tuberculosis*. El diagnóstico constituye un desafío clínico, ya que requiere de un alto grado de sospecha. Suele presentarse de forma oligosintomática. La presencia de edema, ascitis y alteración de la función hepática suele orientar el estudio hacia una enfermedad hepática primaria. Una cuidadosa historia clínica y examen físico, junto con estudios por imágenes adecuados, constituyen las piedras angulares del diagnóstico. El tratamiento quirúrgico realizado de forma oportuna resulta curativo en la gran mayoría de los pacientes. Se presenta el caso de un paciente de 16 años que inicia estudios por hallazgo de hepatomegalia asociada a disnea grado 1-2 en un control de salud habitual.

Palabras clave: *hepatomegalia, pericarditis constrictiva, niño.*

ABSTRACT

Constrictive pericarditis is a rare entity in pediatrics in which there is a limitation for cardiac diastole due to fibrosis of the pericardium. The etiopathogenic origin of this pathology is multiple, finding idiopathic constrictive pericarditis firstly and *Mycobacterium tuberculosis* infection secondly. Diagnosis is a clinical challenge since it requires a high degree of suspicion. It usually presents as oligosymptomatic or with signs and symptoms of low cardiac output. The presence of edema, ascites and impaired liver function usually guides the study towards primary liver disease. A careful clinical history and physical examination together with adequate imaging studies are the cornerstones of the diagnosis. Surgical treatment is curative in the vast majority of patients. We present the case of a 16-year-old patient with hepatomegaly and dyspnea grade 1-2 found in a routine health check-up.

Key words: *hepatomegaly, constrictive pericarditis, child.*

a. Unidad 4 de Clínica Médica.
b. Servicio de Cirugía Cardiovascular.
c. Servicio de Cardiología.
Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez,
Ciudad Autónoma de Buenos Aires.

Correspondencia:
Dra. María del R. Ortolá Martínez:
r.ortolamartinez@gmail.com

Financiamiento: Ninguno.

Conflicto de intereses: Ninguno que declarar.

Recibido: 6-11-2018
Aceptado: 23-4-2019

http://dx.doi.org/10.5546/aap.2019.e523

Cómo citar: Ortolá Martínez MR, Dvorkin J, Sollitto G, Conejeros W, et al. Hepatomegalia como forma de presentación en pericarditis constrictiva. Caso clínico pediátrico. *Arch Argent Pediatr* 2019; 117(5):e523-e526.

INTRODUCCIÓN

La pericarditis constrictiva es una entidad infrecuente en pediatría, en la cual el corazón se encuentra restringido por un pericardio engrosado y rígido que impide la correcta contracción miocárdica. Puede constituir el estadio evolutivo final de procesos inflamatorios que afectan al pericardio, aunque, en un alto porcentaje de casos, no puede identificarse un origen etiológico concreto.[1] La principal causa infecciosa en nuestra población es la tuberculosis.[2] El mayor desafío que presenta es el de realizar un diagnóstico oportuno, ya que suele presentarse de forma oligosintomática y pasar desapercibida hasta llegar a fases avanzadas de la enfermedad.[3] Es por ello que es importante conocer esta patología y el rendimiento de las distintas pruebas complementarias que aportan información diagnóstica, dado que el tratamiento definitivo instaurado de forma precoz es esencial para un pronóstico favorable.

CASO CLÍNICO

Paciente de 16 años, previamente sano, oriundo de Misiones, con vacunación completa para la edad, en quien se constató, en un control de salud, hepatomegalia sin otra signo-sintomatología asociada. En el interrogatorio, surgió únicamente la presencia de disnea grado 1-2 ocasional y el aumento de peso en los últimos 6 meses sin cambios en los hábitos alimentarios. Se solicitó, en primera instancia, un hepatograma, en el que se evidenciaron valores aumentados de transaminasas y bilirrubina de predominio indirecto (transaminasa glutámico-oxalacética: 80 mg/dl; transaminasa glutámico-pirúvica: 68 mg/dl; bilirrubina total: 2,17 mg/dl;

bilirrubina indirecta: 1,90 mg/dl), y una ecografía abdominotorácica, que informó hepatomegalia, líquido libre en la cavidad abdominal y derrame pleural bilateral leve. Continuó los estudios de forma ambulatoria sin lograr determinar la etiología, por lo que se decidió derivarlo para internación, estudio y tratamiento a un hospital de tercer nivel de atención.

Ingresó en buen estado general, afebril, normohidratado y normocoloreado, con peso de 64,500 kg (P75-90) y talla e índice de masa corporal dentro de los parámetros normales. Presentaba distensión abdominal leve, con matidez ante la percusión en los flancos, las fosas ilíacas y el hipogastrio, compatible con ascitis. Refería dolor leve en el hipocondrio derecho ante la compresión y se evidenciaba, por palpación y percusión, el hígado aumentado de tamaño y consistencia (medidas: 7-11-12; altura total: 12 cm).

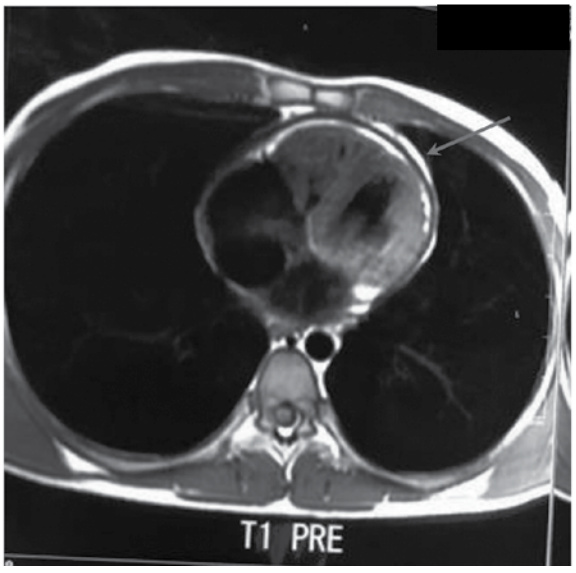
Se solicitó un nuevo hepatograma, en el que se evidenció la persistencia de niveles altos de bilirrubina total (2,27 mg/dl) de predominio indirecto (1,51 mg/dl). Se solicitaron serologías para virus hepatotropos, negativos, y dosaje de alfa-1-antitripsina, alfa-fetoproteína, subunidad beta de la gonadotropina coriónica humana (*beta subunit of human chorionic gonadotropin*; *BHCG*, por sus siglas en inglés) y ceruloplasmina para descartar patología oncológica hepática. Todas estuvieron dentro de los límites normales. Se realizó cupruria, que resultó negativa, y una prueba de sensibilidad a la tuberculina de 0 mm. Se solicitó también un electrocardiograma, en el que no se evidenciaron alteraciones eléctricas de la conducción, y un ecocardiograma doppler color, que demostró dilatación biauricular, prolapso de la válvula mitral, insuficiencia mitral de leve a moderada, *septum* interventricular disquinético, función sistólica del ventrículo izquierdo conservada, sin engrosamiento ni aumento de la refringencia pericárdica.

Dada la presencia de síndrome ascítico, inició el tratamiento con espironolactona y se constató la disminución progresiva de la hepatomegalia y el descenso de 8 kg de peso con mejoría simultánea de la disnea. Se interconsultó con el Servicio de Cardiología, quienes solicitaron una angiotomografía de tórax y abdomen con contraste, en la que se halló dilatación de la vena cava inferior (VCI) suprahepática y engrosamiento pericárdico. Debido a la sospecha de patología cardiovascular con hipertensión pulmonar, el paciente fue sometido a un cateterismo cardíaco, en el que se constató presión pulmonar media aumentada (33 mmHg).

Una vez descartada la cardiopatía estructural y con el hallazgo de hipertensión pulmonar, se solicitó, para hacer el diagnóstico diferencial entre patología pericárdica y miocárdica, una resonancia magnética cardíaca (*Figura 1*). En esta, se observó el pericardio engrosado (mayor de 4 mm) con signos de fibrosis difusa y calcificaciones, hipointenso en T1 y T2 (datos compatibles con pericarditis constrictiva). Por la persistencia de los síntomas a pesar del tratamiento médico, se decidió realizar una intervención quirúrgica. Durante la cirugía, se observó el pericardio gravemente engrosado, rígido y muy adherido al corazón, y aquinesia miocárdica (*Figura 2*). Se realizó una pericardiectomía con resección de pericardio parietal y visceral de la cara anterior, lateral y posterior del corazón. Una vez resecado el pericardio, se observó muy buena movilidad cardíaca con buena contracción.

Dado que la tuberculosis es, en nuestra población, la primera causa infecciosa asociada a la pericarditis constrictiva, se realizó una interconsulta con el Servicio de Tisiología, quienes indicaron iniciar el tratamiento con drogas tuberculostáticas (isoniazida: 300 mg; rifampicina: 600 mg; pirazinamida: 2000 mg; y etambutol: 1800 mg). Se recibió luego el resultado del cultivo y de la anatomía patológica del

FIGURA 1. *Resonancia magnética cardíaca*



En la resonancia magnética cardíaca, se observa pericardio engrosado, compatible con pericarditis constrictiva.

pericardio; el primero fue negativo, y el segundo presentó fibrosis difusa e infiltración linfocitaria. Se consideraron estos hallazgos compatibles con tuberculosis, aun frente a la ausencia de granulomas típicos, por tratarse de un proceso crónico. Se realizó el catastro familiar con radiografía de tórax y *PPD*, y no se hallaron otros casos de tuberculosis.

Por buena evolución clínica y con diagnóstico de pericarditis constrictiva de origen tuberculoso, se decidió su egreso hospitalario y se indicó el tratamiento con drogas tuberculostáticas por 12 meses, furosemida (20 mg), carvedilol (3,25 mg) y enalapril (2,5 mg).

Actualmente, se encuentra asintomático y realiza los controles anuales en el Servicio de Cardiología Infantil.

DISCUSIÓN

La pericarditis constrictiva es una entidad poco frecuente, con una prevalencia del 1 % en los adultos y desconocida en los niños,[4] razón por la cual no suele considerarse dentro de los diagnósticos diferenciales iniciales.

Figura 2. *Resección quirúrgica*



En la foto, se puede observar el grosor aumentado del pericardio resecado.

Se trata de la presencia de un pericardio rígido que impide la correcta función diastólica, lo que lleva a una insuficiencia cardíaca congestiva progresiva, que suele manifestarse con ascitis, derrame pleural, ingurgitación yugular y, en raras ocasiones, hepatomegalia congestiva. Por su forma de presentación, generalmente, simula otras patologías, como cirrosis hepática, miocardiopatía restrictiva o insuficiencia cardíaca.[5]

Sus causas son múltiples: se encuentra, en primer lugar, la pericarditis constrictiva idiopática, en la que no se logra hallar un agente etiológico claro,[4,6] seguida por la tuberculosis, que constituye la primera causa de origen infeccioso, sobre todo, en los países no desarrollados. En estos casos, el compromiso pericárdico se debe a la extensión directa de la infección desde los ganglios linfáticos mediastinales o el miocardio, o por diseminación hematógena.[6] Puede también ser secundaria a una pericarditis aguda viral y presentarse incluso varios años después de que se resuelve.[7] El antecedente de radioterapia o cirugía cardiovascular también debe ser tenido en cuenta como causa probable.[8]

Los pacientes suelen encontrarse asintomáticos u oligosintomáticos, y el principal síntoma es la disnea. Por ello, a pesar del avance en los métodos de diagnóstico, es frecuente observar un retraso diagnóstico de hasta 24 meses desde el inicio de los síntomas.[5]

Ante la duda diagnóstica, es necesario implementar métodos complementarios que confirmen la sospecha. El análisis de laboratorio suele ser normal, aunque puede hallarse anemia, elevación de reactantes de fase aguda y un patrón colestásico en el hepatograma debido a la congestión hepática. En el electrocardiograma, por lo general, se encuentran cambios no específicos en la onda T y un patrón de bajo voltaje.[8] El signo ecocardiográfico más específico es la disquinesia del tabique interventricular, y se observa también engrosamiento pericárdico, dilatación y ausencia de colapso de la VCI en inspiración, variaciones respiratorias del flujo de la válvula mitral (> 25 %) y tricuspídea (> 40 %) y dilatación biauricular.[9] Los estudios por imágenes, como la resonancia magnética cardíaca y la tomografía computada, son la clave del diagnóstico.[10] En ellos, puede evidenciarse engrosamiento pericárdico (es patológico un espesor mayor de 2 mm) y calcificaciones pericárdicas.[1,6] Esto último puede observarse también, aunque de manera infrecuente, en la radiografía de tórax.[10] En

estudios realizados con contraste, puede haber dilatación de la VCI y las venas suprahepáticas.[1,8] El cateterismo cardíaco no es un estudio utilizado de rutina; es necesario únicamente frente a dudas diagnósticas.[6,10] Para el diagnóstico etiológico, es imprescindible la biopsia pericárdica con búsqueda de *Micobacterium tuberculosis* por métodos directos y cultivo o la detección de ácido desoxirribonucleico del bacilo en el líquido pericárdico. En los países donde la tuberculosis es prevalente, puede implementarse el tratamiento tuberculostático empírico frente a casos sospechosos,[6] en adición a la cirugía.

El tratamiento de primera línea es la pericardiectomía,[11] que, a pesar de ser una cirugía de alto riesgo y gran dificultad técnica, resulta curativa en la gran mayoría de los pacientes. Es fundamental realizarla en forma temprana para evitar complicaciones miocárdicas irreversibles.[12] Son indicadores de peor pronóstico la presencia de signos de enfermedad avanzada antes de la cirugía, tales como calcificaciones pericárdicas, hepatomegalia, falla renal, hipertensión pulmonar o alteraciones en la función miocárdica. Se ha evidenciado también como factor de mal pronóstico la demora de 6 meses o más desde el inicio de los síntomas hasta la cirugía. La sobrevida suele ser excelente para aquellos con pericarditis constrictiva idiopática o de etiología infecciosa. ■

REFERENCIAS

1. Marshal A, Ring N, Lewis T. Constrictive pericarditis: lessons from the past five years' experience in the South West Cardiothoracic Centre. *Clin Med (Lond)*. 2006; 6(6):592-7.
2. Talwar S, Nair VV, Choudhary SC, Screeniwas V, et al. Pericardiectomy in children < 15 years of age. *Cardiol Young*. 2014; 24(4):616-22.
3. Chen MR, Wu SJ, Yun CH. Constrictive Pericarditis. *Pediatr Cardiol.* 2009; 30(7):1032-3.
4. Backhoff D, Steinmetz M, Ruschewski W, Stastny B, et al. Severe Constrictive Pericarditis After Parvovirus B19 and Human Herpes Virus 6 Infection in a 9-Year-Old Girl. *Pediatr Cardiol.* 2013; 34(8):2089-92.
5. Fernandes F, Melo DT, Ramires FJ, Dias RR, et al. Importance of Clinical and Laboratory Findings in the Diagnosis and Surgical Prognosis of Patients with Constrictive Pericarditis. *Arq Bras Cardiol.* 2017; 109(5):457-65.
6. Ak K, Demirbaş E, Ataş H, Birkan Y, et al. Results of pericardiectomy for constrictive pericarditis: single- center experience. *Herz*. 2017; 42(1):75-83.
7. Kytö V, Sipilä J, Rautava P. Chronic constrictive pericarditis in general adult population. *Int J Cardiol*. 2014; 176(3):1158-60.
8. Mittal SR. Occult Constrictive Pericarditis. *J Assoc Physicians India*. 2014; 62(3):279-81.
9. Chen MY, Chen YJ, Chen SJ, Lu CW. A Girl With Right Heart Related Failure Related to Effusive-Constrictive Pericarditis. *Pediatr Cardiol.* 2011; 32(5):681-4.
10. Porta-Sánchez A, Sagristá-Sauleda J, Ferreira-González I, Torrents-Fernández A, et al. Constrictive Pericarditis: Etiologic Spectrum, Patterns of Clinical Presentation, Prognostic Factors, and Long-term Follow-up. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed*). 2015; 68(12):1092-100.
11. Thompson JL, Burkhart HM, Dearani JA, Cetta F, et al. Pericardiectomy for Pericarditis in the Pediatric Population. *Ann Torac Surg*. 2009; 88(5):1546-50.
12. Zhu P, Mai M, Wu R, Lu C, et al. Pericardiectomy for constrictive pericarditis: single-center experience in China. *J Cardiothorac Surg*. 2015; 10:34.

Hiperclaridad pulmonar unilateral en un niño. Síndrome de Swyer-James-Macleod

A pediatric clinical case of unilateral hyperlucency of the lung. Swyer-James-Macleod syndrome

Dr. Juan J. Pérez Guerrero[a] y Dr. Carlos A. Sánchez Salguero[a]

RESUMEN

El síndrome de Swyer-James-MacLeod es un cuadro pulmonar muy infrecuente que se caracteriza radiológicamente por hiperclaridad pulmonar lobar o multilobar, producido por la disminución de la vascularización pulmonar, por lo general, por un proceso infeccioso previo. En ocasiones, es un hallazgo casual en el estudio por infecciones respiratorias o crisis asmáticas repetidas.

Se presenta el caso de un paciente de 6 años de edad que, en el contexto de probable neumonía persistente, se realizó un amplio estudio que permitió el diagnóstico del síndrome de Swyer-James-MacLeod. Se desarrolló un abordaje terapéutico multidisciplinar con el que, hasta la fecha, la evolución ha sido satisfactoria, con tratamiento médico y fisioterapia respiratoria.

Palabras clave: *pulmón hiperluminoso, síndrome de Swyer-James, síndrome de MacLeod.*

ABSTRACT

Swyer-James-MacLeod syndrome is a rare pulmonary disorder that is characterized radiologically by pulmonary lobar or multilobar hyperlucency produced by decreased pulmonary vascularization usually due to a previous infectious process. It is frequently a casual finding in recurrent pulmonary infections or in the study of asthma symptoms.

We present the case of a 6-year-old patient who was diagnosed with Swyer-James-MacLeod syndrome after a persistent pneumoniae. A multidisciplinary approach was conducted, with a satisfactory progress up to date, combining medical treatment with respiratory physiotherapy.

Key words: *hyperlucent lung, syndrome of Swyer-James, syndrome of MacLeod.*

http://dx.doi.org/10.5546/aap.2019.e527

Cómo citar: Pérez Guerrero JJ, Sánchez Salguero CA. Hiperclaridad pulmonar unilateral en un niño. Síndrome de Swyer-James-Macleod. *Arch Argent Pediatr* 2019;117(5):e527-e531.

a. Hospital Universitario Puerta del Mar (Cádiz, España).

Correspondencia:
Dr. Juan J. Pérez Guerrero: jj_perezguerrero@hotmail.com

Financiamiento: Ninguno.

Conflicto de intereses: Ninguno que declarar.

Recibido: 6-11-2018
Aceptado: 10-4-2019

INTRODUCCIÓN

El síndrome de Swyer-James-MacLeod (SSJML), o síndrome de hiperclaridad pulmonar unilateral, es una entidad muy poco frecuente, por lo general, secundaria a bronquiolitis obliterante o neumonía producida durante la infancia.[1,2]

Ocurre, sobre todo, antes de los 8 años de edad por una disminución de la vascularización y desarrollo alveolar en esta etapa de crecimiento pulmonar, secundaria a una infección pulmonar grave, como puede ser una bronquiolitis obliterante.[1,3] Sus principales síntomas son la disnea, la tos crónica, las infecciones respiratorias repetidas y la hemoptisis.[4] El diagnóstico, en la mayoría de las ocasiones, es casual, al apreciarse radiológicamente la disminución del volumen pulmonar e hiperclaridad unilateral o lobar en el curso del estudio por infecciones respiratorias o crisis asmáticas repetidas.[5] Esto hace que, muchas veces, sobre todo, si la sintomatología no es muy florida, pase desapercibido y se diagnostique en la edad adulta.[6] En este artículo, se presenta el caso de un niño de 6 años con diagnóstico de SSJML.

REPORTE DEL CASO

Se trata de un varón, de 6 años de edad, que fue derivado a consulta externa de Neumología Pediátrica por una neumonía persistente. Presentaba un cuadro febril y crepitantes en el hemitórax izquierdo que persistieron a pesar de la antibioterapia oral. En las radiografías al momento del diagnóstico y del control 1 mes después, se apreció un foco de consolidación y atelectasia en el lóbulo inferior izquierdo (LII) (*Figura 1*). Como antecedentes personales, fue prematuro de 36 semanas, con 2350 gramos al nacer. No tuvo ninguna incidencia en el período posnatal inmediato. A los 11 meses de edad, ingresó por bronquiolitis, cuando no se determinó el agente casual y precisó oxigenoterapia. Se realizó, en este curso, una radiografía de tórax, que no mostró hallazgos patológicos. Dos meses más tarde, requirió un nuevo ingreso hospitalario por un cuadro de broncoespasmo. No se realizó el

control radiológico ni análisis de sangre.

Tras este episodio, ha tenido cuadros de broncoespasmos repetidos, entre 4 y 8 anuales, así como dos neumonías clínicas a los 3 años de edad, aunque sin poderse verificar su localización por la falta en el informe clínico. Todos los episodios fueron tratados de forma ambulatoria. Nunca ha tenido un tratamiento preventivo pautado.

No ha presentado otras infecciones repetidas en otras localizaciones. Desde siempre, ha tolerado bien el ejercicio, aunque con algo de mayor cansancio que el resto de sus compañeros desde hace unos meses.

Figura 1. *Radiografía de tórax. Aumento de condensación en el lóbulo inferior izquierdo y atelectasia parcial*



Figura 2. *Tomografía computarizada de alta resolución con contraste*



Atelectasia completa del lóbulo inferior izquierdo con bronquiectasias en su interior. Pérdida de volumen del pulmón izquierdo. Herniación del pulmón derecho e hipertrofia compensadora

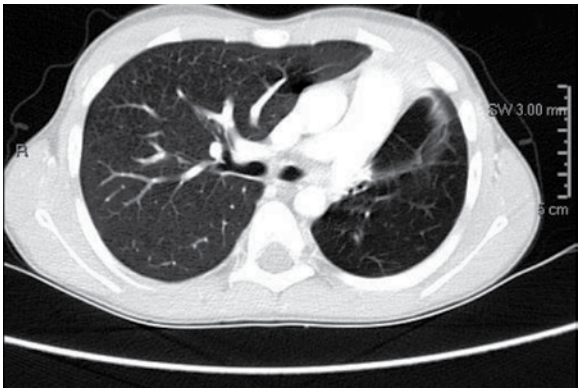
Como antecedentes familiares, se destacaban los siguientes: padre fumador, madre con alergia a los ácaros y hermano gemelar con cuadros de broncoespasmos repetidos sin tratamiento de fondo.

Al momento de la exploración física, se encontraba eupneico, sin signos de dificultad respiratoria. En la auscultación, manifestó hipoventilación en el hemitórax izquierdo completo junto con crepitantes en la mitad superior. El resto de la exploración por órganos y sistemas era normal.

Se solicitó una tomografía computarizada de alta resolución (TCAR) con contraste, que mostró signos de pérdida de volumen en el hemitórax izquierdo con atelectasia completa del LII, bronquiectasias cilíndricas y quísticas, además de bronquiectasias en la língula y algunos focos de atelectasia laminar en el lóbulo superior izquierdo (LSI). Asoció una disminución del calibre de la arteria pulmonar izquierda comparativamente con la contralateral, así como una pobre vascularización del LSI. El pulmón derecho se encontraba herniado hacia el hemitórax izquierdo y con hipertrofia compensadora (*Figuras 2 y 3*). Tras conocer el resultado de la TCAR, se hizo una radiografía en espiración forzada, que se informó como atrapamiento aéreo en el pulmón izquierdo.

Se realizó un hemograma, que fue normal. La bioquímica con glucosa, perfil renal, lipídico, transaminasas, proteínas totales, ionograma, tirotropina y proteína C reactiva (PCR) también fueron normales. La gasometría

Figura 3. *Tomografía computarizada de alta resolución con contraste*



Hipoperfusión del lóbulo superior izquierdo. Pérdida de volumen. Herniación del pulmón derecho e hipertrofia compensadora

venosa en reposo no mostró alteraciones (pH de 7,38, presión parcial de dióxido de carbono –pCO_2– de 46) y, tras el esfuerzo, continuó mostrando valores similares. Inmunoglobulinas: inmunoglobulina E (IgE) total de 415 UI/ml; el resto, con valores normales, incluidas las subclases de inmunoglobulina G (IgG). IgE específica a *Dermatophagoides pteronyssinus* de 50,20 UI/ml y a olivo de 0,91 UI/ml; el resto de los neumoalérgenos comunes, negativos. Cultivo de esputo: flora orofaríngea. Mantoux negativo. Test del sudor con cantidad mínima de 15 microlitros: 28 mEq/l.

La espirometría basal no se pudo evaluar por la falta de colaboración del paciente. La saturación era del 100 % respirando aire ambiental.

Se completó el estudio con serología para los agentes neumotropos más comunes, que dio como resultado inmunoglobulina M (IgM) *Mycoplasma* positivo a título 1,62. Se pautó un ciclo de azitromicina durante 5 días, y se comprobó, 2 meses después, su negativización.

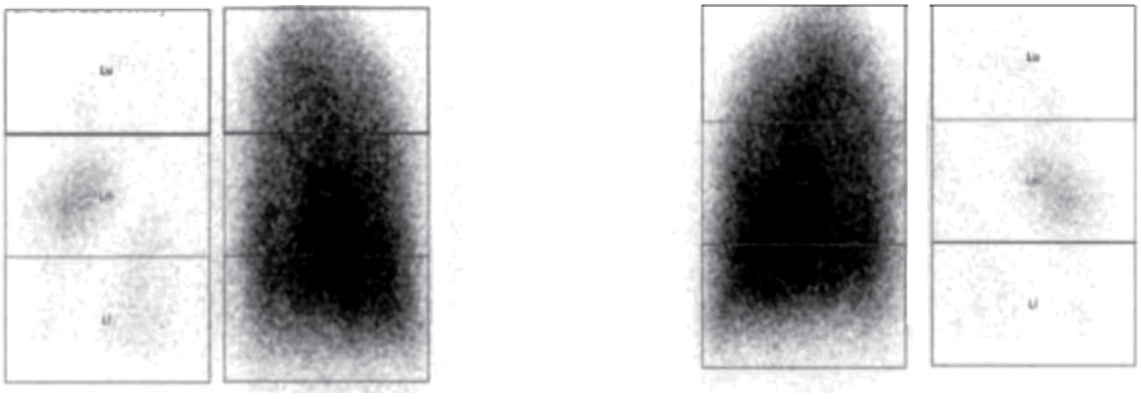
Se interconsultó con Cardiología Pediátrica, que no apreció anomalías cardíacas anatómicas ni funcionales. Posteriormente, también se solicitó un estudio inmunológico ampliado por parte de la Unidad de Inmunología Clínica, que informaron como normal. Se realizó, asimismo, un estudio gammagráfico de perfusión pulmonar con Tc99m, que mostró una perfusión del pulmón izquierdo muy disminuida (*Figura 4*). Con estos hallazgos, se estableció el diagnóstico como SSJM o hiperclaridad pulmonar unilateral.

El tratamiento consistió en un ciclo de 5 días de azitromicina, corticoterapia oral y broncodilatadores de acción corta. Se pautaron como tratamiento de fondo antagonistas de leucotrienos y corticoterapia inhalada, y se derivó a fisioterapia respiratoria. Se recomendó también la hidratación abundante, la vacunación antineumocócica, antigripal anual y el tratamiento enérgico y precoz con antibioterapia oral ante la sospecha de infección respiratoria, con la recogida previa del cultivo de esputo.

La evolución, tras un año del diagnóstico, ha sido favorable. El paciente no ha tenido ninguna nueva crisis de broncoespasmo ni infección respiratoria. No ha habido cuadro de hemoptisis. Muestra cansancio ante la actividad física moderada.

FIGURA 4. *Gammagrafía de perfusión pulmonar. Hipoperfusión en el pulmón izquierdo, tanto en visión anterior como posterior*

(Tc99m-MAA)



	Posterior				Media geométrica				Anterior			
	Izquierdo		Derecho		Pulmón izquierdo		Pulmón derecho		Derecho		Izquierdo	
	%	Kct	%	Kct	%	Kct	%	Kct	%	Kct	%	Kct
Zona apical	2.1	5.41	19.3	49.55	1.9	5.08	19.3	51.66	19.1	53.87	1.7	4.77
Zona media	6.0	12.90	40.3	103.40	4.5	12.02	42.2	113.18	44.0	123.08	4.0	11.19
Zona inferior	3.3	8.41	29.9	76.77	2.7	7.28	29.5	79.14	29.0	8159	2.2	6.30
Pulmón total	10.4	26.72	89.6	229.72	9.1	24.37	90.9	243.99	92.1	259.33	7.9	22.26

Kct: *Kilocounts* (medida relativa de la intensidad de la imagen del pulmón que se proyecta para nuestra visión).

DISCUSIÓN

El SSJM fue descrito por primera vez en 1953 por Swyer y James a raíz como un caso de enfisema unilateral pulmonar secundario a la disminución de la vascularización.[7] Un año después, MacLeod describió a 9 adultos con abolición de sonidos pulmonares e hiperclaridad unilateral de causa desconocida.[8] En 1959, Belcher, Capel, Pattinson y Smart describieron la translucencia pulmonar unilateral secundaria a hipoplasia de la arteria pulmonar.[9] Tres años más tarde, Reid y Simon concluyeron que era secundaria a un proceso infeccioso.[10]

Radiológicamente, se caracteriza por un pulmón o lóbulo radiolúcido en inspiración y atrapamiento aéreo ipsilateral en espiración.[11] Aunque se desconoce la causa, por lo general, el pulmón más afectado es el izquierdo[1] y, más raramente, puede ser bilateral.[3]

Estos hallazgos son secundarios a un proceso infeccioso que produce una obliteración de la vía aérea con fibrosis cicatricial e inflamación y disminución de la luz bronquial. Esta respuesta generaría una disminución de la vascularización pulmonar con el consiguiente desarrollo alveolar anormal y destrucción del parénquima pulmonar, hipoplasia de la vasculatura pulmonar y formación de áreas enfisematosas, lo que da como resultado un pulmón hiperclaro y pequeño. Por lo tanto, se trata de un proceso dinámico en el desarrollo pulmonar.[12-14] Han sido descritos numerosos organismos causantes de la infección, como adenovirus, *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*, influenza A, micobacterias, *Bordetella pertussis* y paramixovirus.[13]

Las manifestaciones clínicas son muy variables; las más frecuentes son la tos productiva, las infecciones respiratorias recurrentes y la disnea, aunque puede existir también hemoptisis y dolor torácico.[1,12] Muchos pacientes se diagnostican de forma casual tras pruebas radiológicas por otros motivos y permanecen asintomáticos durante mucho tiempo,[6] a pesar de que el proceso se inicie antes de completar la maduración pulmonar.[1,12] En estos casos, normalmente, la anamnesis puede revelar un proceso infeccioso de vías bajas respiratorias en edades más tempranas de la vida.

Ante la exploración física, se encuentra la disminución del murmullo vesicular e hipoventilación del pulmón o segmento afecto, junto con crepitantes. En la radiografía de tórax, se puede ver la pérdida de volumen unilateral, hiperclaridad y atrapamiento aéreo en espiración. La TCAR muestra una disminución del calibre de la arteria pulmonar, y la gammagrafía revela hipoperfusión de un segmento o la totalidad de un pulmón,[1,12,13] algo que cada vez es menos solicitado debido a la calidad de la TCAR.[1]

Las pruebas de la función pulmonar pueden mostrar una disminución de la capacidad vital y del flujo espiratorio forzado. La gasometría venosa suele ser normal, aunque puede verse alterada tras el ejercicio físico.

El diagnóstico diferencial comprende otras entidades que causen un pulmón claro unilateral en la radiografía de tórax, como desórdenes que produzcan hipovascularización de la zona (agenesia, hipoplasia o estenosis de la arteria pulmonar, tromboembolismo), enfisema lobar congénito, bronquiolitis obliterante, neumotórax, agenesia/hipoplasia del músculo pectoral mayor y aspiración de un cuerpo extraño.[13,14]

No existe tratamiento médico curativo. El tratamiento se basa en reconocer y tratar de forma precoz y enérgica las infecciones respiratorias, en el tratamiento y profilaxis de las crisis asmáticas y en la fisioterapia respiratoria.[12-14] La cirugía, por lo general, no es necesaria y se reserva para cuando afecta a todo un pulmón, cuando las infecciones son difíciles de controlar o cuando hay empeoramiento progresivo de la función pulmonar y de la calidad de vida.[15] ■

REFERENCIAS

1. Singh U, Vidhu, Aditi, Singh K, et al. Swyer-James-Macleod Syndrome: A Rare Entity. *Indian J Chest Dis Allied Sci*. 2015; 57(2):117-9.
2. Capela C, Gouveia P, Sousa M, Regadas MJ. Adult diagnosis of Swyer-James-MacLeod syndrome: a case report. *J Med Case Rep*. 2011; 5:2.
3. Erkasar CF, Caglar CE, Koray D, Ilgin KN. Bilateral Swyer-James (Macleod's) syndrome. *Indian J Pediatr*. 2002; 68(5):433-5.
4. Marchevsky AM, Guintu R, Koss M, Fuller C, et al. Swyer-James (MacLeod) syndrome with placental transmogrification of the lung: a case report and review of the literature. *Arch Pathol Lab Med*. 2005; 129(5):686-9.
5. Lucaya J, Gartner S, García-Peña P, Cobos N, et al. Spectrum of manifestations of Swyer-James-MacLeod syndrome. *J Comput Assist Tomogr*. 1998; 22(4):592-7.
6. Aksoy E, Aktaş O, Tokgöz F, Kongar N, et al. Cases Diagnosed with Swyer James Macleod Syndrome in Adulthood. *Turk Thorac J*. 2015; 16(1):36-42.
7. Swyer PR, James GC. A case of unilateral pulmonary emphysema. *Thorax*. 1953; 8(2):133-6.
8. Macleod WM. Abnormal transradiancy of one lung. *Thorax*. 1954; 9(2):147-53.
9. Belcher JR, Capel L, Pattinson JN, Smart J. Hypoplasia of the pulmonary arteries. *Br J Dis Chest*. 1959; 53:253-62.
10. Reid L, Simon G. Unilateral lung transradiancy. *Thorax*. 1962; 17:230-9.
11. Orenstein DM. Enfisema e hiperinsuflación. In Behrman R, Kliegman R, Jenson H. *Nelson Textbook of Pediatrics*. 16th ed. Philadelphia: Mc-Graw; 2000.Pág.1540.

12. Mori J, Kaneda D, Fujiki A, Isoda K, et al. Swyer-James syndrome in a 7-year-old female. *Pediatr Rep*. 2016; 8(3):6643.
13. Chaucer B, Chevenon M, Toro C, Lemma T, et al. Swyer-James-Macleod syndrome: a rare finding and important differential in the ED setting. *Am J Emerg Med.* 2016; 34(7):1329. e3-4.
14. Tortajada M, Gracia M, García E, Hernández R. Consideraciones diagnósticas sobre el llamado síndrome del pulmón hiperclaro unilateral (síndrome de Swyer-James o de Mc-Leod). *Allergol Immunopathol*. 2004; 32(5):265-70.
15. Da Silva PS, Lopes R, Neto HM. Swyer-James-MacLeod syndrome in a surgically treated child: a case report and brief literature review. *J Pediatr Surg*. 2012; 47(4):e17-22.

Tuberculosis por *Mycobacterium bovis* en un niño de la Comuna Nº 8, Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Mycobacterium bovis *Tuberculosis in a child in the Commune n° 8, Buenos Aires City*

Dra. Mariana Vega Saldaña[a], Dra. Liliana S. Sosa[a], Lic. María N. González[a] y Microbióloga María J. Izaguirre[b]

RESUMEN

La tuberculosis bovina es una enfermedad infectocontagiosa producida por *Mycobacterium bovis*, que, junto con otras micobacterias, compone el complejo *Mycobacterium tuberculosis*. Su prevención radica en detectar la infección en el ganado bovino y pasteurizar la leche.

El hombre, clásicamente, ha adquirido la enfermedad por contacto con el ganado, en el contexto de una zoonosis laboral, o por consumo de productos lácteos no pasteurizados.

Se describe el caso de un paciente de 10 años, sin actividades relacionadas con animales, que presenta una forma de tuberculosis pulmonar por *M. bovis*, indistinguible clínica y radiológicamente de la tuberculosis humana.

Se destaca la importancia de la detección de la enfermedad, del control sanitario de los alimentos y del primer nivel de atención en lo que respecta al reconocimiento de la enfermedad y a su prevención en la población.

Palabras clave: Mycobacterium bovis, *tuberculosis, zoonosis, alimentos, pasteurización.*

ABSTRACT

Bovine tuberculosis is a contagious infectious disease produced by *Mycobacterium bovis*, which together with other mycobacteria makes up the *Mycobacterium tuberculosis* complex.

Its prevention lies in detection of the infection in cattle and milk pasteurization.

Man has traditionally acquired the disease through contact with livestock, in the context of an occupational zoonosis, or through consumption of unpasteurized dairy products.

We describe the case of a 10-year-old male patient, without activities related to animals, that presents a form of pulmonary tuberculosis due to *M. bovis*, clinically and radiologically indistinguishable from human tuberculosis.

The importance of the disease detection, the food sanitary control, and the first level of attention, with respect to the recognition of the disease and its prevention in the population, is highlighted.

Key words: Mycobacterium bovis, *tuberculosis, zoonoses, food, pasteurization.*

a. Centro de Salud y Acción Comunitaria (CeSAC) N.° 5, Programa de Control de Tuberculosis, Ciudad Autónoma de Buenos Aires.
b. Laboratorio de Microbiología, Hospital Juan P. Garrahan.

Correspondencia:
Dra. Mariana Vega Saldaña: vmvegasal@gmail.com

Financiamiento: Ninguno.

Conflicto de intereses: Ninguno que declarar.

Recibido: 8-1-2019
Aceptado: 9-4-2019

http://dx.doi.org/10.5546/aap.2019.e532

Cómo citar: Vega Saldaña M, Sosa LS, González MN, Izaguirre MJ. Tuberculosis por Mycobacterium bovis en un niño de la Comuna Nº 8, Ciudad Autónoma de Buenos Aires. *Arch Argent Pediatr* 2019;117(5):e532-e535.

INTRODUCCIÓN

La tuberculosis bovina es una enfermedad infectocontagiosa producida por *M. bovis*. El hombre puede adquirir la enfermedad por contacto con animales enfermos, principalmente, en el contexto de una zoonosis laboral, o al consumir derivados lácteos no pasteurizados.

La enfermedad en los humanos suele ser similar a la tuberculosis causada por *M. tuberculosis*, y su prevención radica en detectar y eliminar la infección en los animales y en pasteurizar la leche.

Se describe el caso de un paciente pediátrico con diagnóstico de tuberculosis pulmonar por *M. bovis.*

CASO CLÍNICO

Niño de 10 años, inmunocompetente, con diagnóstico de síndrome de Dandy–Walker, que realizó controles de salud en el Centro de Salud y Acción Comunitaria (CeSAC) N° 5. Vivía en un barrio de emergencia (Comuna 8 de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires, CABA) junto con su familia.

Consultó por un síndrome febril de 2 semanas de evolución, dolor abdominal persistente y pérdida de peso de 4 kg aproximadamente. Durante la evaluación inicial, presentó un examen físico y una radiografía de tórax normal, leucocitosis y aumento de reactantes de fase aguda (eritrosedimentación: 33 mm/h; proteína C reactiva –PCR–: 5,4). El resto del análisis de laboratorio: sin particularidades.

Debido a la persistencia del cuadro durante 5 semanas, se derivó al Hospital Juan P. Garrahan para completar los estudios. Se realizó la prueba cutánea de derivado proteico purificado (*purified*

protein derivative; *PPD*, por sus siglas en inglés): 3 mm; valores en ascenso de reactantes de fase aguda (eritrosedimentación: 100 mm/h; PCR: 55) y serologías negativas (para inmunoglobulina M –IgM– de citomegalovirus, para IgM del antígeno de la cápside viral –*viral capsid antigen*; *VCA*, por sus siglas en inglés– del virus de Epstein-Barr, para el virus de la inmunodeficiencia humana –VIH–).

El cuadro inicial se completó con la aparición de tos, por lo que se repitió la radiografía de tórax (40 días luego de la inicial), en la que se evidenció un aumento del tamaño hiliar bilateral e imágenes de patrón intersticio-alveolares, heterogéneas, extendidas en ambos vértices (*Figura 1*).

Ante la sospecha de tuberculosis pulmonar, se tomaron 3 lavados gástricos (bacilos ácido-resistentes –BAAR–: negativos) y se inició el tratamiento de primera fase con isoniacida (10 mg/kg/día), rifampicina (15 mg/kg/día), pirazinamida (30 mg/kg/día) y etambutol (25 mg/kg/día). Todos, de administración oral en una toma diaria. La búsqueda de foco de tuberculosis en su entorno resultó negativa.

Continúa su seguimiento en el CeSAC N° 5 (en conjunto con Infectología del Hospital Juan P. Garrahan). Se evidenció una mejoría clínica, defervescencia de la curva febril y ganancia de peso progresiva.

A los 2 meses de tratamiento, se recibió el resultado del cultivo del lavado gástrico: positivo *para M. bovis* no bacilo de Calmette-Guérin (BCG), sensible a isoniacida, rifampicina y etambutol. Se suspendió la pirazinamida del esquema inicial.

En una nueva entrevista, surgió el dato del consumo de quesos de venta informal. No tenía contacto cercano con animales de tipo ganado ni domésticos. No había antecedentes personales ni familiares de tareas laborales relacionadas con tambos, granjas ni tareas en frigoríficos o faena de animales. El paciente continúa en tratamiento y se encuentra asintomático. La radiografía de tórax muestra una mejoría parcial de las lesiones iniciales (*Figura 2*).

DISCUSIÓN

El complejo *Mycobacterium tuberculosis* incluye varias especies genéticamente relacionadas, que pueden infectar a distintos mamíferos. *M. tuberculosis* y *M. bovis* son los patógenos más importantes.

Aunque el principal huésped del *M. bovis* es el ganado bovino, otras especies pueden ser afectadas, como cerdos, búfalos, ovinos, equinos, animales domésticos e, incluso, el hombre, lo que lo constituye en un problema de salud pública.

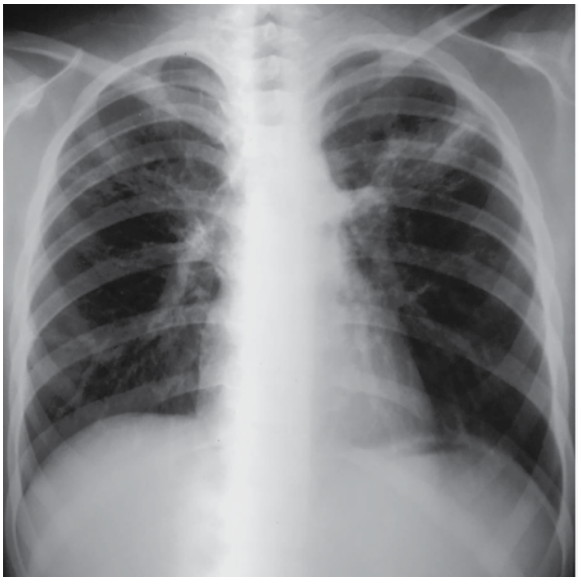
En nuestro país, existe el Plan Nacional de Control y Erradicación de la Tuberculosis Bovina

FIGURA 1. *Radiografía de tórax al inicio del tratamiento*



Aumento del tamaño hiliar; imágenes intersticio-alveolares, heterogéneas, en ambos vértices.

FIGURA 2. *Radiografía de tórax de seguimiento*



Mejoría parcial de las imágenes previas.

(Resolución Senasa N° 128/2012) vigente en toda la República Argentina. Consiste en la detección y eliminación de animales infectados y el control de frigoríficos como una de las últimas barreras de protección al consumidor.

Según los reportes, la prevalencia de tuberculosis bovina, en 2016, fue del 0,3 %, en descenso progresivo año tras año (desde 1970). Las áreas más afectadas coinciden con las regiones de mayor producción lechera de la provincia de Buenos Aires, Córdoba y Santa Fe.

Las lesiones en los animales son características, aunque, en las etapas iniciales, pueden ser microscópicas, lo que dificulta su reconocimiento durante la inspección.[1]

En una comunicación reciente, se analizaron 216 piezas recolectadas en Gran Buenos Aires, obtenidas en carnicerías y frigoríficos. Se detectaron 5 aislamientos de *M. bovis*, a partir de 1 hígado y de 4 pulmones bovinos.[2]

En estudios en gatos, en la CABA, se detectó el mismo patrón genético de *M. bovis*, identificado, con más frecuencia, en nuestro país, en el ganado y en humanos, lo que sugirió un origen común y una vía de transmisión directa entre especies. Se presume una mayor incidencia de la enfermedad en gatos por sus hábitos alimentarios: ingesta de carnes crudas, especialmente, vísceras.[3,4] Se destaca la importancia de la enfermedad en los animales domésticos, debido al contacto cercano con las personas.[5-7]

Clásicamente, la tuberculosis bovina en los humanos se describe como zoonosis laboral: trabajadores rurales, de la industria frigorífica, tamberos y veterinarios. Según datos relevados de la provincia de Santa Fe, donde se analizaron 150 000 muestras entre 1977 y 2001, la mayoría fueron pacientes de sexo masculino, adultos, con tuberculosis bovina de localización pulmonar. En el 65 %, hubo una relación laboral directa con el ganado. En las regiones no ganaderas, no se registraron casos y tampoco se reportaron en niños.[1]

Otras publicaciones describen posibles fuentes de contagio distintas: la relación laboral con un zoológico, el consumo de leche sin pasteurizar, la residencia en una granja, la convivencia con gatos alimentados con carne cruda.[8]

Sin embargo, hay publicaciones en las que el contacto con animales de ganado o sus derivados no es tan claro, por lo que se sugiere que esta enfermedad puede darse en la población general.[9,10]

En 2018, se describieron dos casos pediátricos atendidos en el Hospital Juan P. Garrahan. Una niña de 9 años con una adenitis maxilar y una niña de 12 años con meningoencefalitis. En ambos casos, se rescató *M. bovis* por cultivo de muestras estudiadas. En una de las pacientes, se relató el antecedente de consumo de quesos de venta informal.[11]

Aunque la transmisión interhumana del *M. bovis* se considera comprobada, no tendría la magnitud de la que ocurre con el *M. tuberculosis*.[6] Sin embargo, algunos autores sugieren esta transmisión. Se menciona a una paciente sin contacto con animales ni otro factor de riesgo conocido con rescate de *M. bovis* multirresistente que presenta el mismo perfil genético del aislamiento de su padre. Este había tenido tuberculosis bovina años antes, en el contexto de una zoonosis laboral, lo que sugiere el contagio interhumano.[12] En otra publicación, se describe un brote intrahospitalario de tuberculosis por *M. Bovis*.[13]

La relevancia de diferenciar esta enfermedad de la tuberculosis humana radica en importantes consideraciones epidemiológicas: distintas fuentes de contagio y grupos de riesgo. Además, el *M. bovis* es resistente natural a la pirazinamida, y esta debe excluirse de cualquier esquema terapéutico.

En América Latina, se estima, aproximadamente, un 2 % de todos los casos de tuberculosis pulmonar, y un 8 % de los casos de formas extrapulmonares son causados por *M. Bovis*.[14]

Sin embargo, se plantea un posible subregistro de los casos debido a la semejanza clínica, bacteriológica, radiológica e histopatológica con la enfermedad producida por *M. tuberculosis*. Asimismo, la buena respuesta al tratamiento habitual contra tuberculosis puede contribuir a esta dificultad. En muy pocos laboratorios, se realizan pruebas de sensibilidad y cultivo de muestras en medios especiales para favorecer el desarrollo de *M. bovis*.

Nuestro paciente era un niño de 10 años, con una forma de tuberculosis bovina pulmonar indistinguible de la ocasionada por *M. tuberculosis*. No tenía ningún tipo de contacto con animales ni con enfermos de tuberculosis.

Ante el dato epidemiológico de la compra de quesos de venta informal, también presente en uno de los casos pediátricos descritos, se plantea el consumo de estos alimentos como posible fuente de infección, y es alarmante la eventual llegada de estos productos a la comunidad. Se considera de gran importancia la implementación

de medidas de control de este tipo de alimentos para el consumo de la población.

Asimismo, se cree que deberían tenerse en cuenta otras formas de transmisión respiratoria de la enfermedad: a partir de animales domésticos y, aunque poco descrita en la bibliografía, interhumanos.

La enfermedad en los humanos está directamente relacionada con la tuberculosis en el ganado, por lo cual se resalta la importancia de las principales medidas preventivas de control de animales por parte del Estado.[15]

Es prioritaria la detección de *M. bovis* entre los enfermos de tuberculosis, fundamentalmente, en áreas de alta prevalencia de tuberculosis humana. En los adultos, las indicaciones de cultivo y las pruebas de sensibilidad para tuberculosis son puntuales: cabe preguntarse, entonces, si existirán más casos erróneamente diagnosticados como tuberculosis humana.

Se destaca la importancia del primer nivel de atención por su articulación con la población en lo que respecta a la detección de posibles casos e implementación de medidas preventivas en las familias. ■

Agradecimientos

A la Dra. Graciela Spatz, por el incentivo y la generosidad en su tarea diaria. Al Dr. Martín Zumárraga, por compartir sus conocimientos en el tema. Al Dr. Fernando González, del Hospital Juan P. Garrahan.

REFERENCIAS

1. Torres P. Situación de la Tuberculosis Bovina en la República Argentina. [Consulta: 29-05-19]. Disponible en: http://www.senasa.gob.ar/sites/default/files/ARBOL_SENASA/ANIMAL/BOVINOS_BUBALINOS/PROD_PRIMARIA/SANIDAD/ENF_Y_ESTRAT/TUBERCULOSIS/situacion_tuberculosis_bovina_rep.argentina_2016.pdf.
2. Marfil MJ, Huertas PS, Garbaccio SG, Barandiaran S, et al. Detection of viable *Mycobacterium bovis* in lungs and livers sold in butchers shops in Buenos Aires, Argentina. *Foodborne Pathog Dis*. 2018. [Epub ahead of print].
3. Underwood S, Pinto MC, Rey Moreno JC, Carfagnini SC. Tuberculosis felina: casos diagnosticados y consideraciones sobre su posible fuente de infección. *Rev Argent Microbiol*. 1999; 31(Supl 1):17-8.
4. Zumárraga M, Martínez Vívot M, Marticorena D, Bernardelli A, et al. *Mycobacterium bovis* in Argentina: isolates from cats typified by spoligotyping. *Rev Argent Microbiol*. 2009; 41(4):215-7.
5. Barandiaran S, Martínez Vivot M, Falzoni E, Marfil MJ, et al. Mycobacterioses in dogs and cats from Buenos Aires, Argentina. *J Vet Diagn Invest*. 2017; 29(5):729:32.
6. Pérez-Lago L, Navarro Y, García-de-Viedma D. Current knowledge and pending challenges in zoonosis caused by *Mycobacterium bovis*: A review. *Res Vet Sci*. 2014; 97(Suppl):S94-100.
7. Martínez G, Capra S, Isturiz L, Ure E, et al. Tuberculosis zoonótica en felinos, reporte de un brote epidémico en la Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina. II Congreso Internacional de Zoonosis. IX Congreso Internacional de Zoonósis. "Alimentos y Zoonosis: Desafíos del Siglo XXI". Del 5 al 7 de junio de 2018, Buenos Aires, Argentina.
8. Rivas C, Greif G, Coitinho C, Araújo L, et al. Primeros casos de tuberculosis pulmonar por *Mycobacterium bovis*. Una zoonosis reemergente en Uruguay. *Rev Med Urug*. 2012; 28(3):209-14.
9. Colmegna I, Ricci BG, Zumarraga M, Cataldi AA, et al. *Mycobacterium bovis* and septic glenohumeral arthrits. *Clin Rheumatol*. 2004; 23(4):379-80.
10. Esteban J, Robles P, Jiménez MS, Fernández Guerrero ML. Pleuropulmonary infections caused by *Mycobacterium bovis*: a re-emerging disease. *Clin Microbiol Infect*. 2005; 11(10):840-3.
11. Highton E, Mussini MS, Izaguirre MJ, Taicz M, et al. Infección por *Mycobacterium Bovis* en pacientes inmunocompetentes: Reporte de dos casos pediátricos. Presentación de Poste. 7º Congreso Internacional de Infectología Pediátrica y Vacunas. 19 y 20 de abril de 2018. Buenos Aires, Argentina.
12. Etchechoury I, Echeverría Valencia G, Morcillo N, Sequeira MD, et al. Molecular Typing of *Mycobacterium bovis* Isolates in Argentina: First Description of a Person-to-Person Transmission Case. *Zoonoses Public Health*. 2010; 57(6):375-81.
13. Rivero A, Márquez M, Santos J, Pinedo A, et al. High rate of tuberculosis reinfection during a nosocomial outbreak of multidrug-resistant tuberculosis caused by *Mycobacterium bovis* strain B. *Clin Infect Dis*. 2001; 32(1):159-61.
14. Ritacco V, De Kantor IN. Zoonotic tuberculosis in Latin America. *J Clin Microbiol*. 1992; 30(12):3299-300.
15. Kantor IN, Paolicchi F, Bernardelli A, Torres PM, et al. Bovine Tuberculosis in Latin American Countries: Current Situation and Recommendations. Workshop sponsored by OIE. 3er Congreso Latinoamericano de Zoonosis. Del 18 al 20 de junio de 2008. Buenos Aires, Argentina.

Síndrome de Cushing iatrogénico secundario al mal uso de corticoides tópicos. Reporte de un caso pediátrico

Iatrogenic Cushing syndrome due to the misuse of topical corticosteroids. Pediatric case report

Dra. Solange Edelman[a], Dra. María M. Buján[a] y Dra. Andrea B. Cervini[a]

RESUMEN

Los corticoides se utilizan en el tratamiento de muchas enfermedades dermatológicas, debido a sus efectos antiinflamatorios, inmunosupresores y antiproliferativos.

Su uso indiscriminado puede ocasionar serios efectos adversos locales y sistémicos, fundamentalmente, en niños y frente a ciertos factores predisponentes.

Si bien los corticoides tópicos son seguros y efectivos, se debe prestar principal atención a factores como la edad del paciente, el estado de la barrera cutánea, la localización, la potencia y el vehículo del corticoide antes de su prescripción, para disminuir la posibilidad de efectos adversos.

Se presenta a una paciente de 5 meses de edad, la cual concurrió a la consulta por un hemangioma ulcerado en el glúteo izquierdo asociado a un síndrome de Cushing, debido a la aplicación local de un corticoide tópico durante más de 3 meses para tratar dicha lesión.

Palabras clave: *síndrome de Cushing, corticoides tópicos, efectos adversos.*

ABSTRACT

Corticosteroids are used in the treatment of many dermatological diseases due to their anti-inflammatory, immunosuppressive and antiproliferative effects.

Its indiscriminate use can cause serious local and systemic adverse effects, mainly in children and in the presence of certain predisposing factors.

While topical corticosteroids are safe and effective, it is important to pay attention to factors such as patient´s age, skin barrier, clinical characteristic and localization of the lesion, potency and vehicle of the corticosteroid before its prescription to reduce the possibility of adverse effects.

We present the case of a 5-month-old patient who presented an ulcerated hemangioma in the left buttock. Due to the local application of a topical corticosteroid on the hemangioma for more than 3 months, she developed Cushing's syndrome.

Key words: *Cushing syndrome, topical corticosteroids, adverse effects.*

a. Servicio de Dermatología, Hospital Nacional de Pediatría "Prof. Dr. Juan P. Garrahan", Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Correspondencia:
Dra. Solange Edelman: solangeedelman@hotmail.com

Financiamiento: Ninguno.

Conflicto de intereses: Ninguno que declarar.

Recibido: 9-1-2019
Aceptado: 9-4-2019

http://dx.doi.org/10.5546/aap.2019.e536

Cómo citar: Edelman S, Buján MM, Cervini AB.Síndrome de Cushing iatrogénico secundario al mal uso de corticoides tópicos. Reporte de un caso pediátrico. *Arch Argent Pediatr* 2019;117(5):e536-e539.

INTRODUCCIÓN

Desde 1952, cuando Sulzberger y Witten comenzaron a utilizar los corticoides para el tratamiento de enfermedades inflamatorias cutáneas, se han ido diversificando en diferentes potencias, formas y presentaciones, y han sido uno de los fármacos utilizados más frecuentemente en la práctica dermatológica diaria. Debido a sus efectos antiinflamatorio, inmunosupresor, antiproliferativo y vasoconstrictor, se han convertido en el tratamiento de primera línea de muchas patologías.[1,2]

Sin embargo, su uso indiscriminado puede ocasionar serios efectos adversos locales y sistémicos, fundamentalmente, en la edad pediátrica. Se presenta el caso de una niña con síndrome de Cushing secundario al uso prolongado de corticoides en el área del pañal.[1,2]

CASO CLÍNICO

Paciente de sexo femenino de 5 meses de edad, nacida a término y con peso adecuado, que consultó a nuestro Hospital por la falta de respuesta al tratamiento instaurado por el médico de cabecera por un hemangioma ulcerado.

Como antecedente de su enfermedad actual, la niña presentaba, desde la primera semana de vida, un hemangioma infantil en el glúteo izquierdo, el cual se ulceró a los 3 meses de vida. Recibió tratamiento con ungüento de ácido fusídico al 2 % y valerato de betametasona al 0,1 % durante 3 meses y medio (3 pomos de 50 g por semana), indicado por su médico de cabecera.

Al momento del examen físico, la paciente presentaba una úlcera de fondo granulante y bordes eritematosos de 3 x 3 cm que dejaba visualizar el tejido muscular en el glúteo izquierdo (*Figura 1*), acompañada de facies

cushingoide (*Figura 2*), giba dorsal e hipertricosis en el frente y el dorso, por lo que se decidió su internación (*Figura 3*).

Se solicitaron exámenes de laboratorio y se constataron valores de glucemia normal, cortisol menor de 1 mg/dl y hormona corticotropina (*adrenocorticotropic hormone*; *ACTH*, por sus siglas en inglés) de 7 pg/ml, valores compatibles con insuficiencia suprarrenal secundaria, por lo que se inició el tratamiento con dosis fisiológicas de hidrocortisona de 15 mg/m^2. Asimismo, se indicó el tratamiento con clindamicina (30 mg/kg/día), propranolol (1,5 mg/kg/día), paracetamol (10 mg/kg/cada 8 h) y curaciones con colagenasa y cloranfenicol para el hemangioma ulcerado.

La paciente fue dada de alta a los 7 días de internación, con buena evolución de la lesión glútea. La madre suspendió por su cuenta, a los 15 días del alta hospitalaria, el tratamiento indicado para el hemangioma y continuó únicamente con la hidrocortisona indicada por el Servicio de Endocrinología. Concurrió a control 4 meses después del alta, cuando se evidenció una cicatrización completa de la lesión. Permanecía aún con hidrocortisona sustitutiva (*Figura 4*).

Figura 1. *Hemangioma ulcerado en la región glútea*



Figura 2. *Facies cushingoide*



DISCUSIÓN

Los corticoides son fármacos con una potente actividad antiinflamatoria e inmunosupresora, utilizados desde hace muchos años para el tratamiento de diversas enfermedades cutáneas, tanto por vía tópica como sistémica.[3] Su uso indiscriminado puede ocasionar serios efectos adversos locales y sistémicos, por lo que se debe restringir, fundamentalmente, en la edad pediátrica.

Figura 3. *Giba dorsal e hipertricosis*



Si bien la administración tópica reduce la posibilidad de aparición de los efectos adversos sistémicos, no está exenta de ellos. En 1955, Malkinson y Ferguson, demostraron su absorción percutánea y, en 1962, Scoggins confirmó el descenso de cortisol en la orina debido a la administración por vía tópica de los corticoides.[3,4] Estudios más recientes describen que, con tan solo la utilización de 50 gramos semanales de corticoides de alta potencia, el eje hipotálamo-hipofisoadrenal se altera.[3] Esto se debe a que el tratamiento con esteroides suprime la producción de hormona liberadora de corticotrofina y de *ACTH*, disminuye la síntesis adrenal de cortisol y origina la atrofia de las glándulas suprarrenales.

Dentro de los efectos adversos locales descritos por el mal uso y/o el uso prolongado de corticoides tópicos, se describen hipertricosis, dermatitis de contacto, telangiectasias, hipopigmentación, atrofia cutánea, dermatitis perioral, alteración de la cicatrización, púrpura, acné, estrías e infecciones locales oportunistas.[1,3]

Entre los efectos adversos sistémicos descritos, además de la insuficiencia adrenal, se puede encontrar la presencia de cataratas, hipertensión arterial, hiperglucemia, glaucoma y osteonecrosis de la cabeza del fémur, entre otros.[1,2,5,6]

Aparte del efecto adverso intrínseco que presentan los corticoides tópicos, existen diversos factores externos que pueden modificar su absorción y que se deben tener en cuenta al momento de su utilización. Entre ellos, se puede mencionar la potencia del corticoide, el tipo de preparación, las cantidades utilizadas, la frecuencia de aplicación, la superficie por tratar, las zonas de oclusión, las características de la barrera cutánea y la edad del paciente.[1,3,4,6,7]

Figura 4. *Cicatriz deprimida en el sitio previo de hemangioma*



Los corticoides se dividen, según su capacidad vasoconstrictora, en diversas potencias. En la actualidad, existen 4 grupos: a) muy alta potencia (ej.: dipropionato de betametasona en crema o ungüento al 0,05 %, propionato de clobetasol en crema o ungüento al 0,05 %, etc.); b) alta potencia (propionato de fluticasona en ungüento al 0,005 %, valerato de betametasona en ungüento al 0,1 %, etc.); c) mediana potencia (furoato de mometasona en crema al 0,1 %, acetonido de fluocinolona en crema o ungüento al 0,025 %, etc.); y d) baja potencia (hidrocortisona al 1 % en crema).[2,8]

El tipo de preparación también influye en la absorción de la droga. Su potencia puede variar según el vehículo utilizado; por ejemplo, una misma fórmula puede estar en un grupo potente si se presenta en ungüento y en uno más bajo si es en crema, debido a que los ungüentos aumentan la absorción percutánea al incrementar la hidratación y la temperatura de la piel.[2]

La frecuencia y la cantidad de la aplicación también deben limitarse. Esta última se puede determinar utilizando el método de la unidad de la punta del dedo (*fingertip unit*), la cual se define como la cantidad de esteroide que cabe en la yema del dedo del paciente (equivalente a 0,5 gramos del producto). Dependiendo de la zona del cuerpo por tratar, serán las unidades que se deben utilizar. En reglas generales, no se recomienda el uso de más de 50 g a la semana de clobetasol o de 100 g a la semana de uno de potencia moderada o baja. En cuanto a la duración del tratamiento, no se recomienda el uso de un esteroide superpotente durante más de tres semanas continuas.[2,6]

Las zonas del cuerpo más finas, como los párpados, los pliegues, el escroto, absorben más que otras áreas con el estrato córneo más grueso, como la frente, el cuero cabelludo, la cara, el antebrazo, las palmas y las plantas. Según Feldmann y Maibach, en los codos, la absorción es de uno; el cuero cabelludo absorbe, aproximadamente, cuatro veces más, y el escroto, 35 veces más en comparación con el codo. La absorción entre los párpados y las plantas de los pies varía hasta 300 veces. Esta variabilidad se debe a la diferencia del grosor del estrato córneo y su composición lipídica.[2,3]

Además, cabe destacar que la barrera cutánea dañada presenta mayor absorción percutánea de la droga y se ve facilitada por la hidratación del estrato córneo y el efecto oclusivo de la zona.[2,3]

Finalmente, se debe remarcar que los niños, debido a la inmadurez de la barrera cutánea, son una población más predispuesta a los efectos adversos de los tratamientos tópicos.[3,6]

En nuestra paciente, se presentaron, en forma concomitante, varios factores que facilitaron la absorción sistémica de la droga, lo que ocasionó el síndrome de Cushing: la edad, la utilización de un corticoide de alta potencia, la alta frecuencia de aplicación, la duración prolongada del tratamiento, el área oclusiva (por el pañal) y una barrera cutánea dañada previamente.

La supresión del eje es reversible; se recupera *ad integrum* al bajar la dosis o discontinuar el tratamiento. Sin embargo, es importante recordar que el cese abrupto de la administración de la medicación tópica puede precipitar la insuficiencia adrenocortical, por lo que debe suspenderse gradualmente o sustituir con dosis de hidrocortisona fisiológicas y pautas antiestrés.[6]

Se presenta el caso de una paciente que, por el uso indiscriminado de corticoides locales asociado a diversos factores predisponentes, originó un síndrome de Cushing iatrogénico. Se recalca la importancia de limitar el uso de los corticoides tópicos y de educar a los padres y a los médicos acerca de su administración. ■

REFERENCIAS

1. Böckle BC, Jara D, Nindl W, Aberer W, et al. Adrenal insufficiency as a result of long-term misuse of topical corticosteroids. *Dermatology*. 2014; 228(4):289-93.
2. Cheirif WO, Sáez OMM, Lammoglia OL. Topical corticoids: current data, its indications and adverse effects in dermatology. *Dermat Cosmet Med Quir*. 2015; 13(4):305-12.
3. Márquez Pardo R, Pérez Pelayo M, Aragoneses Calvo A, Gallego Rodríguez S, et al. Topical corticosteroids and secondary adrenal insufficiency: a relationship in the shade. *Endocrinol Nutr*. 2013; 60(9):e19-20.
4. Abraham G. Exogenous Cushing's syndrome induced by surreptitious topical glucocorticosteroid overdose in infants with diaper dermatitis. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2007; 20(11):1169-71.
5. Siklar Z, Bostanci I, Atli O, Dallar Y. An infantile Cushing syndrome due to misuse of topical steroid. *Pediatr Dermatol*. 2004; 21(5):561-3.
6. Semiz S, Balci YI, Ergin S, Candemir M, et al. Two cases of Cushing's syndrome due to overuse of topical steroid in the diaper area. *Pediatr Dermatol*. 2008; 25(5):544-7.
7. Diéguez Felechosa M, Valdés Gallego N, García-Alcalde Fernández ML, Casal Álvarez F. Hypoglycemia as a manifestation of iatrogenic adrenal insufficiency due to topical steroids. *Endocrinol Nutr*. 2013; 60(9):e21-2.
8. Serrano Grau P. Corticoides tópicos. Actualización. *Med Cutan Iber Lat Am*. 2006; 34(1):33-8.

Pantallas: discordancias entre las recomendaciones y el uso real

Screens: discrepancy between recommendations and actual use

Dr. Ariel Melamud[a] y Dra. Ingrid Waisman[b]

RESUMEN

La utilización de dispositivos electrónicos con pantallas y su introducción cada vez más temprana en la vida de los niños presentan un desafío que debe ser reconocido por el pediatra para contribuir a evitar su exceso.

Se ha detectado una manifiesta discordancia entre las recomendaciones ideales y el uso real de las pantallas en los niños pequeños.

Un correcto asesoramiento dentro de un contexto familiar, junto con una evidencia más sólida sobre los impactos a largo plazo del uso de la tecnología digital, permitirán a los pediatras apoyar adecuadamente a las familias.

Palabras clave: *terminales de computador, Internet, medios de comunicación sociales, desarrollo infantil.*

ABSTRACT

The use of electronic devices with screens and the early introduction in small-age children present a challenge that must be recognized by the pediatrician, who must contribute to avoid the excess in their use.

We have detected a manifest discrepancy between the ideal recommendations and the actual use of screens in young children.

Correct counseling within a family context, with stronger evidence on the long-term impacts of the use of digital technology, will allow pediatricians to adequately provide support to families.

Key words: *computer terminals, Internet, social media, child development.*

http://dx.doi.org/10.5546/aap.2019.349

Cómo citar: Melamud A, Waisman I. Pantallas: discordancias entre las recomendaciones y el uso real. *Arch Argent Pediatr* 2019;117(5):349-351.

a. Médico pediatra, Ciudad Autónoma de Buenos Aires.
b. Neoclínica, Río Cuarto, provincia de Córdoba.

Correspondencia:
Dr. Ariel Melamud:
melamud@gmail.com

Financiamiento:
Ninguno.

Conflicto de intereses:
Ninguno que declarar.

Recibido: 30-10-2018
Aceptado: 15-4-2019

INTRODUCCIÓN

Hoy no se entra a Internet; hoy se vive en Internet. Cuando, en noviembre de 1989, Tim Berners-Lee estableció la primera comunicación entre un cliente y un servidor, estaba sentando las bases de la actual revolución digital.

En la actualidad, los televisores ocupan una parte importante en la vida y en el entretenimiento de las personas. El televisor es el principal dispositivo que se elige en todas las generaciones, pero su liderazgo es superior entre los consumidores mayores de 65 años. El uso de otras pantallas, incluidas, entre ellas, el teléfono móvil, es más alto entre los consumidores más jóvenes. Cuatro de cada diez encuestados de la "generación milenial o generación Y" (nacidos entre 1981 y 1999) afirman ver programas de video en pantallas alternativas a la televisión, en comparación con el 31 % de los encuestados de la generación X (nacidos entre 1965 y 1981) y el 15 % de la generación +65.[1]

El mundo de pantalla única está siendo desplazado por toda una batería de aparatos móviles que tienen como características la portabilidad y las pantallas táctiles. Los niños participan, habitualmente, en dos o más formas de visualización de pantallas al mismo tiempo y comienzan cada vez a una edad más temprana. Uno de cada tres bebés estadounidenses tiene un televisor en su habitación, y casi la mitad de ellos mira televisión o DVD durante dos horas al día.[2]

En todo el mundo industrializado, los niños pasan más tiempo viendo televisión que en la escuela. Si se incluyen los juegos de computadora e Internet, a la edad de siete años, un niño nacido hoy habrá pasado un año completo de 24 horas al día viendo pantallas. A la edad de 18 años, el niño europeo promedio habrá pasado 3 años de 24 horas al día viendo estos medios; a este ritmo, a la edad de 80 años, habrán pasado 17 años pegados a las pantallas.[3]

Según el Instituto Nacional de Estadística y Censos (INDEC), el 81,2 % de los niños argentinos mayores de 4 años utiliza teléfonos

celulares.[4] Estimaciones privadas revelan que existen más de 30 millones de móviles en el país (el 66 % de penetración) y de 34 millones de personas conectadas a Internet (el 78 %). Estos datos son similares al resto del continente, donde la penetración de Internet varía del 68 % en el Cono Sur al 89 % en Norteamérica, pasando por el 61 % en América Central. La penetración de los dispositivos móviles supera, en muchos países, a la población propia del país: el 96 % en América Central, el 103 % en Norteamérica y el 115 % en el Cono Sur.[5]

Los niños actuales son nativos digitales y vivirán en una sociedad en la que el estudio, el trabajo, las relaciones interpersonales, la información y el conocimiento seguirán estando mediados a través del universo digital.

En edades tempranas, cuando las habilidades motoras de los niños son inmaduras y no les permiten encender un televisor o elegir programas, las pantallas táctiles posibilitan explorar y ponerse en contacto con diversos contenidos aún antes de saber hablar. Los más pequeños las usan para ver videos, juegos interactivos y otros entretenimientos. En edad escolar, sobre todo, para juegos, y, al llegar a la adolescencia, evolucionan del uso principalmente lúdico al comunicativo, facilitado por la eclosión de las redes sociales, lo que indica que integran la tecnología en sus hábitos de vida y la utilizan de una forma positiva.[6]

Se ha mencionado que el uso de la tecnología, de los videojuegos y de las redes sociales mejora las capacidades visuales y aumenta la capacidad de atención y los tiempos de reacción a estímulos en los niños. Las ventajas de su utilización suelen ser bien reconocidas: facilidad de obtener recursos educativos y de información, pertenecer a grupos para actividades específicas que son de su interés, o bien generar contenidos, explorar y expresarse en distintos campos, entre otras.

Además, el acceso a innumerables fuentes de entretenimiento e información lleva a que, para bien o para mal, los niños tengan acceso a todo tipo de pantallas a edades cada vez más tempranas y aún no están claras las ventajas y las desventajas de este contacto anticipado. Numerosos estudios muestran, con notable consistencia, que este uso intensivo tiene un impacto negativo en el desarrollo cognitivo de los niños y de los adolescentes. Las áreas afectadas incluyen, en particular, resultados académicos, lenguaje, atención, sueño y agresividad.[7]

Los riesgos potenciales del uso de pantallas en los menores van desde recibir publicidad comercial hasta la exposición a contenidos de violencia o pornográficos. Al participar en las redes, pueden brindar información inadecuada, ser sometidos a *bullying* o acoso, o a agresiones sexuales y, a su vez, pueden ser actores de estas mismas acciones.

La adicción al uso de aparatos electrónicos no es un tema menor, especialmente, entre los adolescentes; se calcula que un 15 % presenta una relación inadecuada, excesiva o dependiente con sus móviles. Algunos adolescentes son autocríticos, y, según una encuesta del *Pew Research Center*, alrededor de la mitad de los que tienen entre 13 y 17 años están preocupados por pasar demasiado tiempo en sus teléfonos celulares. Alrededor del 52 % de los adolescentes estadounidenses informaron haber tomado medidas para reducir el uso de su teléfono móvil o han intentado limitar el uso de las redes sociales o de los videojuegos.[8] La Asociación Americana de Psiquiatría, recientemente, incluyó el trastorno del juego en Internet (*Internet gaming disorder*; *IGD*, por sus siglas en inglés) en el *Diagnostic and Statistical Manual, Fifth Edition* (*DSM-5*) y calculó tasas de prevalencia que oscilaban entre el 1 % y el 9 %, según la edad, el país y otras características de la muestra.[9]

Recomendaciones

Se ha detectado una manifiesta discordancia entre las recomendaciones para el uso de pantallas en los niños pequeños por parte de organismos que se ocupan de la salud física y mental de los niños, y su real uso.[10]

La Subcomisión de Tecnologías de Información y Comunicación (TIC) de la Sociedad Argentina de Pediatría desaconseja el uso antes de los 18 meses, lo recomienda con estrecha supervisión de los 18 a los 24 meses y luego supervisar y acompañar a los niños para evitar la exposición a contenidos inapropiados y en horarios que afectan el sueño y la comunicación familiar.[11] Lo mismo sugieren la Academia Americana de Pediatría y la Sociedad Canadiense de Pediatría, que han modificado recomendaciones anteriores que fijaban pautas más rígidas para minimizar el tiempo de exposición a las pantallas en los niños pequeños: no al uso en menores de 2 años, no más de 1 hora por día de 2 a 5 años, mantener los horarios de comidas y antes de dormir libres de pantallas, asegurar que el sedentarismo no sea parte de la rutina de los niños. Además, recomiendan a los padres una presencia activa

y acompañar a los niños para priorizar los contenidos educativos y adecuados a la edad.[12] Sugieren que los pediatras deben incorporar este tema en la consulta y pensar un "plan familiar de uso de tecnología", siguiendo las recomendaciones para cada etapa similares a lo que dice la Sociedad Argentina de Pediatría.

La Academia Francesa de Psiquiatría aconseja "nada de pantallas antes de los 3 años, no considerar videojuegos antes de los 6, no permitir el acceso a Internet antes de los 9 y no dar acceso a las reses sociales antes de los 12 años". Esta regla se conoce como la regla 3-6-9-12.[13]

En el *Anexo* (véase en formato electrónico), se presenta un listado de sitios *online* donde se podrán encontrar elementos para padres y pediatras para profundizar en el tema.

Comentario. ¿Se cumplen las recomendaciones?

Los nativos digitales definidos por Marc Prensky en 2001[14] están habituados a la velocidad y a las tareas múltiples y simultáneas. Funcionan mejor cuando están conectados en redes, miran primero las imágenes o los gráficos y después leen textos, quieren lo instantáneo y no tienen paciencia para aprendizajes paso a paso. Según un estudio publicado recientemente, solo uno de cada 20 niños de entre 8 y 11 años cumplía con las recomendaciones acerca del uso de pantallas, actividad física y horas de sueño. En ese mismo estudio, se concluyó que limitar el uso de las pantallas para recreación a menos de 2 h diarias, dormir lo suficiente y realizar actividad física se asociaban a mejores resultados cognitivos.[15]

Actualmente, los médicos, los educadores y otros profesionales interesados en la salud infantil, el bienestar y el desarrollo educativo se enfrentan a un dilema. Por un lado, la promoción de la tecnología digital en los niños cuenta con evidencia de que su utilización los prepara para el futuro. Por otro, las organizaciones pediátricas abogan por el uso mínimo de dispositivos móviles por parte de los niños pequeños como resultado de las preocupaciones sobre los efectos en la salud física, cognitiva, emocional y social, del bienestar y el desarrollo.

Existe una clara necesidad de contar con mejores evidencias para apoyar a los médicos y a los educadores en el rol y el uso de pantallas desde la primera infancia. La investigación debería incluir los efectos a largo plazo en la salud y en el desarrollo de los niños. En lugar de confiar en el constructo excesivamente simplista del "tiempo de pantalla", tales estudios requerirán una evaluación detallada del uso de dispositivos fijos y móviles en la familia: tiempo de utilización y actitud parental frente a la tecnología y a las pantallas. Como en todas las adquisiciones de hábitos deseables para los chicos, los padres deben ser modelo y espejo en el cual los niños puedan reflejarse.

Un asesoramiento coherente dentro de un contexto familiar, junto con una evidencia más sólida sobre los impactos a largo plazo del uso de la tecnología digital, permitirán a los pediatras apoyar adecuadamente a las familias. ■

REFERENCIAS

1. Nielsen Global Digital Landscape Survey. La guerra de las pantallas: la batalla por la audiencia en un mundo totalmente televisivo. 2015 – [Acceso: 10 de abril de 2019]. Disponible en: https://www.nielsen.com/content/dam/nielsenglobal/eu/docs/pdf/Global_Digital_Landscape_report_Final(Digital)_Spain.pdf.
2. Jago R, Sebire SJ, Gorely T, Biddle SJ. "I'm on it 24/7 at the moment": a qualitative examination of multi-screen viewing behaviours among UK 10–11 year olds. *Int J Behav Nutr Phys Act*. 2011; 8:85.
3. Sigman A. Time for a view on screen time. *Arch Dis Child*. 2012;97(11):935-42.
4. Acceso y uso de tecnologías de la información y la comunicación. EPH Cuarto trimestre de 2017. Instituto Nacional de Estadística y Censos. *Informes Técnicos*. 2018;2(92). [Acceso: 10 de abril de 2019]. Disponible en: https://www.indec.gov.ar/uploads/informesdeprensa/mautic_05_18.pdf.
5. Digital in 2018. Essential insights into internet, social media, mobile, and ecommerce use across the region. 2018. [Acceso: 10 de abril de 2019]. Disponible en: https://wearesocial.com/blog/2018/01/global-digital-report-2018.
6. Terras MM, Ramsay J. Family Digital Literacy Practices and Children's Mobile Phone Use. *Front Psychol*. 2016; 7:1957.
7. Harlé B, Desmurget M. Effets de l'exposition chronique aux écrans sur le développement cognitif de l'enfant. *Arch Pediatr*. 2012; 19(7):772-6.
8. Jiang J. How Teens and Parents Navigate Screen Time and Device Distractions. Pew Research Center, August 2018. [Acceso: 10 de abril de 2019]. Disponible en: http://www.pewinternet.org/2018/08/22/how-teens-and-parents-navigate-screen-time-and-device-distractions/.
9. Kuss DJ, Griffiths MD, Pontes HM. DSM-5 diagnosis of Internet Gaming Disorder: Some ways forward in overcoming issues and concerns in the gaming studies field. *J Behav Addict*. 2017; 6(2):133-41.
10. Straker L, Zabatiero J, Danby S, Thorpe K, et al. Conflicting Guidelines on Young Children's Screen Time and Use of Digital Technology Create Policy and Practice Dilemmas. *J Pediatr*. 2018; 202:300-3.
11. Subcomisión de Tecnologías de Información y Comunicación. Bebés, niños, adolescentes y pantallas: ¿qué hay de nuevo? *Arch Argent Pediatr*. 2017; 115(4):404-8.
12. Canadian Paediatric Society, Digital Health Task Force. Screen time and young children: Promoting health and development in a digital world. *Paediatr Child Health*. 2017; 22(8):461-77.
13. Tisseron S. La regla 3-6-9-12. French Association on Ambulatory Pediatrics. 2008. [Acceso: 10 de abril de 2019]. Disponible en: https://www.3-6-9-12.org/campagne-internationale/.
14. Prensky M. Digital Natives, Digital Immigrants. *On the Horizon*. 2001; 9(5):1-6.
15. Walsh JJ, Barnes JD, Cameron JD, Goldfield GS, et al. Associations between 24 hour movement behaviours and global cognition in US children: a cross-sectional observational study. *Lancet Child Adolesc Health*. 2018; 2(11):783-91.

ANEXO

LISTADO DE SITIOS *ON LINE* DONDE SE PODRÁN ENCONTRAR ELEMENTOS PARA PADRES Y PEDIATRAS PARA PROFUNDIZAR EN EL TEMA

- Fundación 3-6-9-12: Disponible en https://www.3-6-9-12.org/. Acceso: 10/4/2019.
- Academia Americana de Pediatría: Disponible en https://pediatrics.aappublications.org/content/138/5/e20162592. Acceso: 10/4/2019.
- Sociedad Argentina de Pediatría: Disponible en https://www.sap.org.ar/docs/publicaciones/Navega-Protegido-en-Internet.pdf. Acceso: 10/4/2019.
- Asociación Civil Chicos.Net: Disponible en http://www.chicos.net. Acceso: 10/4/2019.
- Pantallas Amigas: Disponible en https://www.pantallasamigas.net. Acceso: 10/4/2019.
- Red Papaz: Disponible en https://www.redpapaz.org/. Acceso: 10/4/2019.
- UNICEF, Niños en un mundo digital: Disponible en https://www.unicef.org/paraguay/spanish/UN0150440.pdf. Acceso: 10/4/2019.

ACAD PEDIATR. 2019 JAN 10. PII: S1876-2859(18)30517-5.

Uso de telemedicina comercial en pediatría

Use of commercial direct-to-consumer telemedicine by children

Ray KN, Shi Z, Poon SJ, Uscher-Pines L, Mehrotra A.

Resumen

Objetivo: En telemedicina comercial, los médicos, fuera de su consultorio, tratan problemas comunes, agudos, en comunicación audiovisual en tiempo real, mediante teléfonos y computadoras personales. Hay pocos estudios sobre el uso de telemedicina en pediatría. Se describen las tendencias en su uso y las características de esas visitas.

Métodos: Con los pedidos realizados en el periodo 2011-2016 en un importante plan nacional de salud, se identificaron las consultas pediátricas por telemedicina y a los profesionales de atención primaria. Se examinaron las tendencias de las visitas por telemedicina y se compararon los diagnósticos por telemedicina y por visitas de atención primaria, y las características de los pacientes.

Resultados: Durante 2011-2016, aumentaron las visitas por telemedicina de 38 a 24 409 visitas anuales. En 2015 y 2016 los diagnósticos más comunes fueron (n: 4 072) infecciones rinosinusales (24 %), de garganta (16 %) y oídos (9 %) que también fueron los diagnósticos más frecuentes en las visitas de atención primaria (n: 6 917 976). La probabilidad de uso de telemedicina fue mayor para los niños de comunidades no metropolitanas (*odds ratio* [OR] 1,45; intervalo de confianza del 95 % [IC 95 %] 1,40-1,51) y para los niños sin controles de niño sano (OR 1,08; IC 95 % 1,06-1,11). En comparación con los niños que acudieron a la atención primaria, los niños con consulta por telemedicina tuvieron más probabilidades de necesitar atención por problemas agudos (17 % vs. 10 %; p < 0,001) y consulta en el departamento de urgencias (21 % vs. 19 %; p< 0,001) durante el periodo del estudio.

Conclusiones: el uso de telemedicina en pediatría crece rápidamente, en especial para las infecciones respiratorias agudas. En comparación con los niños que no consultan por telemedicina para la atención de cuadros agudos, los que utilizan telemedicina tienen más probabilidades de usar otras vías de atención de urgencia por fuera del consultorio médico.

Comentario

El uso de telemedicina en pediatría está en aumento principalmente para infecciones respiratorias agudas. Se observó que aquellas familias que acceden a esta, también utilizan otros métodos de consulta como la asistencia a hospitales o guardias médicas pediátricas.

El acceso a la telemedicina se hace a través de videochats en tiempo real por medio de teléfonos celulares o computadoras personales, como así también por llamadas de audio exclusivas. Su uso se da más en áreas no metropolitanas.

Este artículo analiza el período 2011-2016, en una población menor a 17 años, donde se observa un aumento de las consultas relacionadas con infecciones de nariz/senos paranasales (24 %), garganta (16 %) y oído (9 %).

La Academia Americana de Pediatría está analizando el uso de esta nueva forma de consulta, y hace hincapié en la calidad de la atención y la capacidad de diagnóstico a través de este método. Se desaconseja su uso en menores de 2 años de edad.

Esta forma de acceso a la salud está en aumento, por lo que se deben plantear lineamientos claros en su uso, para evitar errores diagnósticos y no alterar la relación médico-paciente. Varios autores han estudiado la relación de indicación de antibióticos en consultas realizadas por telemedicina y han llegado a la conclusión que se indican más antibióticos y se dan pautas menos claras de seguimiento con respecto a las consultas presenciales.[1-3]

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

Referencias

1. Ray KN, Shi Z, Gidengil CA, Poon SJ, et al. Antibiotic prescribing during Pediatric Direct-to-Consumer Telemedicine visits. *Pediatrics*. 2019:e20182491 [En prensa].
2. Jenco M. Study: Children prescribed unnecessary antibiotics by commercial telemedicine providers. *AAP News*. 2019. [Acceso: 26 de abril de 2019]. Disponible en: https://www.aappublications.org/news/aapnewsmag/2019/04/08/telemedicineantibiotics040819.full.pdf
3. First L. Telemedicine for Acute Respiratory Infections: Antibiotic Stewardship may not be its strongest suit. *AAP News*. 2019. [Acceso: 26 de abril de 2019]. Disponible en: https://www.aappublications.org/news/aapnewsmag/2019/04/08/telemedicine-for-acute-respiratory-infections-antibiotic-stewardship-may-not-be-its-strongest-suit-pediatrics-4-8-19.full.pdf

PEDIATR PULMONOL. 2019 APR;54(4):372-377.

Salbutamol e ipratropio administrados por inhalador son superiores al nebulizado en niños con exacerbación aguda grave del asma: ensayo clínico aleatorizado

Salbutamol and ipratropium by inhaler is superior to nebulizer in children with severe acute asthma exacerbation: Randomized clinical trial

Iramain R, Castro-Rodriguez JA, Jara A, Cardozo L, Bogado N, Morinigo R, De Jesús R.

Resumen

Introducción: En la exacerbación del asma moderada-grave, el salbutamol administrado por inhalador (MDI) es superior al salbutamol administrado por un nebulizador (NEB); sin embargo, según nuestro conocimiento, no se realizaron estudios en niños con exacerbaciones exclusivamente graves.

Objetivo: Comparar la eficacia del salbutamol y el bromuro de ipratropio por MDI versus por NEB en las exacerbaciones graves del asma.

Métodos: Realizamos un ensayo clínico incluyendo 103 niños (de 2 a 14 años de edad) con exacerbaciones graves del asma (definidas por score pulmonar ≥ 7) asistidas en la sala de emergencias en Asunción, Paraguay. Un grupo recibió salbutamol e ipratropio (dos inhalaciones cada 10 minutos durante 2 horas y luego cada 30 minutos durante 2 horas más) mediante MDI con aerocámara con válvula y máscara, junto con oxígeno por cánula por separado (MDI-SIB); y el otro recibió nebulización con oxígeno (NEB-SIB) de salbutamol e ipratropio (1 cada 20 min durante 2 h y luego cada 30 min durante 2 h más). El resultado primario fue la tasa de hospitalización (score pulmonar ≥ 7) después de 4 h, y el resultado secundario fue la saturación de oxígeno.

Resultados: Cincuenta y dos niños recibieron MDI-SIB y 51 NEB-SIB. Después de la 4ª hora, los niños con MDI-SIB tuvieron una tasa de ingreso hospitalario significativamente más baja (p = 0,003) que con NEB-SIB (5,8 % vs. 27,5 %, RR: 0,21 [0,06-0,69], respectivamente). De manera similar, se observó una puntuación clínica significativamente mejorada después de 60 minutos y un aumento en la saturación de oxígeno después de 90 minutos de tratamiento en el grupo MDI-SIB vs. NEB-SIB (4,46 ± 0,7 vs. 5,76 ± 0,65, p <0,00001; y 90,5 ± 1,7 vs 88,43 1 ± 1, p <0,00001, respectivamente).

Conclusión: Incluso en las exacerbaciones graves de asma, la administración de salbutamol e ipratropio por MDI con cámara con válvula y máscara junto con oxígeno por cánula por separado fue más efectiva que con un nebulizador.

Comentario

La crisis asmática (actualmente llamada ataque de asma) es un motivo frecuente de consulta en la sala de emergencias. Se caracteriza por un aumento progresivo de los síntomas de dificultad respiratoria, tos y sibilancias que requieren una conducta terapéutica activa. Puede ser variable en su gravedad, pero en algunos casos puede comprometer severamente al paciente. Está universalmente aceptado que en todos los casos, el tratamiento inicial requiere la administración de oxígeno y broncodilatadores beta adrenérgicos mientras se realiza una evaluación inicial del compromiso del paciente.

La mayoría de las guías y consensos internacionales aceptan en la actualidad el tratamiento en la sala de emergencia con altas dosis de drogas β2 inhaladas, que en general coinciden en dosis entre 2 y hasta 10 actuaciones que se pueden repetir cada 10 a 20 minutos durante una o dos horas dependiendo del grado de compromiso, y en casos de mayor severidad acompañadas de drogas anticolinérgicas de acción corta como el bromuro de ipatropio combinadas en un mismo dispositivo o por separado.[1,2]

En cuanto a la vía de administración, la vía inhalatoria es la de elección para administración de las drogas anteriormente mencionadas, sea con inhalador de dosis medida (IDM) con espaciador valvulado o por medio de nebulizaciones. Existe consenso que el IDM con espaciador es más seguro y eficaz en crisis leves o moderadas mientras la mayoría de las guías recomiendan las nebulizaciones en las exacerbaciones graves para asegurar la administración de oxígeno.

Iramain, Castro Rodriguez y col.[3] *comparan en un ensayo clínico el tratamiento con IDM con aerocámara y oxígeno por cánula nasal vs. nebulización con oxígeno en niños de 2 a 14 años de edad con exacerbaciones valoradas por puntaje pulmonar mayor de 7 y SaO_2 aproximada de 85 %.*

El estudio impresiona metodológicamente correcto, presenta una muestra suficiente y los métodos descriptos de aleatorización y enmascaramiento son aceptables. Encuentran una diferencia significativa en la necesidad de internación entre ambos grupos como principal medida de resultado. Como ellos bien explican, la misma podría deberse a un mejor depósito de las partículas y menor desperdicio cuando se utiliza IDM vs. nebulización.

Considero que este estudio ofrece evidencias de otra forma para administrar la medicación en las exacerbaciones asmáticas graves, pero que no debe interferir con el concepto que "el mejor método es el que tengamos confianza, experiencia y disponibilidad para el tratamiento del paciente".

Dr. Santiago M. Vidaurreta
Departamento de Pediatría
Hospital Universitario CEMIC

Referencias

1. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2018. [Acceso: 2 de mayo de 2019]. Disponible en: https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2018/04/wms-GINA-2018-report-tracked_v1.3.pdf
2. British Thoracic Society; Scottish Intercollegiate Guidelines Network. British guideline on the management of asthma. *Thorax.* 2014; 69 (Suppl 1):1-192.
3. Iramain R, Castro-Rodríguez JA, Jara A, Cardozo L, et al. Salbutamol and ipratropium by inhaler is superior to nebulizer in children with severe acute asthma exacerbation: Randomized clinical trial. *Pediatr Pulmonol.* 2019; 54(4):3727.

PEDIATRICS. 2019 APR;143(4). PII: E20182192

Tendencias en las visitas psiquiátricas al Departamento de Emergencia entre jóvenes y adultos jóvenes de EE. UU.

Trends in psychiatric emergency department visits among youth and young adults in the US

Kalb LG, Stapp EK, Ballard ED, Holingue C, Keefer A, Riley A.

Resumen

Introducción: las visitas al Departamento de Emergencias (DE) por motivos psiquiátricos, son un indicador de las necesidades en salud mental crónica y aguda. En este estudio se examinó si las visitas psiquiátricas al DE, de individuos de 6 a 24 años de edad están aumentando a nivel nacional.

Métodos: los datos del DE se tomaron de la Encuesta Nacional de Atención Médica Hospitalaria Ambulatoria de EE UU. entre 2011-2015. Se identificaron las consultas psiquiátricas mediante los códigos de motivo de consulta de la Clasificación Internacional de Enfermedades, Novena Revisión. Se utilizó el análisis de regresión logística ponderado por encuestas para examinar las tendencias y las correlaciones de las visitas psiquiátricas al DE. Para determinar los índices poblacionales se tomaron los datos de la Oficina de Censo de EE. UU.

Resultados: entre 2011 y 2015 hubo un aumento del 28 % (de 31,3 % a 40,2 %) en las visitas psiquiátricas al DE cada 1000 jóvenes de EE. UU. El mayor aumento se observó entre los adolescentes (54 %) y en pacientes afroamericanos (53 %) e hispánicos (91 %). Se observó un gran aumento en las visitas relacionadas con suicidios (unas 2,5 veces) entre los adolescentes (4,6-11,7/1000 jóvenes en EE. UU. Aunque las visitas psiquiátricas al DE fueron prolongadas (51 % duraron ≥3 horas) pocos pacientes (16 %) fueron atendidos por un profesional de salud mental en la visita.

Conclusiones: las visitas al DE por motivos psiquiátricos están en aumento entre los jóvenes de EE. UU. En el DE se necesita experiencia en psiquiatría y opciones efectivas de tratamientos para la salud mental, en particular para aquellos utilizados para enfocar el aumento de epidemias suicidas entre los adolescentes.

Comentario

Este trabajo tiene la virtud de aportar el producto de una investigación realizada en los Estados Unidos de América entre 2011 y 2015, con la finalidad de esclarecer respecto de la demanda vinculada a los problemas de salud mental infanto-juvenil en los servicios de emergencia de los hospitales de todo el país.

Es una investigación novedosa porque pone en evidencia la cantidad y la calidad de la problemática que requiere asistencia en las guardias de todo el territorio de los EE. UU., así como los recursos capaces de ofrecer respuestas acorde a la patología.

Las estimaciones de que el 5 % al 7 % de las visitas pediátricas de urgencia en los EE. UU. están relacionadas con la salud mental, habilitó a la Academia Americana de Pediatría a considerarla como un problema de salud pública en el 2016.

Se destaca en el trabajo que entre 2011 y 2015, hubo un incremento general del 28 % en las visitas psiquiátricas a los servicios de emergencias por cada 1000 jóvenes en los Estados Unidos. El aumento entre los adolescentes fue del 54 %, en los afroamericanos del 53 % y en los hispanos, 91 %. Las visitas vinculadas con el suicidio se incrementaron 2,5 veces entre los adolescentes.

Si bien las entrevistas en un 51 % tuvieron una duración de 3 horas, sólo un 16 % de los pacientes fueron asistidos por un profesional de salud mental.

En el caso particular de adolescentes que consultaron por intentos suicidas y/o de autolesión, sorprende que sólo el 37 % fue visto por un especialista.

Como corolario, este estudio apoya los esfuerzos para equipar a los servicios de emergencias con recursos humanos con experiencia para identificar y tratar los problemas de salud mental, así como investigar nuevos enfoques de intervención en crisis y servicios de telemedicina en crisis, diseñando de tal forma nuevos modelos accesibles para afrontar urgencias en esta temática.

Por lo tanto este aporte epidemiológico permite diagramar políticas públicas centradas en la prevención y asistencia de la salud mental, acorde a la naturaleza de los problemas y las realidades de cada región del país.

Dr. Norberto R. Garrote
Médico Psiquiatra Infanto-juvenil
Ex Director Médico del Hospital Gral. de Niños
Dr. Pedro de Elizalde

Referencias

- Barratt H, Rojas-García A, Clarke K, Moore A, et al. Epidemiology of Mental Health Attendances at Emergency Departments: Systematic Review and Meta-Analysis. PLoS ONE. 2016; 11(4): e0154449.
- Santillanes G, Gerson RS. Special Considerations in the Pediatric Psychiatric Population. *Psychiatr Clin North Am*. 2017; 40(3):463-73.

N ENGL J MED. 2019 FEB 14;380(7):693.

Trastorno por déficit de atención e hiperactividad y mes de ingreso a la escuela

Attention deficit-hyperactivity disorder and month of school enrollment

Layton TJ, Barnett ML, Jena AB.

Resumen

Introducción: los niños más pequeños en un grado escolar tienen mayor probabilidad de ser diagnosticados con el trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH) en comparación con sus compañeros más grandes, por la variación de la conducta relacionada con la edad. Se puede atribuir a un TDAH lo que sería propio de la menor edad.

En la mayoría de los estados de EE. UU., hay una edad de corte establecida en forma arbitraria para ingresar a la escuela. Por lo tanto, en el mismo grado hay niños que cumplen años cerca de la fecha de corte, con una diferencia casi de un año en su edad.

Métodos: se revisaron los datos del periodo 2007-2015 de una gran base de datos de seguros, para comparar la frecuencia del diagnóstico de TDAH en niños nacidos en agosto y en septiembre en aquellos estados con o sin el requisito de ingreso al Jardín de Infantes con 5 años cumplidos antes del 1° de septiembre.

El diagnóstico de TDAH se determinó en base a los códigos de la Clasificación Internacional de Enfermedades, Novena Revisión. También se revisó la prescripción de medicamentos para el TDAH de los niños nacidos en agosto y septiembre en los estados con y sin la fecha de corte el 1° de septiembre.

Resultados: se incluyeron 407 846 niños nacidos en EE. UU. entre 2007 y 2009, con seguimiento hasta diciembre de 2015.

La frecuencia del diagnóstico de TDAH en los niños nacidos en estados con fecha de corte el 1° de septiembre fue de 85,1/10000 niños (309 casos entre 36319 niños; IC 95 % 75,6-94,2) para los niños nacidos en agosto y de 63,6/10000 (225 casos entre 35353 niños; IC 95 % 55,4-71,9) entre los nacidos en septiembre, una diferencia absoluta de 21,5/10000 niños (IC 95 % 8,8-34,0); la diferencia correspondiente en los estados sin esa fecha de corte el 1° de septiembre fue 8,9/10000 (IC 95 % 14,9-20,8). La frecuencia de tratamientos por TDAH fue de 52,9/10000 niños (192 de 36 319 niños; IC 95 % 45,4-60,3) entre los nacidos en agosto y 40,4/10000 niños (143 de 35 353 niños; IC 95 % 33,8-47,1) entre los nacidos en septiembre; la diferencia absoluta fue del 12,5/10000 niños (IC 95 % 2,43-22,4).

Estas diferencias no se observaron en otras comparaciones mes a mes ni en los estados que no tienen la fecha de corte el 1° de septiembre para el ingreso a Jardín de Infantes. Además, en los estados con esa fecha de corte, no se encontraron diferencias significativas entre los niños nacidos en agosto y septiembre en la frecuencia de asma, diabetes u obesidad.

Conclusiones: las frecuencias de diagnóstico y tratamiento por TDAH fueron mayores entre los niños nacidos en agosto en comparación con los nacidos en septiembre en los estados con fecha de corte el 1° de septiembre para el ingreso a Jardín de Infantes.

Comentario

El trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH) es uno de los trastornos del

neurodesarrollo más comunes de la infancia, con una prevalencia estimada del 5 % en niños de edad escolar. Tiene una base genética y fuerte impacto según el contexto socio ambiental.[1,2] *Clínicamente son niños con impulsividad y/o alto nivel de actividad motora y/o distracción que ocurre por un control conductual ineficaz en dominios cognitivos, emocionales y sociales.*[2]

Para entender la neurobiología del trastorno hay que referirse al desarrollo de las funciones ejecutivas que son las capacidades cognitivas que permiten al niño mantener la información, manipularla y actuar en función de ésta, autorregular su conducta, actuar de forma reflexiva y no impulsiva, y adaptar su comportamiento a los cambios del entorno.[3] *Las bases neurales que subyacen serían un retraso o anormal maduración de la corteza prefrontal y los circuitos relacionados que, en condiciones normales, ocurren más tardíamente en el desarrollo cerebral.*[3] *Estudios funcionales mostraron cambios en la mielinizacion y en la organización sináptica así como una activación funcional de la región prefrontal a medida que se desarrolla. Estos cambios se dan en interacción continua entre genes, estructura neuropsicológica y contexto social.*[4]

*El DSM V (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition*) establece los criterios diagnósticos. Se utilizan escalas/cuestionarios sistematizados dirigidos a los padres y los maestros que orientan al diagnóstico, que es clínico. No hay marcadores biológicos.*

El trabajo de Layton y colaboradores, con una población de estudio muy representativa, aporta resultados significativos sobre el grupo de niños preescolares. Sus resultados ponen en evidencia que los niños más pequeños dentro de los cursos de preescolares tienden a ser diagnosticados precozmente como TDAH a partir de la comparación de su funcionamiento conductual con sus pares más grandes en el curso. Además muestran que esos niños están expuestos a recibir medicación psicológica estimulante en forma temprana y por más tiempo. Los resultados del estudio van en consonancia con lo observado por otros investigadores.

Las reglamentaciones educativas establecen el corte según la fecha de nacimiento, para el ingreso a Jardín, pero a los 4-5 años el desarrollo de la corteza prefrontal y de las funciones ejecutivas pueden variar significativamente con diferencia de algunos meses cronológicos así como de un niño a otro.

Los resultados de este estudio orientan al pediatra frente a la demanda, especialmente de los Jardines de Infantes, cuando un niño evidencia impulsividad y/o alto nivel de actividad motora y/o distracción. Hay que considerar que sus funciones ejecutivas están en desarrollo, que puede haber otros factores clínicos y/o socioambientales que requieren atención. Cuando estos síntomas atraviesan y comprometen el funcionamiento del niño requieren ser evaluados y abordados terapéuticamente, con orientación a la familia y a la escuela.[5,6] *La decisión de medicación, especialmente en menores de 5 años, debe ser considerada por el especialista.*

Dra. Estela Rodríguez
Neuróloga Infantil - Pediatra
Jefa de Clínicas Interdisciplinarias del Neurodesarrollo
Hospital "Prof. Dr. Juan P. Garrahan"

Referencias

1. Asociación Americana de Psiquiatría, Manual Diagnostico y Estadístico de los Trastornos mentales (DSM-5). 5º ed. Arlington, VA: APA; 2014.
2. Magallon S, Crespo-Eguílaz N, Ecay M, Poch-Olivé ML, Narbona J. Estilo comportamental al inicio del segundo año de vida: estudio retrospectivo en escolares afectados de trastorno por déficit de atención e hiperactividad. *An Pediatr (Barc)*. 2009; 70(6):562-9.
3. Ackerman D, Friedman-Krauss A. Preschoolers' Executive Function: Importance, Contributors, Research Needs and Assessment Options. *ETS Research Report Series*. 2017; 1:1-24.
4. Vaidya CJ, Bunge SA, Dudukovic NM, Zalecki CA, et al. Altered neural substrates of cognitive control in childhood ADHD: evidence from functional magnetic resonance imaging. *Am J Psychiatry*. 2005; 162(9):1605-13.
5. Thompson RA, Nelson CA. Developmental science and the media. Early brain development. *Am Psychol*. 2001; 56(1):5-15.
6. Blair C. Raver CC. Closing the achievement gap through modification of neurocognitive and neuroendocrine function: Results from a cluster randomized controlled trial of an innovative approach to the education of children in kindergarten. *PloS One*. 2014; 9(11):e112393.

Archivos hace 75 años

ACTUALIDADES

Facultad de Ciencias Médicas de Buenos Aires. Instituto de Pediatría y Puericultura
Profesor: Dr. Juan P. Garrahan

LOS GLUCIDOS EN LA ALIMENTACION ARTIFICIAL DEL LACTANTE

POR EL

DR. JOSE M. ALBORES

El niño de los primeros meses, necesita para su crecimiento y desarrollo, un alimento que desde el punto de vista *cuantitativo* cubra con su valor energético, expresado por lo general en calorías, las necesidades siguientes por kilo de peso:

Meyer y Nassau (48):		*Glanzmann* (29):	
Metabolismo basal	45 cal.	Metabolismo basal ...	50 cal.
Crecimiento ...	50 „	Actividad muscular	25 „
Trabajo muscular	10 „	Impulso de crecimiento ..	15 „
Pérdida con las excreciones	10 „	Actividad digestiva	5 „
		Calorías perdidas	5 „
Total ...	115 „	Total ...	100 „

Dicho alimento debe proporcionar, desde el punto de vista *cualitativo*, ciertos y determinados materiales que emplea el organismo para la construcción de sus propias células y que no es capaz de fabricar a partir de otras sustancias, algunos aminoácidos como la lisina, triptófano, etc., y determinados minerales, así como reguladores o excitantes más o menos específicos y siempre necesarios —vitaminas, hormonas y fermentos— ([53]). Debe recibir asimismo una cantidad de agua que se calcula entre 150 c.c. y 200 c.c. por kilo de peso.

La leche de mujer, cuando la madre en un ambiente adecuado se alimenta en forma variada y completa, reune el óptimo de condiciones.

Seguimos pensando como Schlossmann ([63]), que el médico debe convertirse en un fanático consciente de la crianza del niño al pecho, pues a pesar de los adelantos que en materia de alimentación artificial del lactante se han venido efectuando en los últimos sesenta años (1947) (se ha escrito sobre la superioridad de la alimentación artificial con respecto a la natural), la obtención de un alimento que la sustituya es todavía hoy un ideal inalcanzable.

Entre los sustitutos de la leche de mujer se encuentra la leche de vaca que ya fué empleada por los pueblos primitivos en la alimentación artificial del lactante. En el siglo pasado, se conocieron las diferencias en la composición química de una y otra leche, y de ahí el intento de varios investiga-

dores de introducir modificaciones en la leche de vaca, hasta hacer de la misma, un alimento lo más semejante posible a la leche de mujer. Entre ellos debemos citar a Felipe Biedert, a cuyo impulso nacieron las leches maternizadas.

Con los progresos de la ciencia se fué conociendo, aparte de otras propiedades, la composición química exacta de la leche de mujer y a medida que se fueron ampliando dichos conocimientos se fué obteniendo preparados dietéticos cada vez más parecidos al específico y podemos decir que en la actualidad, con diluciones de leche de vaca y agregados de otras sustancias, se pueden obtener alimentos de composición química muy similar a la leche de mujer.

La razón de la orientación de los esfuerzos hacia la obtención de leches maternizadas parece ser lógica y científica.

Si el niño sano y normal necesita alrededor de 150 gr. de leche de mujer por kilo de peso, lo mejor es preparar un alimento con la cantidad de prótidos, lípidos, glúcidos, sales, vitaminas y agua que sea capaz de cubrir los citados requerimientos alimentarios.

Composición de la leche de mujer.—En 150 gr. de leche de mujer hay 2,25 gr. de prótidos, 6 gr. de lípidos y 10 gr. de glúcidos ([25]). Estos 150 gr. de leche proporcionan por kilo de peso algo más de 100 calorías, repartidas en la siguiente forma:

		Grs.	Cal.	Cal.
Prótidos	...	2,25	× 4,1 =	9,22
Lípidos	...	6	× 9,3 =	55,8
Glúcidos		10	× 4,1 =	41
Total				106,02

Si obtenemos el porciento de prótidos, lípidos y glúcidos, nos dan en forma aproximada 10, 50 y 40, respectivamente.

Esta misma proporción se obtiene haciendo diluciones de leche de vaca con agregados de cocimientos de cereales o harinas, grasa y azúcar, constituyendo el fundamento de las leches maternizadas.

Pero, ¿hemos resuelto con ello el problema de la alimentación artificial del lactante? Al parecer no. Y decimos esto, porque desde hace muchos años la gran mayoría de los pediatras, tanto nacionales como extranjeros (Finkelstein, Glanzmann, Acuña, Schweizer, Garrahan), han obtenido los mejores resultados con diluciones de leche de vaca en cocimientos y agregados de azúcar, siendo este tipo de alimento, desde el punto de vista de la composición de las sustancias energéticas, bastante diferente al de la leche de mujer.

La diferencia fundamental reside en la distinta proporción de lípidos y glúcidos. De acuerdo a esto, en la alimentación artificial del niño de los primeros meses, resultaría conveniente disminuír el número de calorías, suministradas por las grasas, a expensas de los hidratos de carbono. Asimismo, consideramos importante disminuír las grasas a expensas de las proteínas inespecíficas.

La experiencia de los maestros que nos han orientado durante nuestra actuación en el Instituto de la Cátedra de Pediatría, constituye un valioso aporte para sostener este concepto, que trataremos de fundamentar en el desarrollo de esta exposición.

disponemos a profundizar el conocimiento relativo a necesidades de glúci en el lactante y al metabolismo de los mismos. Con tal objeto hemos re gido abundante información bibliográfica, la cual, sumada a la experier práctica ya citada, nos autoriza a dar mayor jerarquía a los glúcidos qu los lípidos en la alimentación artificial del lactante.

Como ello requiere una explicación detallada, hemos resuelto div esta exposición en tres partes: en la primera se analizan los argumentos sustentan los partidarios de las leches maternizadas y similares; en la segu se describen las funciones que los glúcidos desempeñan en el organism porqué se necesitan suministrar al lactante cantidades crecidas de los misn y en la tercera, el tipo de glúcido que debemos usar preferentemente.

Los principales defensores del agregado de grasa en la alimentación lactante son Mayer y Nassau ([49]), entre los extranjeros, y entre noso Escudero ([11], [16], [17]), y San Martín ([60]). Gaing ([24]), emplea con buenos re tados la leche hipergrasosa ácida.

Entre las numerosas razones que los pediatras citados invocan p proceder así, podemos citar las siguientes:

1º *En esta forma se obtiene un alimento cuya composición química asemeja a la leche de mujer, alimento natural e insustituible en la alim tación del lactante.*

Con respecto a este punto dice Garrahan ([26]): "las diluciones y ag gados tendientes a obtener una mezcla de composición similar a la le de mujer, han fracasado, según la experiencia de muchos pediatras".

Dos grandes maestros de la pediatría alemana, Finkelstein y Bess nos explican los motivos por los cuales con este tipo de alimentos no se l obtenidos buenos resultados.

Finkelstein se refiere en especial al contenido en grasa del alime artificial y dice ([21]): "que en general se considera necesario en la alim tación, un contenido en grasa no demasiado escaso.

No debe ser tan grande como en la leche de mujer, ya que muchos ni no toleran tanto en el "medium" leche de vaca".

El segundo de los autores nombrados, Bessau, considera que la prop ción de hidratos de carbono en todo alimento artificial que se prepare base de diluciones de leche de vaca, debe ser mayor que en el alime específico. Y en una comunicación, del año 1938, escribe lo siguiente ("mis experiencias me permitieron deducir que la concentración más efi es la del 10 % de lactosa, en la leche diluída. La leche de mujer tiene 7 %, *la alimentación artificial exige una concentración mayor. Este resulte concuerda con la experiencia común de agregar cantidades de azúcar rel vamente grandes en la alimentación infantil para mejorar sus resultados.*

La razón por la cual la alimentación exige una cantidad mayor lactosa que la leche de mujer, reside en la circunstancia de que la digest de esta última se produce con mayor rapidez que en las mezclas artificia y mucha lactosa es absorbida durante la más larga estada del quimo en porciones superiores del conducto gastroenteral".

Si la cantidad de hidratos de carbono que se suministra al lactante mentado con leche de vaca es relativamente escasa, se producen trastor debido a la falta de fermentaciones, ya que según Bessau, las fermentacio bacterianas producen ciertas sustancias cuya falta puede ser el origen un trastorno nutritivo. Con este criterio, después de prolongados y pacien estudios, ha conseguido preparar un alimento capaz de reproducir una

las propiedades biológicas de la leche de mujer, la presencia del bacilo bífidus en el intestino grueso del lactante y mediante el cual los niños realizan progresos cuanti y cualitativos que según las experiencias del propio autor y de otros que lo han empleado, son muy satisfactorios. Y en el alimento de Bessau el 80 % de las calorías son suministradas por los glúcidos, correspondiendo solamente un 12 % a los lípidos (7).

En síntesis, podemos establecer que *el lactante alimentado con leche de vaca, requiere más glúcidos y menos lípidos que el alimentado con leche de mujer.*

2º *La falta de lípidos ocasiona trastornos serios.*

Existe en fisiología alimenticia, la ley de la isodinamia, enunciada por Rubner, según la cual una sustancia alimenticia equivale a otra y puede sustituirla siempre que ambos aporten el mismo número de calorías (54).

La ley enunciada por Rubner no puede sostenerse e n la actualidad, desde que se ha demostrado que existe un mínimo proteico, debido a que las proteínas aportan un cierto número de aminoácidos llamados indispensables, que no pueden ser fabricados por el organismo a expensas de otras sustancias.

Una vez cubierto ese mínimo proteico, ¿pueden sustituirse entre sí los glúcidos y lípidos en su totalidad?

Es indudable que los glúcidos no pueden ser sustituídos totalmente por los lípidos. Si esto ocurre, aun dando cantidades óptimas de todos los otros elementos del régimen alimentario —agua, sales y vitaminas— se presenta el síndrome de la acidosis (43), caracterizado por la palidez y vómitos, acetonuria, ácido diacético, y oxibutírico en la orina. La ingestión de hidratos de carbono hace desaparecer estos síntomas.

En lo que se refiere a la sustitución de los lípidos por los glúcidos, las experiencias efectuadas durante la guerra anterior por von Pirquet parecían haber demostrado que se cumplía la ley de la isodinamia. El citado pediatra hizo experiencias en animales domésticos, en cuya alimentación se sustituyó los lípidos por los glúcidos, no presentan los mismos ningún síntoma de enfermedad.

V. Pirquet (50), hizo lo mismo con lactantes, llegando a la conclusión de que *las grasas eran innecesarias en la alimentación del niño de la primera* infancia.

Estas experiencias adolecen de un defecto: que fueron efectuadas durante un lapso muy corto, y si bien está aceptado unánimemente que los hidratos de carbono pueden transformarse en grasas, como veremos en la segunda parte, un mínimo de estas últimas sustancias son indispensables por dos motivos: a) que las grasas vehiculizan en su fracción insaponificable las vitaminas A y D, de las cuales el niño necesita 3000 U. I. y 350 U. I., respectivamente (61).

Cuando la vitamina A falta en la dieta, se producen una larga serie de trastornos oculares, de la piel, del crecimiento, vías respiratorias, aparato urogenital, sistema nervioso central, etc. (69). El raquitismo se presenta cuando hay carencia de vitamina D.

Sin embargo, consideramos más práctico y seguro suministrar al niño las citadas vitaminas mediante algunos de los productos comerciales, que no agregar una cantidad de grasa cuyo contenido vitamínico se ignora.

b) El organismo necesita para su normal funcionamiento, una serie de ácidos grasos no saturados (linoleico, lignocérico, araquidónico y clupadónico), llamados impropiamente vitamina F (70) por Evans.

Los ácidos grasos no saturados parecen desempeñar funciones mucho más importantes que los saturados. Desde hace muchos años Terroide demostró que existe en el organismo una grasa de "constitución" o elemento "constante" cuya cantidad ha sido fijada por Klem (39), en un 2 % del peso del cuerpo, que no desaparece por el ayuno, no se modifica con la alimentación, con funciones seguramente fundamentales para la vida de la célula, que está formada por *ácidos grasos insaturados unidos a los fosfolípidos.*

Por el contrario, en el tejido celular subcutáneo y perivisceral se encuentra la grasa "metabólica" o fracción "variable" con valor esencialmente energético, que varía con el tipo de grasa ingerida y con distintas proporciones de ácidos grasos saturados e insaturados. Y aún esta misma grasa de depósito necesita una determinada proporción de ácidos grasos insaturados para poder cumplir sus funciones.

El organismo, como ocurre con ciertos aminoácidos, es capaz de sintetizar algunos ácidos grasos insaturados, como lo han comprobado las investigaciones de Schoenheimer y Rottembarg (64), quienes suministrando ácidos grasos saturados en que un grupo metínico (CH), está sustituído por deuterium, encuentran en los depósitos ácidos grasos insaturados con deuterium (hidrógeno pesado). La desaturación probablemente se efectúe en las paredes intestinales y muy especialmente en el hígado, donde podría intervenir el lipocaico (23), la hormona segregada por las células alfa de los islotes de Langerhans del páncreas y la colina, constituyentes de la lecitina.

Estos ácidos serían, según Lathes, los únicos capaces de oxidarse y suministrar energía, pudiendo desempeñar asimismo importantes funciones en los procesos de óxidorreducción como aceptadores de hidrógeno.

Por otra parte, Burr y Burr (12), en ratas sometidas durante largo tiempo a una dieta exenta de sustancias grasas, pero con todas las vitaminas conocidas, observaron la aparición de lesiones renales, detención del crecimiento en los animales jóvense, necrosis cutánea con caída del pelo y muerte.

Evans (18), demostró también que los machos se hacían estériles y que las hembras presentaban abortos y hemorragias.

Todos estos trastornos, se curan o previenen mediante el suministro de ciertos ácidos grasos insaturados, o de alimentos que los contienen, como la manteca, tocino y aceite de lino.

Para Burr, todo el cuadro se debería a que los animales de sangre caliente son incapaces de sintetizar estos ácidos, opinión que ha sido extendida al hombre por Brown (10).

Debemos agregar que el número de estos ácidos indispensables ha disminuído desde que pacientes investigadores han demostrado que algunos de ellos, como ocurre con el araquidónico, puede sintetizarse a partir del araquídico, quedando actualmente como tales el linoleico y linolénico.

Como vemos, en estas experiencias las alteraciones se producen cuando hay una privación total, absoluta y prolongada de lípidos, lo que de ninguna manera autoriza a suponer que tales trastornos pueden presentarse en niños a los cuales sin necesidad de agregarles un complemento de manteca o de crema de leche en su ración alimentaria, se da una cantidad de sustancias grasas que en la gran mayoría de las veces está por encima del óptimo.

Quisiéramos agregar algunas palabras en lo referente a las necesidades de lipoides (en esta denominación incluímos los esteroles, fosfátidos y cerebrósidos (55), puesto que hace muchos años Stepp preconizó un mínimo indispensable de los mismos en las dietas.

Estas sustancias desempeñan funciones importantísimas: así el colesterol

([14]), constituye un elemento protector del impulso nervioso, entra en la constitución de las membranas celulares y se admite que es el precursor de los ácidos biliares, hormonas sexuales masculinas y femeninas, hormonas corticosuprarrenales y vitamina D, los fosfátidos actúan como intermediarios en el metabolismo de las grasas neutras facilitando su transporte y oxidación posterior, la lecitina integra la membrana de las células, la cefalina sería, según Howel, indispensable para la coagulación de la sangre, desempeñando estas dos últimas un papel importante y aun no bien conocido en la fisiología del sistema nervioso. En el crecimiento celular, la lecitina y el colesterol por su gran hidrofilia serían indispensables ([13]).

Sin embargo, se puede afirmar que no existe un mínimo indispensable de estas sustancias. Está perfectamente demostrado que el organismo es capaz de sintetizar el colesterol, pues con una alimentación exenta del mismo, se sigue eliminando y en la sangre persiste a la misma concentración.

Se acepta que esta síntesis se puede hacer a expensas de las grasas neutras, aunque existen argumentos que hacen pensar en su origen a partir de los glúcidos, como ocurriría en las levaduras que son capaces de sintetizar ergosterol de los polisacáridos ([40]).

Lo mismo pasa con los fosfolípidos, siendo probable que la colina y la colamina se obtengan de algunos aminoácidos.

3º *Hay que dar al niño una cantidad óptima de lípidos.* Con respecto a este punto, constituye un hecho conocido, que para cada una de las sustancias fundamentales que entran en la constitución de nuestros alimentos existe un *mínimo,* un *óptimo* y un *máximo.*

Se acepta que el lactante necesita una cantidad de lípidos (incluímos en esta denominación las grasas neutras y los lipoides), cuyo óptimo oscila entre 2 y 3 gr. por kilo de peso ([2]).

Si empleamos diluciones de leche de vaca en cocimiento de cereales o harinas al medio o a dos tercios con el agregado de glúcidos hasta un 10 % a razón de 150 c.c. del total de la dilución por kilo de peso, admitiendo que 100 c.c. de leche contienen de 3,5 a 4 gr. de lípidos, se suministra una cantidad de sustancias grasas que oscila entre 3 y 4 gr. por kilo de peso, con lo que cubrimos ampliamente sus necesidades ([25]).

Consideramos asimismo que entre el *óptimo* y el *máximo,* existe para cada sustancia, una zona manejable que varía con el quimismo intestinal, la tolerancia individual y la proporción de las otras sustancias del alimento ([22]), muy variable para cada una de ellas, y para cada niño o grupo de niños. Ocurriría algo parecido a los medicamentos en lo referente a su acción *terapéutica* y *tóxica.*

La experiencia ha demostrado que existen niños a los cuales un agregado suplementario de grasa puede producir estreñimiento si se acompaña de una administración considerable de albúmina y escasos glúcidos y acción laxante si existen muchos hidratos de carbono fermentescibles y escasos prótidos. La insistencia en el suministro de grasa puede ocasionar trastornos serios, constituyendo la grasa como muy acertadamente lo dice Glanzmann ([30]), una espada de dos filos. Dichos trastornos son siempre serios en aquellos niños que presentan intolerancia para la misma.

¿Qué ocurre, por el contrario, con los hidratos de carbono? El empleo de dos o más glúcidos de naturaleza coloidal y cristaloidea, es siempre bien tolerado. Es raro que el agregado de los mismos, aun en proporciones que parecen enormes (ya hemos indicado que en el alimento de Bessau constituyen el 80 % del aorte calórico), produzcan trastornos. Las razones de

esta mayor tolerancia la daremos más adelante, pero desde ya debemos establecer que entre el óptimo y el máximo de los mismos, existe, a diferencia de lo que ocurre con los lípidos, una zona manejable muy amplia. De ahí que cuando necesitamos aumentar el número de calorías, siempre resultará más seguro hacerlo a expensas de los glúcidos.

4º *Se pueden dar grandes cantidades de grasas sin peligro de producir el síndrome de la acidosis.*

Para establecer este concepto es preciso basarse en estudios efectuados en adultos por Shaffer (65), Wilder y Winter (78), Woodyat (79), etc. De acuerdo a la fórmula establecida por este último autor G = 2 (H de C Prot), la cantidad de grasas que puede suministrarse para que aparezca la acidosis, teniendo en cuenta la composición de la leche de vaca, es muy elevada (62).

En esta fórmula Woodyat considera qc una molécula de glucosa es capaz de metabolizar tres de ácido graso, mientras que muchos investigadores, entre ellos Lusk y Shaffer (66), creen que sólo se metabolizan dos moléculas.

De ser exactas estas ideas, la cantidad de lípidos que se pueden suministrar sería bastante menor que la establecida por la fórmula de Woodyat.

Asimismo, es preciso llamar la atención sobre el hecho que nosotros consideramos de suma importancia, que estas determinaciones han sido efectuadas en adultos y no pueden ser aplicadas al lactante por las siguientes razones:

a) Una parte de los glúcidos que el niño ingiere, los necesita para su crecimiento —se sabe desde Warburg que sin glucolisis no hay crecimiento—. La cantidad que puede utilizar para metabolizar los ácidos grasos es menor que la que dispone el adulto.

b) Como consecuencia de la glucolisis aumenta el ácido láctico de la sangre, el que tiende a hacer bajar P H de la misma.

c) El hígado del niño tiene menor cantidad de glucógeno que el adulto (34), lo que condiciona una mayor facilidad para la formación de cuerpos cetónicos.

d) Como para evitar la cetosis, cuando los glúcidos son escasos, el organismo recurre a los prótidos y requiriendo el niño un mínimo proteico mayor que el adulto, la consecuencia de la hiperdestrucción de las albúminas pueden ser serias. Si se la trata de remediar agregando proteínas, se produce un aumento de las combustiones.

FUNCIONES QUE DESEMPEÑAN LOS GLUCIDOS EN EL LACTANTE

Casi todos los pediatras están de acuerdo en que el niño necesita mayor cantidad de glúcidos que el adulto, siendo después del agua, según Glanzmann (31), las sustancias nutritivas más importantes.

Las necesidades del niño en hidratos de carbono, se calculan de 10 a 15 gr. por kilo de peso —70 a 80 % más que el adulto que trabaja— aceptándose asimismo como lo hemos expuesto en la página 3, que estas dosis son mayores en el niño en alimentación artificial. De ahí que varíen las cantidades aconsejadas por los diversos autores, como lo indica el siguiente cuadro:

Necesidades calóricas porcentuales del lactante

Autor	Calorías	Prótidos	Lípidos	Glúcidos
Escudero ([42])	100	14	50	36
Rondoni ([56]) (Leche de mujer) 143 gr.	100	11	51	38
Holt y Fales ([37]	100	10	50	40
Heyman ([35])	100	7,5	47,4	45,1
Bessau ([15])	100	7	25	68
Bessau ([18])	100	6,5	12,1	81,4

Existen numerosas razones que permiten explicar esta mayor necesidad de glúcidos, pues aparte de la función que desempeñan como *fuentes de calor y de energía, economizadora de lípidos y prótidos, antiacidóticos, etc.*, parecen jugar un papel importante en el crecimiento del niño.

HIDRATOS DE CARBONO Y CRECIMIENTO

En este punto seguiremos a György ([33]), quien considera fundamental la glucólisis en el proceso del crecimiento.

Se entiende por glucólisis, el desdoblamiento de una molécula de glucosa en dos de ácido láctico. (Otros autores dan esta designación a la transformación de glucosa en anhídrido carbónico y agua ([41]). Este desdoblamiento se presenta en la mayoría de los tejidos normales cuando se encuentran en condiciones anaeróbicas (atmósfera de nitrógeno).

Cuando estos tejidos disponen de suficiente cantidad de oxígeno acuden al mecanismo de la oxidación total, de mucho mayor rendimiento, obteniéndose como productos finales, agua y anhídrido carbónico.

Por el contrario, las células que constituyen los tumores malignos, en presencia de oxígeno o de nitrógeno, transforman la glucosa en ácido láctico. Se denomina glucolisis "aerobia" a la propia de los tumores malignos, mientras que a la de los tejidos se la llama "anaerobia".

Sin embargo, entre las células del tejido adulto y las células en vías de crecimiento típico —como ocurre en las del lactante— existen algunas diferencias.

En las células adultas hay una glucolisis anaerobia, que desaparece fácilmente en presencia de oxígeno, no produciéndose este fenómeno con la misma facilidad en las células del individuo joven que posee una gran inclinación a la glucólisis aerobia. En estas células, cuando el oxígeno es escaso, podría formarse ácido láctico. Hay algunos argumentos valiosos que permiten sostener estas ideas.

Estudios efectuados en cortes esplénicos de ratones durante la lactancia y desarrollo, demuestran cierto paralelismo entre la intensidad de la glucólisis y la tendencia al crecimiento.

Si en el ser humano se dosa la cantidad de ácido láctico que existe normalmente en la sangre del prematuro, recién nacido normal, lactante y en el individuo adulto, se puede demostrar dicho paralelismo.

Así György encontró con respecto al adulto un aumento de ácido láctico en la sangre del lactante, aumento que puede llegar al 100 % en los recién nacidos prematuros según V. Creveld, con eliminación intensa por la orina.

Este aumento del ácido láctico se acompaña de un descenso del PH y de la reserva alcalina —factores que se explican junto con otros detallados

en páginas anteriores— la facilidad con que el lactante presenta el síndrome de la acidosis, así como una disminución de la glucemia.

Las determinaciones de glucemia efectuadas en el Instituto de Pediatría, en lactantes sanos y enfermos nos han dado cifras más bajas que las comúnmente aceptadas para el adulto (1), en lo que están de acuerdo todos los autores. (Estas determinaciones, así como las curvas de glucemia que se obtienen en el lactante mediante la ingestión de dosis variadas de monosacáridos y la inyección subcutánea de adrenalina, insulina, etc., serán objeto de una futura comunicación del Dr. Garrahan con la colaboración de Ruiz, Bonduel y Morán). Una parte de la glucosa podría transformarse en ácido láctico.

El fenómeno de la glucolisis en las células del lactante quedaría sin explicar si aceptamos que es necesario para que se produzca, la presencia de condiciones anaerobias.

Parece, sin embargo, como lo dice György, que en las células en crecimiento, cualquier disminución de oxígeno puede impedir la desaparición del ácido láctico.

Y estas condiciones se encuentran en los capilares cuya sangre es pobre en oxígeno a causa del desprendimiento del mismo y del ingreso de ácido carbónico.

Factores capaces de modificar la glucolisis.—Podemos dividirlos en dos grandes grupos: aquellos que dependen de la capacidad glucolítica de la célula, en proporción con la cantidad de fermento activo que posee, y los factores del medio que la rodean, entre los que debemos citar la presión del oxígeno, el equilibrio ácidobásico, los fosfatos séricos y las estaciones que actúan modificando las condiciones en que desarrolla su actividad la célula.

Presión del oxígeno.— La influencia del mismo se puede evidenciar mediante la experimentación y la clínica.

Pruebas experimentales.—Si se colocan ratones —como lo ha hecho Hentschel— en una atmósfera de oxígeno con 4,5 % de anhídrido carbónico, se observa una inhibición del crecimiento y una disminución del contenido de ácido láctico en la sangre; sustituyendo en estas experiencias el oxígeno por el aire, siempre con la misma proporción de anhídrido carbónico, los animales crecen como los testigos que se mantienen en el medio atmosférico creado por el aire ordinario y en la sangre se encuentra una cantidad de ácido láctico dos veces y media mayor que los animales criados en la mezcla de oxígeno y anhídrido carbónico.

Un hecho al parecer raro, es que si a estos animales se les hace respirar oxígeno puro, el crecimiento no se altera en forma llamativa, lo que podría explicarse porque en estas circunstancias, faltando el anhídrido carbónico que existe en los centros respiratorios, la respiración es menos profunda, con lo que se produciría una menor oxigenación de los tejidos.

Loos encontró una disminución del 40 % de lactacidemia en adultos que respiraron una mezcla rica en oxígeno.

Pruebas clínicas.—Un ejemplo típico de lo que venimos diciendo, lo constituye (V. P. Phaundler), la osteoartropatía neumica hipertrofiante, caracterizada por los dedos en palillos de tambor que presenta en afecciones del corazón y pulmones y en la que la sangre revela una cantidad de oxígeno inferior a lo normal.

Equilibrio ácidobásico.—La alcalosis aumenta y la acidosis disminuye

la glucolisis. Es muy raro que se presenten alteraciones, pues el organismo mediante modificaciones humorales, respiratorias y renales, no permite grandes variaciones del PH de la sangre.

Fosfatos del plasma.—En 100 c.c. de plasma del niño, se calcula que existe entre 5 y 6 mgr. de fosfatos, cantidad que disminuye cuando avanza la edad. En el adulto hay entre 3 y 4 mgr. (76).

Esta cantidad elevada de fosfatos, se explica por las funcione simportantes que desempeñan en el organismo del niño, donde no sólo participan activamente en el proceso de osificación, sino también mediante la "fosfatesis" (formación de ésteres de hexosafosfatos), interviene en el metabolismo intermedio de los glúcidos.

El fósforo sería un activador del glucógeno y de la glucosa, hecho demostrado por primera vez por Harden en las levaduras, siendo su presencia indispensable para que se efectúe normalmente el metabolismo glucídico.

Pfaudler denomina a los fosfatos "hormona inorgánica" del crecimiento y al ácido láctico "hormona orgánica".

Influencia de las estaciones.—Si bien el lactante crece en cualquier época del año, observaciones minuciosas parecen haber demostrado que en la primavera este crecimiento es mayor. Las determinaciones bioquímicas de la sangre han demostrado un aumento de ácido láctico, de los fosfatos y de las sustancias alcalinas, que revelarían la intensidad mayor de la glucolisis en los meses de primavera.

Hidratos de carbono, agua y crecimiento.—Dice Finkelstein en su "Tratado de las Enfermedades del Lactante", que el crecimiento se encuentra ligado al consumo simultáneo de agua, albúmina, sales e hidrato de carbono —con la colaboración indispensable de las vitaminas— y "si la albúmina constituya la *sustancia fundamental* de la imbibición (proceso de gran importancia en el crecimiento), los hidratos de carbono representan la *fuerza principal,* con cuyo concurso se acumulan en los tejidos, las sustancias que tienen la propiedad de atraer agua (22).

Según György, el principal mérito de Finkelstein al crear el círculo de absorción del agua basado en observaciones clínicas, reside en el hecho de incluir a los glúcidos en dicho círculo, calificándolo como hemos visto, de fuerza principal, pero sin explicar cómo se produce esta acción.

Es probable que la glucolisis acidificando el medio, actúe favoreciendo los fenómenos de imbibición de los coloides estimulando asimismo la reproducción de las células. Se considera de importancia el hecho de que cada gramo de glucógeno sea capaz de retener 3 gramos de agua.

Glucógeno y crecimiento.—El crecimiento celular consta, desde el punto de vista histológico, de dos etapas: la primera pasiva, caracterizada por un aumento de volumen de la célula, y la segunda de crecimiento celular activa, en la que se efectúa la división celular.

Los estudios histológicos de Jordán han demostrado que durante la fase de hipertrofia celular hay un aumento notable del glucógeno, el que desaparece por completo cuando se produce la división.

No forzamos los hechos al suponer que el glucógeno ha sido utilizado por la célula para reproducirse.

(Continuará).

Sr. Editor,

El razonamiento clínico es fundamental en la actividad profesional médica, por lo que son necesarias herramientas que permitan su evaluación. En nuestro medio no son de conocimiento general las herramientas tendientes a evaluar ese aspecto. En 2016 el Grupo de Pediatras en Formación acercó a la Secretaría de Educación Continua la inquietud de administrar una evaluación de este tipo a los médicos residentes de programas acreditados por el Consejo de Acreditación de Espacios de Formación (CAEF). En 2018 se publicó el artículo titulado "Prueba de concordancia de script: primera experiencia en pediatría de alcance nacional. *Script Concordance Test: First nationwide experience in pediatrics*", cuya cita es: *Arch Argent Pediatr* 2018; 116(1): e151. En dicha publicación se brindaron algunos puntos claves de este tipo de evaluación y se brindó una sugerencia bibliográfica donde los interesados podían profundizar en el tema.

Esta iniciativa fue generada íntegramente por diferentes sectores de la Sociedad Argentina de Pediatría, los que colaboraron para poder desarrollarla.

Es dable aclarar que el Dr. Luis Urrutia no participó en modo alguno en la preparación, conducción o evaluación de los casos y las pruebas allí referidas. Asimismo, al final del artículo se agradece a la Dra. Lucrecia Arpí la revisión crítica del manuscrito y sus oportunos aportes, resultando necesario aclarar que la intervención fue exclusivamente ésta.

Los firmantes de la presente nota también deseamos aclarar que, a nuestro entender, esta no es la primera experiencia de *Script Concordance Test* (SCT) de Pediatría aplicada en Argentina. Así mismo queremos dejar en claro que hemos formado parte de un panel internacional de expertos que utiliza un modelo modificado del SCT clásico, mucho más complejo e interactivo, utilizado como herramienta del desarrollo profesional continuo, llamada *Practicum Script Concordance Test* (www.script.edu.es), de propiedad intelectual de la Fundación Practicum (España).

Sírvase el Sr. Director publicar esta nota aclaratoria a fin de evitar malos entendidos.

Dr. Luis Eduardo Urrutia
Dra. Lucrecia Arpí

Comentarios acerca del artículo: "Efectos de las prácticas alimentarias durante la lactancia y de las características maternas en la obesidad infantil".

Comments about the article: "Effect of dietary practices during lactation and maternal characteristics in childhood obesity".

Sr. Editor:

Hemos leído con grato interés el artículo titulado "Efectos de las prácticas alimentarias durante la lactancia y de las características maternas en la obesidad infantil",[1] publicado recientemente en la revista *Archivos Argentinos de Pediatría*. En el artículo en mención, los autores determinaron el efecto de la alimentación y las características maternas en el sobrepeso y la obesidad en niños hasta 36 meses. Coincidimos en la relevancia del estudio, la cual se sustenta en el incremento de la obesidad en la población infantil en los últimos años. No obstante, creemos que se debieron considerar algunos otros factores fundamentales, que potencialmente condicionan el estado nutricional infantil, como son el rol de los padres sobre la autorregulación de la ingesta de energía en los infantes[2] y la calidad de la dieta del inicio de la alimentación complementaría.[3]

La autorregulación de la ingesta energética de los niños y niñas puede estar influenciada por los padres.[2] Los autores del artículo definieron el término "autorregulación", como la capacidad de los niños para comer y no comer, en respuesta a señales de hambre y saciedad. Asimismo, mencionan una relación entre el sobrepeso en niños y el estilo de crianza que los padres les proporcionan. El estudio pone en evidencia que un estilo de crianza autoritario y altamente permisivo, incrementa el riesgo de obesidad en los niños y los adolescentes. También, muestra que aquellas familias que presentaban un nivel socioeconómico bajo, proporciona a los niños alimentos de alta densidad calórica como refrescos azucarados, comida rápida y alimentos procesados, los que usualmente son de bajo costo y de fácil acceso.[2] En ese sentido, consideramos necesario sugerir para futuras investigaciones que busquen explorar la relación entre las prácticas alimentarias y el estado nutricional infantil, el estilo de crianza de los padres como una potencial variable que afecte la relación, argumentado en su contribución en el entorno obesogénico, en el que se sitúa el infante que posteriormente puede condicionar la obesidad en edad adulta.[4]

La calidad del inicio de la alimentación complementaria está relacionada con la obesidad infantil.[3] Se ha descrito que la elección de alimentos sólidos durante la infancia puede presagiar patrones dietéticos e influir en el riesgo de obesidad infantil e incluso en la obesidad en el adolescente y el adulto. Estudios muestran que aquellos niños que tenían un alto consumo de alimentos ricos en grasas y azúcares refinados a una edad temprana, continuaron su consumo a los seis años, además, se encontró asociación con sobrepeso. Asimismo, hay evidencias que aquellos niños que fueron alimentados con fórmulas maternizadas, presentaron un mayor consumo de bebidas azucaradas y un menor consumo de frutas y verduras a los seis años, en contraste a los neonatos que fueron alimentados con leche materna.[3,5]

No obstante, consideramos que el estudio aporta a comprender el efecto de las prácticas alimentarias durante la lactancia y las características maternas en la obesidad infantil. Al mismo tiempo, esperamos que los comentarios sean recepcionados con el fin de mejorar y potenciar futuros estudios.

Estud. Linda Condori-Gutierrez[a]
Estud. Vesna Striseo-Gonzales[a]
Lic. Luciana Bellido-Boza[a,b]

a. Programa de Nutrición y Dietética, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Peruana de Ciencias Aplicadas (UPC). Lima, Perú.
b. Intendencia de Investigación y Desarrollo, Superintendencia Nacional de Salud (SUSALUD). Lima, Perú.

Correspondencia: Vesna Striseo Gonzales: striseov@gmail.com

Referencias

1. Ardic C, Usta O, Omar E, Yıldız C, et al. Efectos de las prácticas alimentarias durante la lactancia y de las características maternas en la obesidad infantil. Arch Argent Pediatr .2019,117(1):26-33.
2. Frankel LA, Hughes SO, O'Connor TM, Power TG, et al. Parental Influences on Children's Self-Regulation of Energy Intake: Insights from Developmental Literature on Emotion Regulation. J Obes. 2012;2012:327259.
3. Rose CM, Birch LL, Savage JS. Dietary patterns in infancy are associated with child diet and weight outcomes at 6 years. Int J Obes (Lond). 2017;41(5):783-8.
4. Villagrán Pérez S, Rodríguez-Martín A, Novalbos Ruíz J, Martínez Nieto J, Lechuga Campov J. Hábitos y estilos de vida modificable en niños con sobrepeso y obesidad. Nutr Hosp. 2010;25(5):823-31.
5. Vernarelli J, Mitchell D, Hartman T, Rolls B. Dietary energy density is associated with body weight status and vegetable intake in U.S. children. J Nutr. 2011;141(12):2204-10.

Manejo del dolor en Neonatología

Pain management in Neonatology

Grupo de Trabajo de Dolor en Neonatología, Comité de Estudios Feto-Neonatales (CEFEN)

Coordinadoras: *Dra. M. Cecilia Rubio Longo[a] y Dra. Lidia Galina[a]*

Autores: *Dra. Silvia Fernández Jonusas[b], Dra. Sandra Funes[c], Dra. Silvia Galetto[d], Lic. Silvia Herrera[b], Dra. Cecilia E. Juárez[e], Dra. Andrea Lew[f], Dra. María Isabel Scaramutti[g], Dra. María Soraire[e], Dra. Constanza Soto Conti[h], Farmacéutica Mónica Travaglianti[a], Dr. Martín Valdés[i] y Dra. Mariana Van Ooteghem[d]*

RESUMEN

El reconocimiento de la existencia del dolor en los neonatos internados en las unidades de cuidados intensivos neonatales hace necesario consensuar estrategias de prevención, evaluación y tratamiento.

El dolor agudo produce cambios adversos a corto plazo y el dolor crónico altera los sistemas de respuesta ante el estrés e impacta en el neurodesarrollo.

El objetivo de este acuerdo de manejo de dolor es unificar criterios de atención de estos pacientes frente a las diferentes situaciones generadoras de dolor y estrés a las que se enfrentan durante la internación.

Existen escalas validadas para evaluar el dolor y guiar las estrategias adecuadas para su abordaje, que incluyen medidas de cuidado integral o no farmacológicas y medidas farmacológicas, que revisaremos.

Palabras clave: *dolor, evaluación del dolor, analgesia, recién nacido.*

a. Hospital de Pediatría "Prof. Dr. Juan P. Garrahan".
b. Hospital Italiano de Buenos Aires.
c. Hospital CEMIC, Ciudad Autónoma de Buenos Aires.
d. Hospital Privado, Córdoba.
e. Instituto de Maternidad Ntra. Señora de las Mercedes, Tucumán.
f. Hospital Perrando, Resistencia, Chaco.
g. Hospital Argerich, Ciudad Autónoma de Buenos Aires.
h. Maternidad Sardá, Ciudad Autónoma de Buenos Aires.
i. Sanatorio Altos de Salta, Salta.

http://dx.doi.org/10.5546/aap.2019.S180

Cómo citar: Grupo de Trabajo de Dolor en Neonatología, Comité de Estudios Feto-Neonatales (CEFEN). Manejo del dolor en Neonatología. *Arch Argent Pediatr* 2019;117 Supl 5:S180-S194.

Hipoglucemia neonatal: revisión de las prácticas habituales

Neonatal Hypoglycemia: Review of usual practices

Comité de Estudios Feto-Neonatales[a]

RESUMEN

La hipoglucemia puede llevar a morbilidad neurológica a largo plazo. No existe un consenso, actualmente, en cuanto al valor que se debería considerar como límite seguro, y sigue siendo uno de los temas más controversiales en el manejo del recién nacido.

Luego de leer esta revisión, se podrá entender cuáles son los niños que requieren evaluación de la glucemia dentro de los primeros díasde vida. La detección rutinaria de glucosa en el neonato sano de término no es una práctica clínica basada en la evidencia y solo debe reservarse para los niños que se encuentran en riesgo de padecerla.

Esta revisión tiene por objeto unificar los criterios en el manejo y atención de los recién nacidos que experimentan hipoglucemia; por ello, el Comité de Estudios Feto-neonatales (CEFEN), en colaboración con un grupo de neonatólogos, han elaborado la siguiente revisión.

Palabras clave: *hipoglucemia transitoria, estrés perinatal, diabetes gestacional, neuroglucopenia, recién nacido prematuro.*

a. *Dr. Gastón Pérez, Dr. Javier Meritano, Dra. Cecilia Rubio, Dra. Susana Gutiérrez, Dra. Maricel Mariani, Dr. Pablo Brener, Dra. Débora Sabatelli y Dra. Marisa Scaramutti.*

http://dx.doi.org/10.5546/aap.2019.S195

Cómo citar: Comité de Estudios Feto-Neonatales. Hipoglucemia neonatal: revisión de las prácticas habituales. *Arch Argent Pediatr* 2019;117 Supl 5:S195-S204.