



Por un niño sano
en un mundo mejor

Archivos Argentinos de Pediatría

90
años

Publicación oficial de la Sociedad Argentina de Pediatría

ACCESO ABIERTO

ISSN 0325-0075

Editorial

El sobrediagnóstico en la práctica de la pediatría

J. M. Ceriani Cernadas

Comentarios

Educación sexual integral. El rol del pediatra

M. E. Serra

La nueva Nosología y clasificación de las displasias esqueléticas

F. Cammarata-Scalisi

Artículos originales

Conocimientos y manejo de la fiebre en padres de niños menores de 5 años en un hospital pediátrico

V. E. Castellano, et al.

Concentración de vitamina D en niños sanos de 12 a 24 meses que recibieron suplementación con vitamina D hasta el año en Turquía

G. Kara Elitok, et al.

Apendicolito: factor explícito que ocasiona apendicitis complicada en la niñez

N. Wang, et al.

Impacto del volumen de sangre extraído por flebotomía sobre el requerimiento transfusional en prematuros menores de 1500 g. Estudio cuasiexperimental

P. H. Brener Dik, et al.

Referencias de peso, estatura e índice de masa corporal para niñas y niños ecuatorianos de 5 a 19 años de edad

W. Tarupi, et al.

Adaptación y validación de la versión argentina de un instrumento para evaluar actividades de desarrollo profesional continuo

L. Fraguas, et al.

Factores que impactan sobre la percepción de la menstruación en las adolescentes

J. Serret-Montoya, et al.

Aspectos desconocidos de la relación entre el sistema de grupo sanguíneo ABO y las morbilidades en prematuros

U. Cakir, et al.

Comunicaciones breves

Registro de sobrepeso y obesidad como problema de salud por pediatras de cabecera en una historia clínica electrónica

C. Silva, et al.

Daño renal agudo y cetoacidosis diabética en pacientes pediátricos: factores de riesgo

C. Sánchez García, et al.

Función predictiva del índice de neutrófilos/linfocitos y del volumen plaquetario medio en la púrpura de Henoch-Schönlein relacionada con compromiso renal y gastrointestinal

H. I. Yakut, et al.

Artículos especiales

Causas y efectos en la falta de sueño en niños hospitalizados

C. R. Vecchi

Salud renal para todos en todos lados - de la prevención a la detección y acceso equitativo a la atención

P. Kam-Tao Li, et al.

Actualización

Cardiopatías congénitas, diagnóstico y manejo prenatal

C. H. Meller, et al.

Presentación de casos clínicos

Pediatría sanitaria

Impacto de un programa de educación terapéutica en asma en un niño y sus cuidadores

M. González Betza, et al.

¿Cuál es su diagnóstico?

Masa escrotal de reciente aparición

S. Terroba Seara, et al.

Artículos seleccionados

Resúmenes y comentarios

Archivos hace 75 años

El Lactarium

S. I. Bettinotti

Cartas al editor

Corrección

SUPLEMENTO 2

Subcomisiones, Comités y Grupos de Trabajo

Recomendaciones para el manejo de la lisis tumoral

Comité Nacional de Hematología, Oncología y Medicina Transfusional

Aspectos éticos de la toma y el uso de la fotografía en la práctica pediátrica

M. A. del Valle, et al.

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

COMISIÓN DIRECTIVA

Presidente

Dr. Omar Leonardo Tabacco

Vicepresidente 1°

Dr. Rodolfo Pablo Moreno

Vicepresidente 2°

Dra. María Eugenia Cobas

Secretaria General

Dra. Verónica Sabina Giubergia

Prosecretaria General

Dra. Elizabeth Patricia Bogdanowicz

Tesorero

Dr. Miguel Javier Indart De Arza

Secretaria de

Educación Continua

Dra. Lucrecia Georgina Arpi

Secretario de

Actas y Reglamentos

Dr. Alejandro Eugenio Pace

Secretario de

Medios y Relaciones Comunitarias
Dr. Juan Bautista Dartiguelongue

Secretario de

Relaciones Institucionales

Dr. Manuel Rocca Rivarola

Secretaria de Subcomisiones,
Comités y Grupos de Trabajo
Dra. Rosa Inés Pappolla

Secretaria de

Regiones, Filiales y Delegaciones

Dra. Fabiana Gabriela Molina

Vocal 1°

Dr. Gonzalo Luis Mariani

Vocal 2°

Dr. Eduardo Federico Cáceres Collantes

Vocal 3°

Dra. Cristina Iris Gatica

Director del Consejo de Publicaciones y Biblioteca:

Dr. José M. Ceriani Cernadas

Producción gráfica

IDEOGRAFICA
SERVICIOS EDITORIALES

☎ 4327-1172

ideografica1988@gmail.com

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. Adolfo Aguirre Correa (Hospital Pediátrico Dr. Humberto Notti, Mendoza)

Dr. Luis Alberto Ahumada (Hospital Misericordia Nuevo Siglo, Córdoba)

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

Dr. Marcelo Boer (Hospital Ramón Carrillo, Bariloche, Río Negro)

Dra. Miriam Edith Bruno (Hospital General Carlos G. Durand,
Ciudad de Buenos Aires)

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

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

Dra. Alicia Mistchenko (Hospital de Niños Dr. Ricardo Gutiérrez, Ciudad de Buenos Aires)

Comité Editorial Internacional

Dr. Fernando Álvarez (Canadá)

Dr. Raúl Bustos (Uruguay)

Dr. Dioclecio 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 Cerrachio

Corrección de estilo: Jezabel Proverbio

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

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

Publicación bimestral.

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

Tirada de esta edición: 10 000 ejemplares.

Inscripción Registro de la Propiedad Intelectual: N° 682.782. Registro Nacional de Instituciones: N° 0159.

Inscripción Personas Jurídicas: NC 4029 - Resolución N° 240/63. Inscripción Derecho de Autor N° 869.918.

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

Esta publicación no puede ser reproducida o transmitida en ninguna forma y por ningún medio electrónico, mecánico, de fotocopia, grabación u otros, sin autorización previa escrita de la *Sociedad Argentina de Pediatría*.
Secretaría: Av. Coronel Díaz 1971/75 (C1425) Buenos Aires (Argentina).

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

Suscripciones: Anual individual (socios): \$ 900. Instituciones: \$ 2700.

Para exterior: Países limítrofes: USD 70; resto de América Latina: USD 80;
otros países: USD 100 (franqueo incluido).

Forma de pago: • Giro postal o bancario a nombre de: **Sociedad Argentina de Pediatría no a la orden.**

• Débito automático por tarjeta de crédito.

• Pago on line en: <http://www.sap.org.ar>

Editorial

- 82 **El sobrediagnóstico en la práctica de la pediatría**
José María Ceriani Cernadas

Comentarios

- 84 **Educación sexual integral. El rol del pediatra**
María Elina Serra
- 86 **La nueva Nosología y clasificación de las displasias esqueléticas**
Francisco Cammarata-Scalisi

Artículos originales

- 89 **Conocimientos y manejo de la fiebre en padres de niños menores de 5 años en un hospital pediátrico**
Vanesa E. Castellano, Natalia Talamona, Norberto D. Giglio, Liliana Sabbaj y Ángela Gentile
- 95 **Concentración de vitamina D en niños sanos de 12 a 24 meses que recibieron suplementación con vitamina D hasta el año en Turquía**
Gizem Kara Elitok, Lida Bulbul, Ali Bulbul, Sebnem Cigerli y Sinan Uslu
- 102 **Apendicolito: factor explícito que ocasiona apendicitis complicada en la niñez**
Ning Wang, Xiaodong Lin, Shanshan Zhang, Wei Shen y Xuedong Wu
- 109 **Impacto del volumen de sangre extraído por flebotomía sobre el requerimiento transfusional en prematuros menores de 1500 g. Estudio cuasiexperimental**
Pablo H. Brener Dik, María F. Galletti, María P. Carrascal, Alejandra De Gregorio, Leandro Burgos Pratz, Ana M. Gómez Saldaño y Gonzalo L. Mariani
- 117 **Referencias de peso, estatura e índice de masa corporal para niñas y niños ecuatorianos de 5 a 19 años de edad**
Wilmer Tarupi, Yoan Lepage, María L. Felix, Claude Monnier, Roland Hauspie(†), Mathieu Roelants, Ricardo Hidalgo y Martine Vercauteren
- 125 **Adaptación y validación de la versión argentina de un instrumento para evaluar actividades de desarrollo profesional continuo**
Laura Fraguas, Valeria Vietto, Dolores Arceo, Fernando Vázquez Peña y Eduardo Durante
- e126 **Factores que impactan sobre la percepción de la menstruación en las adolescentes**
Juana Serret-Montoya, Miguel A. Villasís-Keever, María O. Mendoza-Rojas, Flor Granados-Canseco, Eira A. Zúñiga-Partida y Jessie N. Zurita-Cruz
- e135 **Aspectos desconocidos de la relación entre el sistema de grupo sanguíneo ABO y las morbilidades en prematuros**
Ufuk Cakir, Cuneyt Tayman y Mehmet Buyuktiryaki

Comunicaciones breves

- 132 **Registro de sobrepeso y obesidad como problema de salud por pediatras de cabecera en una historia clínica electrónica**
Carolina Silva, Valeria Mulli, Marcela Caffulli y Julio Busaniche

- 135 **Daño renal agudo y cetoacidosis diabética en pacientes pediátricos: factores de riesgo**
Carlos Sánchez García, Mónica Briones Castellanos y Artemio Velasco Morales
- 139 **Función predictiva del índice de neutrófilos/linfocitos y del volumen plaquetario medio en la púrpura de Henoch-Schönlein relacionada con compromiso renal y gastrointestinal**
Halil I. Yakut, Tuba Kurt, Nermin Uncu, F. Semsá Cayci y Banu Celikel Acar

Artículos especiales

- e143 **Causas y efectos en la falta de sueño en niños hospitalizados**
Carlos R. Vecchi
- e148 **Salud renal para todos en todos lados - de la prevención a la detección y acceso equitativo a la atención**
Philip Kam-Tao Li, Guillermo Garcia-Garcia, Siu-Fai Lui, Sharon Andreoli, Winston Wing-Shing Fung, Anne Hradsky, Latha Kumaraswami, Vassilios Liakopoulos, Ziyoda Rakhimova, Gamal Saadi, Luisa Strani, Ifeoma Ulasi y Kamyar Kalantar-Zadeh en representación del World Kidney Day Steering Committee

Actualización

- e149 **Cardiopatías congénitas, diagnóstico y manejo prenatal**
César H. Meller, Sofía Grinenco, Horacio Aiello, Antonela Córdoba, María M. Sáenz-Tejera, Pablo Marantz y Lucas Otaño

Presentación de casos clínicos

e162-e210

Pediatría sanitaria

- 145 **Impacto de un programa de educación terapéutica en asma en un niño y sus cuidadores**
Mónica González Betlza, Ivonne Bruno, Lourdes Yemini, Carolina Zúñiga y Osvaldo Bello Pedrosa

¿Cuál es su diagnóstico?

- 150 **Masa escrotal de reciente aparición**
Sandra Terroba Seara, Sara Fuentes Carretero, José M. Pradillos Serna y Erick Ardela Díaz

Artículos seleccionados

- e211 **Resúmenes y comentarios**

Archivos hace 75 años

- e217 **El Lactarium**
Saúl Isabelino Bettinotti

Cartas al editor

e231-e233

94 Corrección

SUPLEMENTO 2

Subcomisiones, Comités y Grupos de Trabajo

- S59 **Recomendaciones para el manejo de la lisis tumoral**
Comité Nacional de Hematología, Oncología y Medicina Transfusional
- S64 **Aspectos éticos de la toma y el uso de la fotografía en la práctica pediátrica**
Miguel A. del Valle, Lidia C. Albano, María C. Orsi y María del C. Martínez Perea

Editorial (full text in e-version)

- 82 **Overdiagnosis in pediatric practice**
José María Ceriani Cernadas

Comments (full text in e-version)

- 84 **Comprehensive sex education. The role of pediatricians**
María Elina Serra
- 86 **The new Nosology and classification of genetic skeletal disorders**
Francisco Cammarata-Scalisi

Original articles (full text in e-version)

- 89 **Knowledge and management of fever in parents of children under 5 years of age at a children's hospital**
Vanesa E. Castellano, Natalia Talamona, Norberto D. Giglio, Liliana Sabbaj and Ángela Gentile
- 95 **Vitamin D levels of 12-24-month-old healthy children in Turkey who received vitamin D supplementation until the age of one year**
Gizem Kara Elitok, Lida Bulbul, Ali Bulbul, Sebnem Cigerli and Sinan Uslu
- 102 **Appendicolith: an explicit factor leading to complicated appendicitis in childhood**
Ning Wang, Xiaodong Lin, Shanshan Zhang, Wei Shen and Xuedong Wu
- 109 **Impact of the volume of blood collected by phlebotomy on transfusion requirements in preterm infants with birth weight of less than 1500 g. A quasi-experimental study**
Pablo H. Brener Dik, María F. Galletti, María P. Carrascal, Alejandra De Gregorio, Leandro Burgos Pratz, Ana M. Gómez Saldaño and Gonzalo L. Mariani
- 117 **Growth references for weight, height, and body mass index for Ecuadorian children and adolescents aged 5-19 years**
Wilmer Tarupi, Yoan Lepage, María L. Felix, Claude Monnier, Roland Hauspie(†), Mathieu Roelants, Ricardo Hidalgo and Martine Vercauteren
- 125 **Adaptation and validation of the Argentine version of an instrument to assess continuing professional development activities**
Laura Fraguas, Valeria Vietto, Dolores Arceo, Fernando Vázquez Peña and Eduardo Durante
- e126 **Factors that impact on the perception of menstruation among female adolescents**
Juana Serret-Montoya, Miguel A. Villasis-Keever, María O. Mendoza-Rojas, Flor Granados-Canseco, Eira A. Zúñiga-Partida and Jessie N. Zurita-Cruz
- e135 **Unknown aspects of the relationship between ABO blood group system and preterm morbidities**
Ufuk Cakir, Cuneyt Tayman and Mehmet Buyuktiryaki
- ## Brief reports (full text in e-version)
- 132 **Recording of overweight and obesity as a health problem by primary care pediatricians in an electronic medical record**
Carolina Silva, Valeria Mulli, Marcela Caffulli and Julio Busaniche

- 135 **Acute kidney injury and diabetic ketoacidosis in pediatric patients: risk factors**
Carlos Sánchez García, Mónica Briones Castellanos and Artemio Velasco Morales
- 139 **Predictive role of neutrophil to lymphocyte ratio and mean platelet volume in Henoch-Schönlein purpura related gastrointestinal and renal involvement**
Halil I. Yakut, Tuba Kurt, Nermin Uncu, F. Semsá Cayci and Banu Celikel Acar

Special articles (full text in e-version)

- e143 **Causes and effects of lack of sleep in hospitalized children**
Carlos R. Vecchi
- e148 **Kidney health for everyone everywhere - from prevention to detection and equitable access to care**
Philip Kam-Tao Li, Guillermo Garcia-Garcia, Siu-Fai Lui, Sharon Andreoli, Winston Wing-Shing Fung, Anne Hradsky, Latha Kumaraswami, Vassilios Liakopoulos, Ziyoda Rakhimova, Gamal Saadi, Luisa Strani, Ifeoma Ulasi and Kamyar Kalantar-Zadeh for the World Kidney Day Steering Committee

Review (full text in e-version)

- e149 **Congenital heart disease, prenatal diagnosis and management**
César H. Meller, Sofía Grinenco, Horacio Aiello, Antonela Córdoba, María M. Sáenz-Tejera, Pablo Marantz and Lucas Otaño

Case reports

e162-e210

Sanitary pediatrics

- 145 **Impact of a program of health education for the asthmatic child and their families**
Mónica González Betlza, Ivonne Bruno, Lourdes Yemini, Carolina Zúñiga and Osvaldo Bello Pedrosa

What is your diagnosis?

- 150 **Scrotal mass of recent appearance**
Sandra Terroba Seara, Sara Fuentes Carretero, José M. Pradillos Serna and Erick Ardelá Díaz

Selected papers from current literature

e211 Abstracts and commentaries

Archivos 75 years ago

- e217 **The Lactarium**
Saúl Isabelino Bettinotti

Letters

e231-e233

94 Correction

SUPPLEMENT 2

Commissions, Committees and Working Groups

- S59 **Recommendations for tumor lysis syndrome management**
National Committee on Hematology, Oncology and Transfusion Medicine

- S64 **Ethical aspects of taking and using photographs in pediatric medical practice**
Miguel A. del Valle, Lidia C. Albano, María C. Orsi and María del C. Martínez Perea

El sobrediagnóstico en la práctica de la pediatría

Overdiagnosis in pediatric practice

Desde hace muchas décadas, la medicina ha ido progresivamente decayendo en una de sus columnas principales, que es la del humanismo. Sin duda, esta columna es absolutamente imprescindible en todas las acciones que realizamos los médicos. Asimismo, en esta columna figura la ética, que todo médico debe mantener siempre, ya sea en la atención clínica, como en otras actividades que los médicos realizan.

Por otro lado, a partir de los años posteriores de la segunda guerra mundial, con mucho más impulso en la década de 1950, la medicina fue logrando un enorme crecimiento de la otra columna, que es la ciencia. Las investigaciones que se realizaban, resultaron cada vez mejores y en mayor número, que en forma progresiva hicieron que la ciencia creciera muchísimo hasta hoy en día. Aun cuando la ciencia haya logrado múltiples mejoras en la mayoría de las enfermedades, debemos tener en cuenta que ha ido desplazando al humanismo, y asimismo, las investigaciones tuvieron intereses económicos, y algunos han sido inadecuados.

También se incrementó en forma muy progresiva las investigaciones que se relacionaban con los medicamentos. A medida que los años fueron pasando, el uso de medicamentos fue aumentando cada vez más, la mayoría son efectivos y otros son riesgosos y pueden producir daño.

El tercer aspecto es la tecnología, que fue alcanzando una gran influencia a la medicina, basada por el incesante desarrollo tecnológico en un apabullante progreso. A partir de su frecuente uso, provocó que los médicos estuvieran cada vez más sometidos a la tecnología. Este avanzar también llegó a la gente, que comenzó a tener la creencia que con ella todo iba a ser mejor, y por lo tanto fue aumentando la falsa ilusión de que a través de ella, la medicina podría solucionar todos sus problemas.

Este breve resumen de los notorios aspectos que he señalado, se relacionan en buena parte con el exceso de los médicos en señalar un diagnóstico, que realmente no existe.

En general, el sobrediagnóstico en niños significa decirles a los padres, que su hijo puede tener alguna enfermedad. Esto ocurre en especial, cuando concurren a consulta en los consultorios,

aunque también puede ser en niños que están hospitalizados.

Esto suele llevar al médico a indicar varios estudios, incluso radiografías, tomografía computada (TC) y otros, aunque son totalmente innecesarios y con frecuencia pueden producir un mayor daño. La intensa radiación ionizante de la TC produjo en niños durante varios años uno de los mayores riesgos, en especial durante la segunda infancia y la adolescencia. En todo momento, los pediatras deben tener en cuenta esta grave situación ya que es sumamente perjudicial en los niños y por lo tanto hay que protegerlos, debido a que son más radiosensibles que los adultos.

La aplicación inadecuada de la radiación en niños, ocurrió desde que apareció la TC en la medicina, y su uso continuó durante varios años, principalmente en aquellos que ingresaban a los servicios de Emergencia en hospitales debido a un traumatismo craneal o un cuadro clínico de una posible apendicitis. Luego de los varios años de uso de la TC en niños, surgieron publicaciones donde encontraron que los que habían recibidos radiación ionizante, tenían cuatro veces más riesgos de padecer cáncer, en especial leucemia y tumores cerebrales.^{1,2}

Esto muestra que en esos años los pediatras, en especial en la emergencia, realizaban un típico sobrediagnóstico, ya que luego de realizar el examen clínico solicitaban varios estudios e incluso la TC, aunque el niño estuviera bien. Esos riesgos fueron disminuyendo marcadamente en estos últimos años por los graves daños de la radiación. Asimismo, cuando realmente era necesario que el niño necesitara una imagen diagnóstica, se recurrió a una ecografía, y si esta imagen no es efectiva, se solicita la resonancia magnética que no tiene radiación. Asimismo, es de señalar que para evitar ese riesgo, surgieron en muchos países varias campañas para eliminar la radiación ionizante en los estudios de imágenes en pediatría.³

El sobrediagnóstico en la atención pediátrica es de menor frecuencia, siendo alrededor de 10 % del realizado en adultos. Sin embargo, el daño en niños puede ser más perjudicial en varios trastornos que son producidos por el médico, y no por una enfermedad. Un ejemplo, es cuando el pediatra indica en forma innecesaria

la administración de medicamentos que pueden generar un riesgo potencialmente grave, debido a que ha cometido un error de diagnóstico. Una muy frecuente situación ocurre cuando los médicos indican antibióticos a los niños que tienen resfrío común, rinitis y catarro, siendo que en cerca del 90 % su origen es viral. En el Centro de Control y Prevención de Enfermedades de EE. UU. (CDC en siglas del inglés) estimaron un porcentaje alarmante de este problema, que alcanza alrededor del 50 % de los antibióticos innecesarios, que se prescriben en pacientes hospitalizados y en la atención ambulatoria. Otros datos del CDC muestran que 4 de cada 10 niños que son llevados a la consulta con un resfrío común, reciben antibióticos.

Un estudio publicado hace unos años,⁴ señaló que el 57 % de los niños atendidos por infección respiratoria aguda alta en consultorios, eran medicados con antibióticos.

La inadecuada actitud del mal uso de antibióticos en niños, puede con cierta frecuencia incrementar el desarrollo de la resistencia a los antibióticos. Este grave problema se ha difundido en la gran mayoría de países, y representa un daño importante en todo el mundo.

Tal como nos señala la Dra. Virginia A. Moyer,⁵ estas conductas de los médicos al indicar medicamentos inadecuados en niños, producen cada vez un mayor mal, y cuyo uso, al causar daño genera la "medicalización" de los pacientes. Asimismo, el exceso inadecuado del tratamiento en niños, aumenta notoriamente el costo de los medicamentos que los padres deben realizar.

El sobrediagnóstico suele generar un error y eso ha ido ocurriendo por los escasos minutos que el médico otorga a los pacientes y a los padres. Actualmente, en muchos países, la duración de la consulta no supera los 10 minutos, lo cual produce no solo la solicitud excesiva de estudios e imágenes, sino también la equivocación del médico por una falla del conocimiento. Esto es irónico, los médicos dicen que no tienen tiempo en sus rutinas para atender y pensar, justo cuando la necesidad de pensar profundamente es más urgente que nunca. Este problema cognitivo (no saber lo que uno no sabe) hace que el médico crea haber hecho el diagnóstico apropiado o que tomó la decisión correcta, cuando no ha sido así.⁶

Esto suele ser frecuente en la actividad debido a que en la medicina actual los profesionales cada vez más no aceptan ni toleran la incertidumbre,

que es una de las actitudes esenciales que deben tener los médicos. De actuar correctamente, ante situaciones complejas, la incertidumbre les permitirá al pediatra reflexionar acerca de cuál o cuáles serían las opciones más adecuadas, antes de tomar decisiones inadecuadas.

Para poder reducir el sobrediagnóstico y sus errores, los médicos deben tener suficientes conocimientos, a fin de poder desarrollar un correcto resultado de valor para estar seguro que no surgirán trastornos o eventos adversos en los niños.

Para finalizar, muestro un soberbio concepto que nos dejó William Silverman en su publicación en *Pediatrics*⁷ denominada "Compassión u oportunismo". En su comienzo plantea: **¿Cómo haremos para trazar una línea entre lo que sabemos y lo que hacemos?; ¿Sabemos lo suficiente de las consecuencias médicas y sociales de nuestras intervenciones para proceder con confianza? Nuestra capacidad de restringirnos debe ser proporcional al poder que tenemos.** ■

José María Ceriani Cernadas
Editor

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2020.82>

Texto completo en inglés:

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2020.eng.82>

Cómo citar: Ceriani Cernadas JM. El sobrediagnóstico en la práctica de la pediatría. *Arch Argent Pediatr* 2020;118(2):82-83.

REFERENCIAS

- Pearce MS, Salotti JA, Little MP, McHugh K, et al. Radiation exposure from CT scans in childhood and subsequent risk of leukaemia and brain tumours: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2012 ;380(9840):499-505.
- Rollins MD, Barnhart DC, Greenberg RA, Scaife ER, et al. Neurologically intact children with an isolated skull fracture may be safely discharged after brief observation. *J Pediatr Surg*. 2011;46(7):1342-6.
- Richards MK, Kotagal M, Goldin AB. Campaigns against ionizing radiation and changed practice patterns for imaging use in pediatric appendicitis. *JAMA Pediatr*. 2015;169(8):720-1.
- Kronman MP, Zhou C, Mangione-Smith R. Bacterial prevalence and antimicrobial prescribing trends for acute respiratory tract infections. *Pediatrics*. 2014;134 (4):e 956-65.
- Moyer VA. Sobrediagnóstico: "Un mal que daña a nuestros niños". *Arch Argent Pediatr*. 2018;116(6):426-9.
- Obermeyer Z, Lee TH. Lost in Thought: The Limits of the Human Mind and the Future of Medicine. *N Engl J Med*. 2017;377(13):1209-11.
- Silverman WA. Compassion or opportunism? *Pediatrics*. 2004;113(2):402-3.

Overdiagnosis in pediatric practice

For many decades now, medicine has suffered a progressive downturn in one of its main pillars: humanism. Undoubtedly, this pillar is indispensable in every action taken by physicians. Humanism also encompasses ethics, which every physician should maintain at all times in every activity carried out, both in relation to medical care and any other activity performed by them.

On the other side, in the first years after World War II, especially in the 1950s, a sharp growth was achieved in another pillar of medicine: science. Investigations yielded increasingly better and greater results, which progressively allowed science to grow and become what it is today. Even with the multiple improvements achieved by science in relation to most health conditions, it is worth noting that it has slowly displaced humanism; in addition to this, economic interests have been behind investigations, some of which have not been adequate.

The number of drug-related studies also increased progressively. As years went by, medication use became more common; most drugs are effective, while others may pose risks and damages.

The third pillar is technology, which has greatly influenced medicine, based on the continuing technological development that has now turned into an overwhelming progress. A frequent use of technology has led physicians to become increasingly subdued by it. Such advances also reached people, who started believing that technology would improve everything, thus also leading to the greater delusion that it would help medicine to solve all of its problems.

This brief summary of the most salient aspects is in part also related to the fact that physicians excessively make a diagnosis that actually does not exist.

In general, overdiagnosis in children entails telling the parents that their child may have a disease. This is especially the case of children attending outpatient offices, although it may also take place in those admitted to a hospital.

It usually leads physicians to order several tests, including X-rays, computed tomography (CT) scans, and others studies that are completely unnecessary and may usually result in a bigger damage. Exposure to an intense ionizing radiation from CT scans has been, for

several years, one of the greatest risks, especially in children, mostly in their early childhood and adolescence. This is a serious situation that pediatricians should take into account at all times because radiation is extremely harmful for children since they are more sensitive than adults; therefore, it is really important to protect them.

An inadequate exposure to radiation in children has been a topic of discussion ever since CT scans were introduced in medicine, and for several years, they were done mostly in patients admitted to the emergency department with a traumatic brain injury or potential appendicitis. After several years of using CT scans in children, studies were published that determined that patients who had been exposed to ionizing radiation had four times more risks of cancer, especially leukemia and brain tumors.^{1,2}

This indicates that, in those years, pediatricians, especially those working at emergency departments, typically tended to overdiagnosis, because after a clinical examination, they would request several tests, including CT scans, even when the child was well. These risks decreased sharply in recent years due to the awareness of the severe damage caused by radiation. In addition, when it is actually necessary to obtain a diagnostic image in a child, an ultrasound is considered more adequate and, if not effective, a magnetic resonance imaging should be ordered because it does not involve radiation. Likewise, it is worth noting that to prevent such risk, many countries launched several campaigns to eliminate ionizing radiation from imaging tests in pediatrics.³

Overdiagnosis in pediatric care is less frequent, approximately 10 % of that observed in adults. However, the damage in children may be even worse due to several disorders that are caused by the physician, not by a disease. For example, when pediatricians order an unnecessary drug that may lead to a potentially severe risk due to a diagnostic error. A very common situation is when physicians prescribe antibiotics in children with a common cold, rhinitis, and catarrh, knowing that almost 90 % of these cases are viral. The US Centers for Disease Control and Prevention (CDC) have reported that this problem reaches an alarmingly high percentage, approximately 50 % of prescribed antibiotics are unnecessary, and this occurs with inpatients

and outpatients alike. Other data from the CDC indicate that four out of ten children seen at a doctor's office for a common cold receive antibiotics.

A study published a few years ago⁴ indicated that 57 % of children seen at a doctor's office due to an acute upper respiratory infection were prescribed antibiotics.

Such inadequate behavior of antibiotic misuse in children may frequently lead to a higher development of antibiotic resistance. This is a severe problem that has been observed in most countries and accounts for a major damage worldwide.

As pointed out by Dr. Moyer,⁵ such behavior among physicians of prescribing inadequate medications in children is causing an increasingly greater evil, with such damage leading to the "medicalization" of patients. In addition, an inadequate excessive treatment in children remarkably leads to higher medications costs faced by parents.

Overdiagnosis usually leads to errors, and this has also been due to the scarce time that pediatricians take to see their patients and their parents. Currently, in many countries, an office visit lasts less than 10 minutes, which results not only in excessive orders for tests and imaging studies, but also in physician's mistakes due to a lack of knowledge. This is ironic. Physicians say that they have no time to see patients and think as part of their routine practice, but that is the moment when thinking deeply is more urgent than ever. Such cognitive problem (not knowing that you do not know) makes physicians believe that they have made an adequate diagnosis or the right decision, but that is not the case.⁶

This is common in medical practice because, in the current field of medicine, health care providers do not accept or tolerate uncertainty, which is a critical attitude that physicians should have. If they take correct actions in complex situations, uncertainty will allow pediatricians to reflect on which would be a more adequate option before making an incorrect decision.

In order to reduce overdiagnosis and errors, physicians should have enough knowledge to develop an adequate valuable result and, thus, be sure that children will not develop any disorder or adverse event.

To conclude, I would like to note a magnificent concept by William Silverman in his publication in *Pediatrics*⁷ called *Compassion or Opportunism?* The article opens with: How can we draw a line between what we know and what we do? Do we know enough about the medical and social consequences of our interventions to proceed confidently? Our ability to restrict ourselves should be proportionate to the power we have. ■

José María Ceriani Cernadas, M.D.
Editor

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2020.eng.82>

To cite: Ceriani Cernadas JM. Overdiagnosis in pediatric practice. *Arch Argent Pediatr* 2020;118(2):82-83.

REFERENCES

1. Pearce MS, Salotti JA, Little MP, et al. Radiation exposure from CT scans in childhood and subsequent risk of leukaemia and brain tumours: a retrospective cohort study. *The Lancet, Early Online Publication*, (2012)
2. Rollins MD, Barnhart DC, Greenberg RA, et al. Neurologically intact children with an isolated skull fracture may be safely discharged after brief observation. *J Pediatr Surg* 2011;46(7):1342-6
3. Morgan RK, Kotagal M, Adam BG. Campaigns Against Ionizing Radiation and changed Practice Patterns for Imaging Use in Pediatric Appendicitis. *JAMA Pediatr*. Published online June 22, 2015.
4. Kronman MP, Zhou C, Mangione-Smith R. Bacterial prevalence and antimicrobial prescribing trends for acute respiratory tract infections. *Pediatrics*. 2014 Oct;134 (4):e956-65.
5. Moyer VA. Sobrediagnóstico: "Un mal que daña a nuestros niños". *Arch Argent Pediatr* 2018;116 (6):426-429
6. Obermeyer Z, Lee TH. The complexity of medicine now exceeds the capacity of the human mind. *NEJM*, Perspective September 28, 2017.
7. Silverman W. Compasión u oportunismo. *Pediatrics*, 2004;113;402.

Educación sexual integral. El rol del pediatra

Comprehensive sex education. The role of pediatricians

La sexualidad, entendida como el modo en el que uno se percibe, se expresa y se relaciona con otras personas, es multidimensional. No está restringida al aspecto o relaciones físicas con otros, sino que implica la identidad, el rol social, la afectividad y las emociones. Esta mirada, que es hoy más abarcativa que en el pasado, permite entonces entender que no se trata de un tema que aparece en la pubertad, con los cambios propios del desarrollo sexual, sino que está presente durante toda la vida.

El derecho a disfrutar del mejor estado de salud posible, establecido por la Convención de los Derechos del Niño, incluye, necesariamente, la educación sexual integral. Más aún, ella es relevante para proteger otros derechos allí contemplados: a la educación, a la equidad y a la inclusión.¹

Además de que la educación sexual implica la promoción del ejercicio de derechos, y coincidentemente con ello, responde a la necesidad de trabajar sobre distintas problemáticas sociales que atraviesan hoy la infancia. Ellas incluyen el abuso sexual infantil, cuya incidencia en Argentina no se registra, pero fue el motivo de más de 2000 denuncias en 2017. Éste sucede en más del 50 % de las veces en el hogar y es perpetrado por alguien del entorno familiar en el 70 % de los casos.² También otras modalidades de vulneración de derechos como la experiencia de violencia intrafamiliar, incluso como modalidad de disciplina, afecta al 70 % de los niños y adolescentes en nuestro país.³ Estas circunstancias de adversidad tienen gran impacto durante la infancia, pero se asocian también al desarrollo de múltiples problemas de salud en la adultez. Dado que estas situaciones son más frecuentes en el ámbito familiar, es imperioso ofrecer herramientas y apoyo a todos los niños en entornos educativos formales y no formales, en los que el educador se erige como quien resguarda los derechos. Idéntico rol corresponde a los profesionales de la salud, quienes también somos responsables por la naturaleza de nuestra tarea y desde la óptica legal de abogar por el bienestar de nuestros pacientes.⁴

Las problemáticas abordadas por la educación sexual integral incluyen también el embarazo y parentalidad adolescente. En Argentina el 16 % de los nacimientos corresponden a madres menores

de 20 años. Anualmente, 3000 niñas menores de 15 años se convierten en madres.³ Esto tiene implicancias negativas no solamente en la salud de cada niña y su recién nacido sino también en la esfera educativa y social.

Otro eje que inquieta es el contagio de enfermedades de transmisión sexual (ETS). Si bien prácticamente la totalidad de los adolescentes recibió información sobre la infección por VIH y la tasa de contagio tiende al descenso, la tasa de notificación de otras ETS presenta un aumento constante desde hace algunos años. Por ejemplo, la tasa de notificación de sífilis temprana se triplicó desde 2013 hasta 2017.⁵

La violencia intraescolar, un fenómeno que atañe a 1 de cada 3 estudiantes, constituye también un tema relevante por cuanto hace a la integridad y el respeto por el otro. Algunas formas de violencia entre pares, a través del uso de tecnologías de información y comunicación, modalidad de interacción hoy frecuente en niños y adolescentes, requiere de alfabetización mediática para evitar los usos inapropiados que pueden resultar en situaciones de ciberacoso y *sexting*. Muchas de estas situaciones son resultantes de normas y estereotipos de género.⁶

Todas las problemáticas enunciadas tienen un denominador común que puede resumirse en la vulneración de derechos, y es a partir de ello que surge como necesario garantizar el conocimiento, el desarrollo de habilidades de autoprotección y el brindar un espacio de escucha que permita detectar y actuar en esas situaciones en pos del mejor interés del niño.

En Argentina, la Ley 26150 estableció en 2006 el Programa de Educación Sexual Integral.⁷ Sus propósitos son comunes con la Ley de Protección Integral de Derechos de Niños, Niñas y Adolescentes (Ley 26061) y están en consonancia con las orientaciones técnicas de la UNESCO. No se trata de dictar una asignatura sobre el tema, sino de un abordaje que es transversal a las diferentes materias escolares. Sus ejes temáticos contemplan el conocimiento de los derechos propios y el respeto de los ajenos, el reconocimiento de las personas como sujetos diversos entre sí pero con iguales derechos, la expresión y reflexión sobre el valor de las emociones y los vínculos con los demás, la propia identidad, la responsabilidad y el conocimiento

sobre el autocuidado, la planificación de la vida personal y reproductiva, y la prevención de situaciones de abuso, maltrato y violencia. De este modo, la educación en sexualidad integral no se restringe a explicar riesgos o enfermedades, sino que abarca distintos aspectos del bienestar de la persona en los diferentes momentos de la vida, en relación a sí mismo y con otros.⁸

Los lineamientos internacionales sobre el tema se refieren a una educación gradual, acorde a la edad, basada en evidencia científica, relevante para el contexto cultural y con un enfoque de derecho.⁸ De modo que, a diferencia de lo que en ocasiones resulta una inquietud para algunas familias, se trata de un enfoque respetuoso de las individualidades. El ámbito de aplicación incluye necesariamente la escuela, sin por ello excluir ni la familia ni los entornos de educación no formal. Esto es fácil de comprender si se toma en cuenta que gran proporción de las situaciones de vulneración de derechos suceden en el seno familiar, por un lado, y que el Estado es, por ley, garante del ejercicio de derechos de los niños.⁶

A pesar de lo antes expuesto, aún surgen controversias entre diferentes actores de la comunidad respecto a si es adecuado y beneficioso el ofrecer estas herramientas dentro del ámbito escolar. Estas inquietudes son bien intencionadas, pero se deben posiblemente a que algunas de las problemáticas de la infancia y la adolescencia aún no se visibilizan con la magnitud, características y urgencia que verdaderamente tienen, así como a la falta de información veraz y de conocimiento sólido del tema. También en ocasiones continúa considerándose, en contrario al paradigma vigente, al niño como un objeto de protección, y no como un auténtico sujeto de derechos sobre el que a los adultos nos caben responsabilidades.

Dos dudas son las que habitualmente se exponen: el que los programas educativos resulten en la iniciación sexual más temprana, y el que los mismos influyan sobre la identidad y/o orientación sexual de los niños y adolescentes. Sobre esto último no hay estudios en relación al efecto de los programas, aunque sí hay evidencia de que la orientación sexual de la pareja parental, primeros y primordiales educadores, no tiene influencia sobre la identidad y orientación sexual de los niños.⁹ Con respecto a la eficacia de los programas, los estudios muestran que los programas educativos integrales resultaron en la reducción de comportamientos de riesgo (retraso en el inicio de las relaciones sexuales, menor número de parejas y actividad sexual con

protección).¹⁰ Aún no hay resultados sobre el resto de los aspectos que implica la integralidad de estos programas, cuyos estudios requieren de un período de seguimiento más prolongado.

En este marco, es necesario que los pediatras podamos dar una respuesta profesional a las necesidades tanto de los niños y las familias como de otros profesionales. No solamente es preciso que aprendamos respecto de qué es lo que verdaderamente proponen los programas educativos sobre el tema y las experiencias ya desarrolladas en otras regiones, sino que actualicemos nuestro conocimiento buscando la mejor evidencia científica disponible para ser una fuente fidedigna de consulta, para dar apoyo a las familias en las distintas etapas de la crianza, para acompañar el crecimiento y desarrollo integral de nuestros pacientes respetando su individualidad y para abogar en nuestra práctica cotidiana en pos del pleno ejercicio de derechos de la infancia y la adolescencia. ■

Dra. María Elina Serra

Programa de Prevención en Salud
para Centros de Cuidado Infantil.

FUNDASAMIN-Fundación para la Salud Materno Infantil,
CABA, Argentina.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2020.84>

Texto completo en inglés:

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2020.eng.84>

Cómo citar: Serra ME. Educación sexual integral. El rol del pediatra. *Arch Argent Pediatr* 2020;118(2):84-86.

REFERENCIAS

1. Asamblea General de las Naciones Unidas. Convención de los Derechos del Niño, Noviembre de 1989. Madrid: UNICEF; 2006. [Acceso: 7 de octubre de 2019]. Disponible en: <https://www.un.org/es/events/childrenday/pdf/derechos.pdf>
2. Programa Víctimas de Violencia. Estadísticas sobre abuso sexual infantil en la Argentina. 2016. [Acceso: 1 de octubre de 2019]. Disponible en: <https://www.argentina.gob.ar/abusosexualinfantil/estadisticas>
3. UNICEF. Estado de situación de la niñez y la adolescencia en Argentina. 2016. [Acceso: 4 de octubre de 2019]. Disponible en: <https://www.unicef.org/argentina/media/2211/file/SITAN.pdf>
4. Ley Nacional 26.062/05. Ley de Protección Integral de los Derechos de las Niñas, Niños y Adolescentes. Buenos Aires, 21 de octubre de 2005. [Acceso: 3 de octubre de 2019]. Disponible en: https://www.oas.org/dil/esp/Ley_de_Proteccion_Integral_de_los_Derechos_de_las_Ninas_Ninos_y_Adolescentes_Argentina.pdf
5. Argentina. Ministerio de Salud y Desarrollo Social. Boletín sobre el VIH, sida e ITS en la Argentina. 2018;21(35). [Acceso: 4 de octubre de 2019]. Disponible en: <http://www.msal.gob.ar/images/stories/bes/graficos/000000>

- 1385cnt-2018-12-20_boletin-epidemiologico-vih-sida-its_n35.pdf
6. Orientaciones internacionales para abordar la violencia de género en el ámbito escolar. París: ONU/UNESCO; 2019. [Acceso: 4 de octubre de 2019]. Disponible en: <https://unesdoc.unesco.org/ark:/48223/pf0000368125/PDF/368125spa.pdf.multi>
 7. Ministerio Nacional de Educación. Programa Nacional de Educación Sexual Integral. Lineamientos Curriculares para la Educación Sexual Integral Ley Nacional N° 26.150. 2018. [Acceso: 4 de octubre de 2019]. Disponible en: https://www.argentina.gob.ar/sites/default/files/lineamientos_0.pdf
 8. UNESCO, Programa Conjunto de las Naciones Unidas sobre el VIH/SIDA, Fondo de Población de las Naciones Unidas, Fondo de las Naciones Unidas para la Infancia, et al. International technical guidance on sexuality education-Evidence-Informed Approach. París: UNESCO; 2018. [Acceso: 1 de octubre de 2019]. Disponible en: <https://unesdoc.unesco.org/ark:/48223/pf0000260770>
 9. Tasker F. Lesbian mothers, gay fathers, and their children: a review. *J Dev Behav Pediatr.* 2005; 26(3):224-40.
 10. Fondo de Publicaciones de las Naciones Unidas. Directrices operacionales del UNFPA para la educación integral de la sexualidad: un enfoque basado en los derechos humanos y género. Nueva York: UNFPA; 2014. [Acceso: 1 de octubre de 2019]. Disponible en: https://www.unfpa.org/sites/default/files/pub-pdf/UNFPA_OperationalGuidanceREV_ES_web.pdf

La nueva Nosología y clasificación de las displasias esqueléticas

The new Nosology and classification of genetic skeletal disorders

En el último cuatrimestre de 2019, se presentó en el *American Journal of Medical Genetics*, la nueva clasificación y Nosología de las displasias esqueléticas, la cual es muy esperada por los clínicos y agrupan a estas entidades según el fenotipo y la base molecular. Por tanto, su naturaleza sigue siendo un sistema "híbrido" en el sentido que no siempre se basa en el mismo criterio. Algunas entidades están agrupadas de acuerdo al gen causal, otras comparten características radiológicas comunes, un curso clínico similar (letalidad) o afectación de partes similares del esqueleto.

Un grupo de expertos en Radiología, Cirugía Ortopédica, Pediatría y Genética se reunieron en París, hace cincuenta años y propusieron desarrollar la Nomenclatura Internacional de Enfermedades Constitucionales y Óseas, con el objetivo de alcanzar un acuerdo sobre los diversos trastornos esqueléticos. Estos presentaron una creciente evidencia en la heterogeneidad, siendo apreciado por la comunidad médica la cual comenzó a percibir la diversidad clínica y de los hallazgos radiológicos, quedando claro que no todas las personas con extremidades cortas tienen acondroplasia (OMIM 100800), e igualmente no todos los individuos con un tronco corto tienen el síndrome de Morquio o mucopolisacaridosis tipo IV (OMIM 25300 y 253010). Fueron diversas las reuniones hasta que treinta años después en 1999 se establece la Sociedad Internacional de Displasia Esquelética (ISDS, por sus siglas en inglés), cuyas revisiones de la nomenclatura (nosología) se delegaron a expertos del Comité

nominados dentro del seno de la institución, que presenta una combinación de experiencia clínica, radiológica y genética. Los expertos fueron presentando sus revisiones y la última representa la décima edición de la Nosología y clasificación de los trastornos esqueléticos.¹

Esta comprende 461 trastornos divididos en 42 grupos diferentes.¹ La anterior clasificación (2015) fue de 436 con igual número de grupos,² pero dos de ellos, el 18 y el 19 han cambiado de nombre. Los genes actualmente son de 437 en 425 trastornos que representan el 92 %, ¹ en comparación del 58 % en el año 2006.³

Se debe conocer que:

1. Variantes patogénicas en un gen puede causar varios fenotipos, por ejemplo: (grupo 1), llamado condrodisplasia FGFR3, conjunto de entidades producidas por mutaciones del gen *FGFR3*, y cuyas diferentes mutaciones (heterogeneidad genética alélica), pueden ocasionar la displasia tanatóforica tipo 1 y 2 (OMIM 187600 y 187601) respectivamente, la ya comentada acondroplasia, hipoacondroplasia (OMIM 146000), acondroplasia severa con retardo del desarrollo y acantosis *nigricans*, el cual recibe el acrónimo de síndrome de SADDAN, por sus siglas en inglés (OMIM 616482), camptodactilia, talla alta e hipoacusia, síndrome de CATSHL (OMIM 610474). Todos excepto este último presentan un patrón de herencia autosómico dominante, ya que el síndrome de CATSHL puede exhibir un patrón de herencia autosómico dominante o recesivo. Además de las entidades ya comentadas,

33 distintas craneosinostosis sindromáticas como por ejemplo, el síndrome de LADD (OMIM 149730), y 41 fenotipos diversos se encuentran relacionado con mutación del gen *FGFR3*.

En el grupo 33, denominado síndromes de craneosinostosis, las craneosinostosis similar a Crouzon con acantosis *nigricans* (OMIM 612247), craneosinostosis tipo Muenke (OMIM 602849) y el fenotipo similar al síndrome de Saethre-Chozen, se deben igualmente a mutaciones en el gen *FGFR3*.

2. Un fenotipo puede ser causado por varios genes (heterogeneidad genética de locus), por ejemplo: (grupo 25), llamado osteogénesis imperfecta o disminución de la densidad ósea. La osteogénesis imperfecta tipo 1, no deformante con persistencia de escleras azules (OMIM 166200), puede ser causada por mutaciones en los genes *COL1A1* o *COL1A2*, ambos con patrón de herencia autosómico dominante. Estos dos genes, además de los *CRTAP*, *LEPRE1* y *PPIB* pueden ser responsables de la osteogénesis imperfecta tipo 2, forma perinatal letal (OMIM 166210, 610854, 610915 y 259440). Cuando se debe a los genes *COL1A1* o *COL1A2*, se mantiene el patrón de herencia autosómico dominante, y en el resto de los genes descritos, el patrón de herencia es autosómico recesivo, y así sucesivamente con el resto de entidades que conforman este grupo.

Fenotipos que muestran heterogeneidad genética de locus, pero que son clínica y/o radiológicamente indistinguibles entre sí, se incluyen en la Nosología. Los ejemplos la displasia epifisaria múltiple con patrón de herencia autosómica dominante (grupo 10), enanismo primordial osteodisplásico microcefálico (grupo 19), condrod displasia *puntata* rizomélica (grupo 21) y la osteopetrosis de forma infantil severa (grupo 23).¹

Se han agregado nuevas entidades al (grupo 13) de displasia espondilo-epi-(meta)-fisaria (DEEM), trastornos que estaban previamente mal definidos y clasificados como tipos desconocidos de DEEM. Por otro lado, la Nosología actual incluye el primer ejemplo de variante patogénica en un ARN mitocondrial, denominada displasia espodiloepifisaria tipo MIR140 (grupo 15).¹

No cumplen criterios de inclusión por falta de compromiso esquelético significativo y por lo tanto, no se incorporaron a la clasificación

algunas variantes patogénicas en los genes *FGFR3*, *COL2A1*, *COMP*, *NPR2* y *ACAN* que pueden causar fenotipos leves, como talla baja aislada o enfermedad articular degenerativa prematura.¹

Ejemplos de displasias esqueléticas previamente publicadas en *Archivos Argentinos de Pediatría*, por nuestro grupo de trabajo se encuentran, la displasia metatrópica (OMIM 156530),⁴ en el grupo 8, denominado TRPV4, cuyo nombre se debe al gen causal, incluye las formas hiperplásica "letal" y no letal. Por su parte, la exostosis cartilaginosa múltiple (ostecondromas) (OMIM 133700),⁵ en el grupo 29, denominado desarrollo desorganizado de componentes esqueléticos y producida por mutaciones de los genes *EXT1* y *EXT2*. Finalmente, la displasia cleidocraneal (OMIM 119600),⁶ en el grupo 32, denominado displasia cleidocraneal y alteraciones relacionadas, producida por mutaciones de en el gen *RUNX2*. Todas estas alteraciones exhiben un patrón de herencia autosómico dominante.

No solo los genes que codifican proteínas específicas del tejido óseo son esenciales para la formación y mantenimiento del hueso y el cartílago, sino otras proteínas que tienen un papel más ubicuo, como un gen regulador de la transcripción, división celular o transporte intracelular son otra causa bien establecida de trastornos esqueléticos. Los avances en las técnicas de secuenciación (genoma completo o exoma) han resuelto dudas y han definido entidades dentro de estos grupos, además de conocer su etiopatogenia. Esta nueva Nosología puede servir como ayuda para el clínico, ya que muchas de estas entidades son de difícil diagnóstico y a través del mismo impartir un oportuno asesoramiento genético familiar. Además, así como facilitar el reconocimiento de nuevas entidades y fomentar la investigación. ■

Dedicación

A la Dra. Ana Bracho, Pediatra Genetista, Profesora de la Universidad del Zulia, quien entre diferentes asignaturas dicta la de displasias esqueléticas.

Prof. Francisco Cammarata-Scalisi

Unidad de Genética Médica. Facultad de Medicina.
Universidad de Los Andes, Mérida, Venezuela
francocammarata19@gmail.com

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2020.86>

Texto completo en inglés:

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2020.eng.86>

Cómo citar: Cammarata-Scalisi F. La nueva Nosología y clasificación de las displasias esqueléticas. *Arch Argent Pediatr* 2020;118(2):86-88.

REFERENCIAS

1. Mortimer GR, Cohn DH, Cormier-Daire V, Hall C, et al. Nosology and classification of genetic skeletal disorders: 2019 revision. *Am J Med Genet A*. 2019; 179(12):2393-419.
2. Bonafe L, Cormier-Daire V, Hall C, Lachman R, et al. Nosology and classification of genetic skeletal disorders: 2015 revision. *Am J Med Genet A*. 2015; 167A(12):2869-92.
3. Superti-Furga A, Unger S. Nosology and classification of genetic skeletal disorders: 2006 revision. *Am J Med Genet A*. 2007; 143A(1):1-18.
4. Cammarata-Scalisi F, Matysiak-Scholze U, Heinze J, Barrera A, et al. Displasia metatrópica en una niña con mutación c.1811_1812delinsAT en el exón 11 del gen TRPV4 no informada previamente. *Arch Argent Pediatr*. 2015; 113(1):e10-3.
5. Cammarata-Scalisi F, Cozar M, Grinberg D, Balcells S, et al. Alelo doble mutante en el gen EXT1 no informado previamente en una adolescente con exostosis múltiple hereditaria. *Arch Argent Pediatr*. 2015; 113(2):e109-12.
6. Callea M, Fattori F, Bertini ES, Yavuz I, et al. Estudio clínico y molecular en una familia con displasia cleidocraneal. *Arch Argent Pediatr*. 2017; 115(6):e440-4.

Archivos hace 75 años



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

Comprehensive sex education. The role of pediatricians

Sexuality, understood as the way a person perceives themselves, expresses, and relates to other people, is multidimensional. It is not limited to appearance or to having physical relationships with other people, but it entails a person's identity, social role, romance, and emotions. Such perspective, that is nowadays more comprehensive than in the past, is useful to understand that this is not something that comes up during puberty, with the changes typical of sexual development, but that is present throughout our lifetime.

The right to the highest attainable standard of health, as established by the Convention on the Rights of the Child, necessarily includes comprehensive sex education. Moreover, it is relevant to protect other rights set out by the Convention: education, equity, and inclusion.¹

Sex education implies promoting the exercise of rights and, consistent with this, it addresses the need to work on different social problems affecting childhood today. Such problems include child sexual abuse, which is not recorded in Argentina, but was the reason for more than 2000 police reports in 2017. More than 50 % of child sexual abuse cases take place in the child's home, and 70 % are carried out by someone within the family circle.² There are other right violation modalities, such as intrafamily violence, even as a form of discipline, which affects 70 % of children and adolescents in our country.³ Such adverse circumstances have a great impact during childhood, but are also associated with the development of multiple health problems as adults. Since these situations are more common in the family setting, it is imperative to offer tools and support to every child in formal and non-formal learning environments, where educators emerge as the defenders of rights. This is exactly the same role that health care providers have to play because we also share the responsibility given the nature of our duties and because, from a legal perspective, we need to advocate the well-being of our patients.⁴

The problems addressed by comprehensive sex education also include adolescent pregnancy and parenthood. In Argentina, 16 % of all births correspond to babies of mothers younger than 20 years old. Every year, 3000 girls younger than 15 years old become mothers.³ The negative implications of this not only affect the girls' and

their babies' health, but also their education and social setting.

Another alarming thematic focus concerns sexually transmitted diseases (STDs). Although practically all adolescents received information about HIV infection and the rate of HIV transmission tends to a reduction, the rate of reporting of other STDs has been continuously rising for some years now. For example, the rate of reporting of early syphilis tripled between 2013 and 2017.⁵

School violence, a phenomenon that affects 1 in every 3 students, is also a relevant topic because it concerns a person's integrity and respect for others. Some forms of peer violence, through the use of communication and information technologies, now a frequent interaction modality between children and adolescents, require media literacy to avoid an improper use that may lead to cyberbullying and sexting situations. Many of these situations are the result of gender norms and stereotypes.⁶

All the problems described here share a common denominator that may be summarized in two words: rights violation. Based on this, it is necessary to warrant knowledge, the development of self-protection skills, and the provision of a space of listening that would allow to detect and take action in these situations in pursuit of children's best interest.

In Argentina, Law no. 26150 established, in 2006, the Comprehensive Sex Education Program.⁷ The purpose of this law is also that of the Law for the Comprehensive Protection of the Rights of Children and Adolescents (Law no. 26061) and is consistent with that of the UNESCO technical guidance. The comprehensive sex education program is targeted at establishing a cross-sectional approach across all school subjects, not only one. As part of its thematic focuses, it considers the knowledge of one's rights and the respect for the rights of others, the recognition of people as subjects who are different from one another but who have the same rights, the expression of and reflection about emotions and relationships, a person's own identity, the responsibility for and knowledge of self-care, personal and reproductive life plans, and the prevention of abuse, maltreatment, and violence. This way, comprehensive sex education is not restricted to explaining risks or diseases; it also

encompasses different aspects of a person's well-being at different times of their lives, in relation to themselves and others.⁸

International guidelines on this topic make an allusion to progressive education, in accordance with students' age and based on scientific evidence, relevant for the cultural setting and with an approach to legal rights.⁸ Therefore, unlike what is sometimes perceived as a concern by some families, it is a respectful approach to individuality. The scope of application necessarily requires the school, but this does not exclude the family or non-formal learning environments. This is easily understood when considering that most right violation situations take place in the family setting, on the one side, and that the State is bound, by law, to warrant the exercise of children's rights.⁶

In spite of the foregoing, there is still controversy among the different members of the community about whether it is adequate and beneficial to offer such tools in the school setting. Such concerns are well-meaning, but are probably rooted in the fact that some childhood and adolescence problems are still not seen with the importance, characteristics, and urgency that they truly have, and also because of the lack of truthful information and solid knowledge about the topic. Sometimes, contrary to the current paradigm, children are still seen as an object of protection, and not as an actual subject of rights towards whom adults have responsibilities.

Two concerns are usually stated: that comprehensive sexual education programs will result in an earlier sexual initiation and that they will influence children's and adolescents' identity and/or sexual orientation. About the latter, there are no studies about the effect of programs; however, there is evidence that the sexual orientation of the parents, the first and fundamental educators, does not influence children's identity and sexual orientation.⁹ In relation to effectiveness, studies have demonstrated that comprehensive sexual education programs lead to a reduction in risky behaviors (delayed sexual initiation, lower number of sex partners, and safe sex).¹⁰ There are still no results about the other aspects involved in the comprehensive nature of these programs, whose study requires a longer follow-up period.

In this setting, it is necessary for us, as pediatricians, to offer a professional response to the needs of both children and their families and of other health care providers. It is not only necessary to learn what these education programs

actually propose on this topic and about the experiences developed in other regions, but also to keep our knowledge up-to-date in a search for the best available scientific evidence so that we may use it to support families in the different stages of upbringing, accompany our patients' growth and comprehensive development by respecting their individuality, and advocate, in our everyday practice, the full exercise of children's and adolescents' rights.

María Elina Serra, M.D.
Health Prevention Program
for Child Care Centers.
Fundación para la Salud Materno Infantil
(FUNDASAMIN),
Autonomous City of Buenos Aires,
Argentina.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2020.eng.84>

To cite: Serra ME. Comprehensive sex education. The role of pediatricians. *Arch Argent Pediatr* 2020;118(2):84-86.

REFERENCES

1. Asamblea General de las Naciones Unidas. Convención de los Derechos del Niño, Noviembre de 1989. Madrid: UNICEF; 2006. [Accessed on: October 7th, 2019]. Available at: <https://www.un.org/es/events/childrenday/pdf/derechos.pdf>
2. Programa Víctimas de Violencia. Estadísticas sobre abuso sexual infantil en la Argentina. 2016. [Accessed on: October 1st, 2019]. Available at: <https://www.argentina.gob.ar/abusosexualinfantil/estadisticas>
3. UNICEF. Estado de situación de la niñez y la adolescencia en Argentina. 2016. [Accessed on: October 4th, 2019]. Available at: <https://www.unicef.org/argentina/media/2211/file/SITAN.pdf>
4. Ley Nacional 26.062/05. Ley de Protección Integral de los Derechos de las Niñas, Niños y Adolescentes. Buenos Aires, 21 de octubre de 2005. [Accessed on: October 3rd, 2019]. Available at: https://www.oas.org/dil/esp/Ley_de_Proteccion_Integral_de_los_Derechos_de_Las_Ninas_Ninos_y_Adolescentes_Argentina.pdf
5. Argentina. Ministerio de Salud y Desarrollo Social. Boletín sobre el VIH, sida e ITS en la Argentina. 2018;21(35). [Accessed on: October 4th, 2019]. Available at: http://www.msal.gob.ar/images/stories/bes/graficos/0000001385cnt-2018-12-20_boletin-epidemiologico-vih-sida-its_n35.pdf
6. Orientaciones internacionales para abordar la violencia de género en el ámbito escolar. Paris: ONU/UNESCO; 2019. [Accessed on: October 4th, 2019]. Available at: <https://unesdoc.unesco.org/ark:/48223/pf0000368125/PDF/368125spa.pdf.multi>
7. Ministerio Nacional de Educación. Programa Nacional de Educación Sexual Integral. Lineamientos Curriculares para la Educación Sexual Integral Ley Nacional N° 26.150. 2018. [Accessed on: October 4th, 2019]. Available at: https://www.argentina.gob.ar/sites/default/files/lineamientos_0.pdf

8. UNESCO, Programa Conjunto de las Naciones Unidas sobre el VIH/SIDA, Fondo de Población de las Naciones Unidas, Fondo de las Naciones Unidas para la Infancia, et al. International technical guidance on sexuality education-Evidence-Informed Approach. Paris: UNESCO; 2018. [Accessed on: October 1st, 2019]. Available at: <https://unesdoc.unesco.org/ark:/48223/pf0000260770>
9. Tasker F. Lesbian mothers, gay fathers, and their children: a review. *J Dev Behav Pediatr.* 2005; 26(3):224-40.
10. Fondo de Publicaciones de las Naciones Unidas. Directrices operacionales del UNFPA para la educación integral de la sexualidad: un enfoque basado en los derechos humanos y género. Nueva York: UNFPA; 2014. [Accessed on: October 1st, 2019]. Available at: https://www.unfpa.org/sites/default/files/pub-pdf/UNFPA_OperationalGuidanceREV_ES_web.pdf

The new Nosology and classification of genetic skeletal disorders

In the last four-month period of 2019, the American Journal of Medical Genetics published the new Nosology and classification of genetic skeletal dysplasias, which had been greatly anticipated by primary care physicians. The publication groups these disorders by phenotype and molecular basis. Therefore, their nature still constitutes a “hybrid” system because the same criterion is not always strictly applied. Some conditions are grouped based on the causative gene, others share common radiological features, a similar clinical course (lethality) or the involvement of similar skeletal parts.

A group of experts in Radiology, Orthopedic Surgery, Pediatrics, and Genetics met in Paris 50 years ago and proposed to develop the International Nomenclature of Constitutional Disorders of Bone in order to reach an agreement about the different skeletal disorders. The experts presented a large body of evidence regarding heterogeneity, which was highly valued by the medical community, who started to perceive the diversity in terms of clinical and radiological findings, and it became clear that not all subjects with short limbs suffer achondroplasia (OMIM 100800) and also that not all subjects with a short trunk have Morquio syndrome or mucopolysaccharidosis type 4 (OMIM 25300 and 253010). Several meetings were held until, 30 years later, in 1999, the International Skeletal Dysplasia Society (ISDS) was established, whose nomenclature reviews (nosology) were delegated to the Committee experts designated from within the Society, which offers a combination of clinical, radiological, and genetic experience. The experts, progressively submitted their reviews. The most

recent review is the 10th edition of the Nosology and classification of genetic skeletal disorders.¹

It encompasses 461 disorders divided into 42 different groups.¹ The prior classification (2015) included 436 disorders and the same number of groups,² but two of them (18 and 19) have changed their name. There are 437 genes currently mentioned in 425 disorders, accounting for 92%,¹ compared to 58 % in 2006.³

It is worth noting the following:

- Different pathogenic variants in a gene may cause different phenotypes, for example: (group 1), called *FGFR3* chondrodysplasia, a set of disorders caused by mutations in the *FGFR3* gene and whose different mutations (allelic genetic heterogeneity) may lead to thanatophoric dysplasia type 1 and 2 (OMIM 187600 and 187601, respectively), hypochondroplasia (OMIM 146000), severe achondroplasia with developmental delay and acanthosis nigricans (SADDAN) (OMIM 616482), and camptodactyly, tall stature and hearing loss syndrome (CATSHL) (OMIM 610474). Except for the latter, all these disorders have an autosomal dominant inheritance pattern; the CATSHL syndrome may show an autosomal dominant or recessive inheritance pattern. In addition to the disorders mentioned above, there are 33 different craniosynostosis syndromes linked to *FGFR3* mutations, such as LADD syndrome (OMIM 149730) and 41 diverse phenotypes.

Group 33, called craniosynostosis syndromes, includes Crouzon-like craniosynostosis with acanthosis nigricans (OMIM 612247), Muenke

type craniosynostosis (OMIM 602849), and the phenotype similar to Saethre-Chotzen syndrome, which are also caused by *FGFR3* mutations.

- A phenotype may be the result of several genes (locus genetic heterogeneity), for example: (group 25), called osteogenesis imperfecta or decreased bone density group. Osteogenesis imperfecta type 1, non-deforming form with persistently blue sclerae (OMIM 166200), may be caused by *COL1A1* or *COL1A2* mutations, both genes with an autosomal dominant inheritance pattern. These two genes, in addition to *CRTAP*, *LEPRE1*, and *PPIB*, may be responsible for osteogenesis imperfecta type 2, a perinatal lethal form (OMIM 166210, 610854, 610915, 259440). When it comes to the *COL1A1* or *COL1A2* genes, the autosomal dominant inheritance pattern prevails. The rest of the described genes have an autosomal recessive inheritance pattern, and thus with the rest of the disorders included in this group.

The Nosology also includes phenotypes that show locus genetic heterogeneity but that are clinically and/or radiologically indistinguishable from each other. For example, multiple epiphyseal dysplasia with an autosomal dominant inheritance pattern (group 10), microcephalic osteodysplastic primordial dwarfism (group 19), rhizomelic chondrodysplasia punctata (group 21), and osteopetrosis, severe infantile form (group 23).¹

The spondylo-epi-(meta)-physeal dysplasias (SEMD) group (group 13) now includes new disorders that had been previously ill-defined and classified as unknown types of SEMD. On the other side, the current Nosology includes the first example of a pathogenic variant in mitochondrial RNA called spondyloepiphyseal dysplasia MIR140 type (group 15).¹

Some pathogenic variants in the *FGFR3*, *COL2A1*, *COMP*, *NPR2*, and *ACAN* genes that may cause mild phenotypes, such as isolated short stature or early degenerative joint disease, did not meet the inclusion criteria due to a lack of significant skeletal involvement and were therefore not introduced in the classification.¹

The *Archivos Argentinos de Pediatría* has published articles on skeletal dysplasias written by our task force, such as metatropic dysplasia

(OMIM 156530),⁴ which is included in group 8, TRPV4, whose name is derived from its causative gene and includes both the non-lethal and lethal hyperplastic forms. Also, multiple cartilaginous exostoses (osteochondromas) (OMIM 133700),⁵ which is included in group 29, called disorganized development of skeletal components, and is caused by *EXT1* and *EXT2* mutations. Finally, cleidocranial dysplasia (OMIM 119600),⁶ in group 32, called cleidocranial dysplasia and related disorders, and is caused by mutations in gene *RUNX2*. All these disorders show an autosomal dominant inheritance pattern.

Not only genes coding specific bone tissue proteins are critical for bone and cartilage formation and maintenance, but also other proteins that play a more ubiquitous role, as a gene transcription, cell division or intracellular transport regulator, account for another well-established cause of skeletal disorders. The advances made in sequencing techniques (whole genome or exome sequencing) have settled doubts and defined disorders within these groups, in addition to clarifying their etiopathogenesis. Therefore, this new Nosology may help primary care physicians with the difficult diagnosis posed by many disorders and, thus, provide a timely family genetic counseling. In addition, it will facilitate the recognition of new disorders and promote future research.

Dedication

This article is dedicated to Ana Bracho, Pediatrician, Geneticist, and Professor at Universidad del Zulia, who teaches courses on skeletal dysplasias, in addition to other subjects.

Prof. Francisco Cammarata-Scalisi

Unit of Medical Genetics. School of Medicine.
Universidad de Los Andes, Mérida, Venezuela
francocammarata19@gmail.com

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2020.eng.86>

To cite: Cammarata-Scalisi F. The new Nosology and classification of genetic skeletal disorders. *Arch Argent Pediatr* 2020;118(2):86-88.

REFERENCES

1. Mortier GR, Cohn DH, Cormier-Daire V, et al. Nosology and classification of genetic skeletal disorders: 2019 revision. *Am J Med Genet A*. 2019;179(12):2393-419.

2. Bonafe L, Cormier-Daire V, Hall C, et al. Nosology and classification of genetic skeletal disorders: 2015 revision. *Am J Med Genet A*. 2015;167A(12):2869-92.
3. Superti-Furga A, Unger S. Nosology and classification of genetic skeletal disorders: 2006 revision. *Am J Med Genet A*. 2007;143A(1):1-18.
4. Cammarata-Scalisi F, Matysiak-Scholze U, Heinze J, et al. Metatropic dysplasia in a girl with c.1811_1812delinsAT mutation in exon 11 of the *TRPV4* gene not previously reported. *Arch Argent Pediatr*. 2015;113(1):e10-3.
5. Cammarata-Scalisi F, Cozar M, Grinberg D, et al. Double mutant alleles in the *EXT1* gene not previously reported in a teenager with hereditary multiple exostoses. *Arch Argent Pediatr*. 2015;113(2):e109-12.
6. Callea M, Fattori F, Bertini ES, et al. Clinical and molecular study in a family with cleidocranial dysplasia. *Arch Argent Pediatr*. 2017;115(6):e440-4.

Conocimientos y manejo de la fiebre en padres de niños menores de 5 años en un hospital pediátrico

Knowledge and management of fever in parents of children under 5 years of age at a children's hospital

Dra. Vanesa E. Castellano^a, Dra. Natalia Talamona^a, Dr. Norberto D. Giglio^a,
Dra. Liliana Sabbaj^b y Dra. Ángela Gentile^a

RESUMEN

Introducción. La fiebre en pediatría es motivo de consulta frecuente. El objetivo fue evaluar los conocimientos, actitudes y temores de los padres ante la fiebre de sus hijos.

Material y métodos. Estudio observacional, analítico, transversal. En 2018, se realizó una encuesta a padres de niños de entre 6 meses y 5 años que asistieron al Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez de la Ciudad de Buenos Aires. Se analizó la asociación entre las variables sociodemográficas y los conocimientos, actitudes y temores frente al cuadro febril.

Resultados. Se realizaron 201 encuestas. El 56,7 % de los padres consideró que la fiebre era mala para la salud. El 37 % definió fiebre entre 37 °C y 37,5 °C, y el 59 %, 38-38,5 °C. La media de temperatura considerada grave fue 39,2 °C (desvío estándar 0,69). El 93 % de los cuidadores utilizaba medidas físicas; el 97 % administraba antitérmicos y el 14,5 % los alternaba. Los temores a las consecuencias fueron, en el 82 %, convulsiones; en el 41 %, deshidratación; en el 18 %, daño cerebral y, en el 12 %, muerte. El 86,5 % despertaba a sus hijos para administrarles antitérmico. En el estrato de mayor instrucción materna, fue menor el temor a la fiebre (*odds ratio* 0,5; intervalo de confianza del 95 %: 0,28-0,91).

Conclusiones. Un tercio de los encuestados consideró fiebre valores bajos de temperatura. El temor a la fiebre fue elevado y el nivel de instrucción materna podría mitigarlo.

Palabras clave: fiebre, antipiréticos, padres, conocimientos, actitudes y práctica en salud, encuestas y cuestionarios.

a. División Promoción y Protección de la Salud, Área de Epidemiología.
b. Servicio de Consultorios Externos de Pediatría.
Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Correspondencia:
Dra. Vanesa E. Castellano:
vane0108@hotmail.com

Financiamiento:
Este estudio recibió colaboración irrestricta del laboratorio Sanofi Aventis, utilizado para el material de las encuestas y una beca educacional para la Dra. Natalia Talamona.

Conflicto de intereses: Los autores V. Castellano, N. Giglio, L. Sabbaj y Á. Gentile no recibieron honorarios para el proyecto. V. Castellano, N. Giglio y Á. Gentile han participado como disertantes de una conferencia auspiciada por el laboratorio Sanofi Aventis en un Congreso Nacional de la Sociedad Argentina de Pediatría.

Recibido: 24-4-2019
Aceptado: 3-10-2019

INTRODUCCIÓN

La fiebre es uno de los motivos de consulta más comunes en la práctica pediátrica. Se estima que el 20-40 % de los niños consultan al médico por un cuadro febril, que es más frecuente en los menores de 18 meses.¹ La mayoría de los episodios febriles se deben a infecciones virales benignas y autolimitadas que no precisan tratamiento;² sin embargo, el abordaje diagnóstico difiere según el riesgo por edad.

Los conocimientos y actitudes de los padres frente al cuadro febril han sido un tema de interés, ya que pueden influenciar los cuidados y atención del niño con fiebre, así como la relación con el sistema sanitario.^{3,4} Múltiples factores relacionados con el temor injustificado a la fiebre, definido como fiebre-fobia,⁵ se han descrito en la literatura y persisten en la actualidad.^{6,7} Los factores culturales, educativos, socioeconómicos y relacionados con el contacto con el sistema de salud se han vinculado con el miedo a la fiebre y la fiebre-fobia.^{3,8-11}

La ansiedad de los padres por el temor a las consecuencias puede predisponer al uso desmedido de antipiréticos y antibióticos, como así también al uso excesivo de los servicios de urgencia.^{2,9,12} Además, el incremento en el uso de antipiréticos⁶ puede aumentar los errores de dosificación en ciertas poblaciones.^{13,14}

El objetivo de este estudio fue evaluar los conocimientos, actitudes y temores de los padres frente a la fiebre de sus hijos. Estos resultados contribuirán a generar estrategias educativas y de atención.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2020.89>
Texto completo en inglés:
<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2020.eng.89>

Cómo citar: Castellano VE, Talamona N, Giglio ND, Sabbaj L, Gentile A. Conocimientos y manejo de la fiebre en padres de niños menores de 5 años en un hospital pediátrico. *Arch Argent Pediatr* 2020;118(2):89-94.

METODOLOGÍA

Se realizó un estudio observacional, analítico, de corte transversal en el año 2018 durante los meses de agosto a octubre, a través de una encuesta administrada por personal de salud. Se incluyeron los padres o cuidadores de los niños sanos de entre 6 meses y 5 años que asistieron al control de salud a los centros de atención ambulatoria del Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez. Se excluyeron los cuidadores con dificultades en la comprensión de la encuesta.

Se recabaron datos sociodemográficos (edad, procedencia, nivel socioeconómico según el método de Graffar modificado¹⁵ y nivel de instrucción materna) y aquellos relacionados con los conocimientos, actitudes y temores frente al cuadro febril. Se definieron como conductas de riesgo el uso del termómetro de mercurio para la toma de temperatura, la utilización de paños con alcohol y/o el uso de baño con agua fría para bajarla. Finalmente, se indagó sobre las expectativas de los padres en relación con la consulta médica.

Sobre la base de un cuestionario sobre fiebre,¹⁶ se realizó una adaptación y se introdujeron nuevas preguntas para responder a los objetivos del trabajo. Posteriormente, se realizó una prueba piloto con 30 sujetos para evaluar su estructura y comprensión. En el *Anexo 1* (véase en formato electrónico), se describe el cuestionario.

Se realizó un análisis descriptivo. Para las variables cuantitativas, se describieron la media y mediana, y, para las categóricas, los porcentajes con sus respectivos intervalos de confianza del 95 % (IC 95 %). A los fines de establecer si existieron asociaciones entre las variables sociodemográficas y las actitudes frente al temor a la fiebre (creer que la fiebre era mala para la salud), se calculó la *odds ratio* (OR) con su respectivo IC 95 %.

El cálculo de la muestra se realizó sobre la base de la población en el período del estudio con una frecuencia hipotética de que el 50 % (± 5) creía que la fiebre era perjudicial¹⁶ y un nivel de confianza del 95 %. Se necesitó un mínimo de 197 encuestas. El análisis de los datos se realizó con STATA, versión 13.

Este estudio contó con la aprobación del Comité de Docencia e Investigación y el Comité de Ética en Investigación del Hospital de Niños Dr. Ricardo Gutiérrez y, en todos los casos, se obtuvo el consentimiento informado por escrito.

RESULTADOS

Se realizó un total de 201 encuestas. Los encuestados fueron madres en su totalidad; tres padres no aceptaron participar de la encuesta. No se excluyó ningún caso. Las variables sociodemográficas se describen en la *Tabla 1*.

Tabla 1: Variables sociodemográficas

N = 201 cuidadores		N (%)
Instrucción materna	Primaria incompleta	6 (3 %)
	Primaria completa	24 (12 %)
	Secundaria incompleta	48 (24 %)
	Secundaria completa	84 (42 %)
	Universitaria incompleta	16 (8 %)
	Universitaria completa	23 (11,44 %)
Lugar de residencia	CABA	64 (31,84 %)
	Provincia de Buenos Aires	137 (68 %)
Nacionalidad	Argentina	116 (57,71 %)
	Paraguay	33 (16,42 %)
	Boliviana	25 (12,4 %)
	Peruana	16 (7,96 %)
	Venezolana	5 (2,5 %)
	Colombiana	2 (1 %)
	Nigeriana	1 (0,5 %)
	Chilena	1 (0,5 %)
	Camerunés	1 (0,5 %)
China	1 (0,5 %)	
Nivel socioeconómico (Graffar modificado)	I	3 (1,5 %)
	II	12 (6 %)
	III	39 (19 %)
	IV	135 (67,16 %)
	V	12 (6 %)

CABA: Ciudad Autónoma de Buenos Aires.

De los encuestados, 114 (el 56,7 %; IC 95 %: 49,8-63,4) respondieron que creían que la fiebre era mala para la salud. En la *Figura 1*, se observa la proporción según cada estrato de instrucción materna. En la *Tabla 2*, se describen las respuestas a las preguntas del cuestionario en relación con los conocimientos y conductas sobre la fiebre. Cuando se interrogó si habían realizado una consulta médica en el último episodio febril, 146 padres (el 72,6 %; IC 95 %: 66,2-78,5) respondieron en forma positiva.

La media del valor de temperatura que los padres consideraban grave fue de 39,2° (desvío estándar -DE- 0,69). Los temores de los padres acerca de las posibles consecuencias de la fiebre se describen en la *Tabla 3*.

En relación con el uso de antitérmicos, 197 padres (el 98 %; IC 95 %: 95,3-99,4) los utilizaban para el tratamiento de la fiebre. En

la *Tabla 4*, se describen el patrón de distribución de los antitérmicos y el intervalo interdosis utilizados. De aquellos padres que alternaban antitérmicos, 26 (el 89,6 %) manifestaron que esta indicación había sido dada por su pediatra.

Las actitudes evaluadas que podrían estar relacionadas con el temor a la fiebre mostraron que 174 cuidadores (el 86,5 %; IC 95 %: 81,3-90,8) despertaban a sus hijos durante la noche para administrarles antitérmico, y que 69 (el 43,9 %; IC 95 %: 36,3-51,8) realizaban colecho cuando sus hijos tenían fiebre, exceptuando aquellos que realizaban colecho habitual (n = 44). En las expectativas de la consulta médica por fiebre, se observó que 185 (el 92 %; IC 95 %: 87,7-95,2) de los encuestados esperaban el examen físico del pediatra; 21 (el 10,45 %; IC 95 %: 6,7-15,2), la indicación de estudios, y 11 (el 5,47 %; IC 95 %: 5,5-9,3), la indicación de antibióticos.

TABLA 2. Conocimientos y conductas sobre la fiebre

N = 201 cuidadores		N (%)
Definición de fiebre (umbral más bajo)	37-37,5 °C	73 (36 %; IC 95 %: 29,9-43,1)
	38-38,5 °C	118 (59 %; IC 95 %: 51,8-65,4)
	≥ 39 °C	10 (5 %; IC 95 %: 2,6-8,7)
Forma de medir la temperatura	Termómetro	195 (97 %; IC 95 %: 93,9-98,8)
	Contacto	6 (3 %; IC 95 %: 1,2-6,18)
Tipo de termómetro utilizado	Digital	167 (83 %; IC 95 %: 77,4-87,8)
	Mercurio	34 (16,9 %; IC 95 %: 12,2-22,6)
Lugar de toma de la temperatura	Axila	194 (96,5 %; IC 95 %: 93,2-98,5)
	Oído	1 (0,5 %; IC 95 %: 0,02-2,4)
Conductas iniciales ante la presencia de la fiebre*	Desabriga y ofrece líquidos	105 (52 %; IC 95 %: 45,3-59,1)
	Consulta inmediata a Urgencias	88 (43,8 %; IC 95 %: 37-50,7)
	Consulta inmediata a su pediatra	30 (15 %; IC 95 %: 10,5-20,4)
	Esperan evolución	81 (40,3 %; IC 95 %: 33,7-47,2)
Tiempo de espera a la primera consulta (n = 81)	24 horas	46 (56,8 %; IC 95 %: 45,9-67,2)
	48 horas	21 (25,9 %; IC 95 %: 17,3-36,3)
	72 horas	14 (17,3 %; IC 95 %: 10,2-26,7)
Uso de medidas físicas*	No	14 (7 %; IC 95 %: 4-11,1)
	Paños con agua	119 (59,2 %; IC 95 %: 52,3-65,8)
	Baño con agua tibia	121 (60,2 %; IC 95 %: 53,3-66,8)
	Baño con agua fría	8 (4 %; IC 95 %: 1,9-7,4)
	Alcohol	5 (2,5 %; IC 95 %: 0,9-5,4)

* Pregunta multirrespuesta.

TABLA 3. Creencia de los padres acerca de los riesgos de la fiebre

N = 201 cuidadores		N (%)
Temor de las consecuencias*	Convulsión	165 (82,1 %; IC 95 %: 76,3-86,9)
	Deshidratación	84 (41,8 %; IC 95 %: 35,1-48,7)
	Daño cerebral	36 (17,9 %; IC 95 %: 13,1-23,7)
	Muerte	24 (11,9 %; IC 95 %: 8-17)

* Pregunta multirrespuesta.

En cuanto a las asociaciones estudiadas, se observó que, en el estrato de mayor instrucción materna (secundario completo o más), era menor el temor a la fiebre (OR 0,5; IC 95 %: 0,28-0,91). Otras variables, como número de hijos, nacionalidad y edad de los padres, no mostraron diferencias estadísticamente significativas. Tampoco se obtuvieron diferencias entre las conductas (alternancia de antitérmicos, consulta médica, colecho, despertar a sus hijos) y su asociación con el temor a la fiebre.

DISCUSIÓN

En nuestro estudio, el total de la población correspondió a madres y el 64 % tenían secundario completo o más. La mitad de los encuestados fueron de procedencia argentina, seguidos por países de Latinoamérica, por lo que se trataba

de una población hospitalaria heterogénea, en la que se destacaba un nivel educativo elevado en la mayoría de los casos, a pesar del nivel socioeconómico bajo de la población encuestada.

Aunque existe evidencia sobre los efectos beneficiosos de la fiebre leve y moderada,^{17,18} en nuestra serie, más de la mitad consideró que la fiebre era *mala* para la salud, lo que coincidió con datos regionales de Ugarte y col.¹⁹ Otros estudios también mostraron datos similares y, además, describieron una asociación entre el bajo nivel de instrucción materna y el temor a la fiebre.^{16,20}

Cohee y col., hallaron diferencias culturales sobre el temor a la fiebre entre los encuestados.⁸ Nuestra serie no mostró diferencias entre aquellos de nacionalidad argentina o extranjeros.

Dentro de las hipótesis iniciales, se consideró que la mayor edad de los padres y el número de

FIGURA 1. Proporción de respondedores que manifestaron temor a la fiebre de sus hijos según el nivel de instrucción

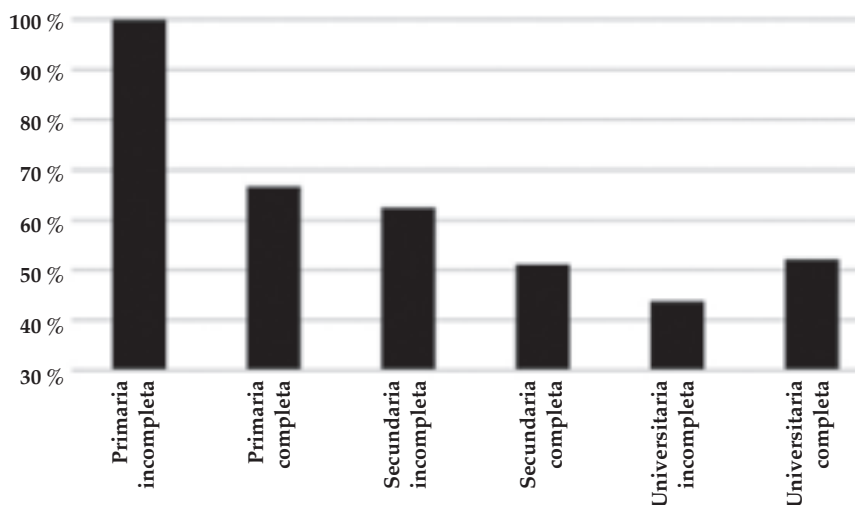


TABLA 4. Utilización de antitérmicos

N = 197 cuidadores		N (%)
Antitérmicos utilizados*	Ibuprofeno	166 (84,3 %; IC 95 %: 78,7-88,9)
	Paracetamol	60 (30,5 %; IC 95 %: 24,3-37,1)
	Dipirona	23 (11,6 %; IC 95 %: 7,7-16,7)
	AAS	Sin casos
Intervalo de administración	3-5 h	9 (4,6 %; IC 95 %: 2,2-8,2)
	6 h	101 (51,2 %; IC 95 %: 44,3-58,2)
	8 h	86 (43,6 %; IC 95 %: 36,8-50,6)
Alternancia	Nunca	172 (87,3 %; IC 95 %: 82,1-91,4)
	A veces	24 (12,2 %; IC 95 %: 8,1-17,3)
	Siempre	5 (2,5 %; IC 95 %: 0,9-5,5)

* Pregunta multirespuesta.

AAS: ácido acetilsalicílico.

hijos podría disminuir el temor a la fiebre; sin embargo, tampoco hubo diferencias cuando se analizaron estas variables. La falta de evidencias de las asociaciones estudiadas, podrían deberse al tamaño de la muestra insuficiente para este análisis.

En relación con los conocimientos sobre el manejo de la fiebre, un tercio de los encuestados consideró como fiebre valores por debajo de su definición, similar a lo descrito por otros autores,^{3,21} condición que podría predisponer al uso inadecuado de antitérmicos y sobrecarga de consultas a los sistemas de salud. El uso del termómetro digital fue prevalente, al igual que en otras poblaciones.^{3,6,16,22} Cabe destacar que una proporción de la muestra utilizaba el termómetro de mercurio, y existieron diferencias de su uso con otros estudios, en mayor³ o menor medida.¹⁹ El lugar elegido para la toma de temperatura fue la axilar en la mayoría de los casos, lo que coincidió con las recomendaciones actuales.²³⁻²⁵

A pesar de que la mayoría de los episodios febriles eran benignos y autolimitados, el tiempo entre el inicio de la fiebre y la consulta médica era muy corto.²⁶ En nuestra serie, el 43 % decidía consultar de manera inmediata al Servicio de Urgencias. Cuando se interrogó acerca del último episodio febril, un 70 % había acudido a la consulta médica, lo que reafirmó que la fiebre era motivo de consulta en los servicios de salud. Esta situación ofrece una doble lectura: por un lado, la necesidad de los padres de una consulta médica para descartar cuadros graves y, por el otro, la importancia de la racionalidad en el uso de los recursos.

Se han generado, en los últimos 30 años, cambios en las recomendaciones sobre el uso de medidas físicas para bajar la temperatura⁹ y, actualmente, no existe evidencia de su beneficio.^{24,27,28} Sin embargo, en coincidencia con otros estudios, la gran mayoría de nuestra población utiliza medios físicos para bajar la temperatura.^{3,8,19} Un bajo porcentaje utiliza métodos riesgosos para bajar la fiebre, como el baño de agua fría y el uso de paños con alcohol. Estas prácticas de riesgo también se describieron en una publicación reciente.³

Las creencias de los posibles efectos secundarios causados por la fiebre coinciden con la literatura en mayor o menor medida,^{3,5,6,19} aunque cabe destacar que el temor a las convulsiones fue del 82 %, superior a los datos reportados en la revisión sistemática de Pursell y col., sobre 40 estudios metaanalizados.⁷

En nuestra serie, los intervalos de administración de antitérmicos fueron correctos. La mayoría de los padres no alternaban antitérmicos. A pesar de las controversias de la alternancia con relación a la toxicidad,^{24,29-32} otros estudios mostraron mayores proporciones,^{20,32} por lo que se cree que este hallazgo puede estar relacionado con el tipo de población encuestada, que recibía instrucciones en un hospital docente.

Al igual que Crocetti y col.,⁶ un 86 % de los padres despertaban a sus hijos para administrarles antitérmicos y menos de la mitad realizaba colecho durante el episodio febril, lo que sugiere que existe temor a la fiebre en nuestra población, al igual que en otras regiones.⁷

Nuestro estudio presenta algunas debilidades, ya que fue desarrollado en un hospital universitario de la Ciudad de Buenos Aires, por lo que nuestros hallazgos pueden ser diferentes en otros ámbitos.

Conocer las expectativas de tratamiento, los temores y las percepciones de los padres frente a una consulta por cuadro febril resulta de utilidad a los fines de evitar procedimientos y estudios innecesarios. Futuros estudios para comprender mejor la influencia de la educación sanitaria serán de utilidad para mitigar la ansiedad de los padres ante la fiebre.

CONCLUSIÓN

Un tercio de los encuestados, aproximadamente, consideró la presencia de fiebre con valores bajos de temperatura y más de la mitad creía que la fiebre era mala para la salud. El temor a las consecuencias resultó elevado, aunque las conductas de riesgo fueron bajas en nuestro medio. El nivel de instrucción materna podría mitigar el temor por la fiebre. ■

REFERENCIAS

1. Hay AD, Heron J, Ness A; ALSPAC study team. The prevalence of symptoms and consultations in pre-school children in the Avon Longitudinal Study of Parents and Children (ALSPAC): A prospective cohort study. *Fam Pract.* 2005; 22(4):367-74.
2. Bruno M, Ellis A, Ferolla M, De Cristófano A, et al. Consenso para el uso adecuado de antibióticos en el niño menor de 36 meses con fiebre sin foco de infección evidente. *Arch Argent Pediatr.* 2017; 115(Supl 2):S27-37.
3. Pérez-Conesa MP, Sánchez Pina I, Ridao Manonellas S, Tormo Esparza A, et al. Análisis de los cuidados y los conocimientos parentales sobre la fiebre en la infancia. *Aten Prim (Barc).* 2017; 49(8):484-91.
4. Blumenthal I. What parents think of fever. *Fam Pract.* 1998; 15(6):513-8.
5. Schmitt BD. Fever phobia: misconceptions of parents about fevers. *Am J Dis Child.* 1980; 134(2):176-81.

6. Crocetti M, Moghbeli N, Serwint J. Fever Phobia Revisited: Have Parental Misconceptions About Fever Changed in 20 Years? *Pediatrics*. 2001; 107(6):1241-6.
7. Pursell E, Collin J. Fever phobia: The impact of time and mortality: a systematic review and meta-analysis. *Int J Nurs Stud*. 2016; 56:81-9.
8. Cohee L, Crocetti M, Serwint J, Sabath B, et al. Ethnic Differences in Parental Perceptions and Management of Childhood Fever. *Clin Pediatr (Phila)*. 2010; 49(3):221-7.
9. Walsh A, Edwards H. Management of childhood fever by parents: literature review. *J Adv Nurs*. 2006; 54(2):217-27.
10. Rupe A, Ahlers-Schmidt CR, Wittler R. A comparison of perceptions of fever and fever phobia by ethnicity. *Clin Pediatr (Phila)*. 2010; 49(2):172-6.
11. Taveras EM, Durose S, Flores G. Parents' beliefs and practices regarding childhood fever: a study of a multiethnic and socioeconomically diverse sample of parents. *Pediatr Emerg Care*. 2004; 20(9):579-87.
12. Li S, Lacher B, Crain E. Acetaminophen and ibuprofen dosing by parents. *Pediatr Emerg Care*. 2000; 16(6):394-7.
13. Yin HS, Mendelsohn A, Wolf M, Parker R, et al. Parents' medication administration errors: role of dosing instruments and health literacy. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2010; 164(2):181-6.
14. Charkaluk ML, Kalach N, El Kohen R, Kremp O. Utilisation familiale de l'ibuprofene chez l'infant fébrile: une étude prospective aux urgences d'un hospital lillois. *Arch Pediatr*. 2005; 12(8):1209-14.
15. Méndez Castellano H, Méndez MC. Sociedad y Estratificación: Método Graffar-Méndez Castellano. Caracas: FUNDACREDESA; 1994.
16. García Puga JM, Callejas Pozo JE, Castillo Díaz L, Hernández Morillas D, et al. Conocimientos y actuación de los padres sobre la fiebre. *Rev Pediatr Aten Primaria*. 2011; 13(51):367-79.
17. Blatteis CM. Fever: pathological or physiological, injurious or beneficial? *J Therm Biol*. 2003; 28(1):1-13.
18. Roth J, Rummel C, Harré E, Voss T, et al. Is interleukin-6 the necessary pyrogenic cytokine? *J Therm Biol*. 2004; 29(7-8):383-9.
19. Ugarte EM, Orue C, Samudio-D GC, Weber E. Los padres y la fiebre: ¿Qué creen y hacen? *Pediatr (Asunción)*. 2009; 36(3):201-5.
20. Carabaño Aguado I, Llorente Otones L, Martínez Antón A, Ruiz Contreras J. Hábitos de consumo y preferencia de antitérmicos en pacientes de nuestro medio. *Pediatr Aten Prim*. 2006; 8(29):39-49.
21. Teuten P, Paul SP, Heaton PA. Management of acute childhood fevers. *J Fam Health*. 2015; 25(4):26-9.
22. Chiappini E, Principi N, Longhi R, Tovo P, et al. Management of fever in children: summary of the Italian Pediatric Society guidelines. *Clin Ther*. 2009; 31(8):1826-43.
23. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Fever in under 5s: assessment and initial management. May 2013. [Acceso: 1 de marzo de 2019]. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg160>.
24. Clarke P. Evidence-based management of childhood fever: What pediatric nurses need to know. *J Pediatr Nurs*. 2014; 29(4):372-5.
25. Mintegi Raso S, González Balenciaga M, Pérez Fernández A, Pijoán Zubizarreta JI, et al. Lactantes de 3-24 meses con fiebre sin foco en urgencias: características, tratamiento y evolución posterior. *An Pediatr (Barc)*. 2005; 62(6):522-8.
26. Castellarnau-Figueras E. Avances terapéuticos. Antitérmicos en pediatría. *An Pediatr Contin*. 2006; 4(2):115-24.
27. Melamud A, Suwezda A, Matamoros, Ringuet L. Indicación de antitérmicos por médicos pediatras. Internet como modalidad de recolección de datos. *Arch Argent Pediatr*. 2008; 106(5):404-8.
28. Buñuel Álvarez JC, Olivares Grohnert M. En niños de 6 a 36 meses controlados en atención primaria, la alternancia de paracetamol e ibuprofeno parece más eficaz que la monoterapia para disminuir la fiebre, sin poderse determinar la seguridad de esta pauta. *Rev Pediatr Aten Primaria*. 2007; 9(Supl 1):S103-7.
29. Moreno-Pérez D, Chaffanel Peláez M. Antitérmicos, padres y pediatras. ¿Tenemos conclusiones para todos ellos? *Evid Pediatr*. 2006; 2(2):16.
30. Díez Domingo J, Ballester Sanz A. Utilización secuencial de antitérmicos. ¿Basado en la evidencia o la costumbre? *An Esp Pediatr*. 1999; 50(1):105-6.
31. Wong T, Stang A, Ganshorn H, Hartling L, et al. Combined and alternating paracetamol and ibuprofen therapy for febrile. *Evid Based Child Health*. 2014; 9(3):675-729.
32. Carabaño Aguado I, Llorente Otones L. Fiebre y niños: puesta al día. *Acta Pediatr Esp*. 2008; 66(2):57-66.

CORRECCIÓN

En el artículo original "Influencia del uso de inhaladores sobre la caries dental en pacientes pediátricos asmáticos: Estudio de casos y controles" publicado en *Arch Argent Pediatr* 2020;118(1):38-43, en la versión impresa, en la sección de Población y Métodos debe decir que en todos los casos del grupo A, los pacientes recibían la terapia inhalatoria con aerocámara.

Anexo 1. Encuesta

1. Edad del padre/madre/tutor: ____ años.
2. Nivel de instrucción materna:
 1. Primaria incompleta/ 2. Completa/ 3. Secundaria incompleta/ 4. Completa.
 5. Terciaria o universitaria incompleta/ 6. Completa.
3. Número de hijos: ____.
4. Edad del/os niño/os:
 1. ____ (a./m.). 2. ____ (a./m.). 3. ____ (a./m.). 4. ____ (a./m.). 5. ____ (a./m.).
5. Lugar de residencia:
 1. CABA. 2. Provincia de Buenos Aires. 3. Otros.
6. Nacionalidad:
 1. -Argentina. 2. Otra: _____.
7. Nivel socioeconómico:
 1. I. 2. II. 3. III. 4. IV. 5. V.
8. ¿Cree que la fiebre es *mala* para la salud?
 1. Sí. 2. No. 3. No sé.
9. ¿Utiliza termómetro para medir la temperatura corporal?
 1. Sí. 2. No.
10. En caso de utilizar, ¿qué tipo de termómetro?
 1. Timpánico. 2. Frente. 3. Digital. 4. Mercurio.* 5. Otro.
11. Si utiliza termómetro, ¿en qué lugar del cuerpo toma la temperatura?
 1. Axila. 2. Recto. 3. Frente. 4. Boca. 5. Oído.
12. Si no, ¿qué método utiliza?
_____.
13. ¿Qué temperatura considera fiebre?
 1. 37. 2. 37,5. 3. 38. 4. 38,5. 5. > 39.
14. ¿Qué valor de fiebre considera grave? _____.
15. ¿Cree que la fiebre puede causar lo siguiente?:
 1. Daño cerebral. 2. Convulsiones. 3. Muerte. 4. Deshidratación. 5. Ninguno.
16. ¿Qué suele hacer inicialmente cuando su hijo tiene fiebre?

Le quito la ropa y le doy líquidos.	
Le doy antitérmicos.	
Acudo al pediatra.	
Acudo al Servicio de Urgencias.	
Espero a que le baje sola (en caso positivo, ¿cuánto tiempo espera para consultar?).	
Otros:	
17. ¿Utiliza alguna de estas medidas para bajar la fiebre? ¿Cuál o cuáles?
 1. Paños con alcohol.* 2. Paños de agua tibia. 3. Baño o ducha de agua tibia.
 4. Baño de agua fría.* 5. Otros: _____. 6. No.
18. ¿Realizó una consulta médica en el último episodio febril?
 1. Sí. 2. No.
19. ¿Utiliza algún remedio para bajar la fiebre?
 1. Sí. 2. No.
20. ¿Cuál/es usa habitualmente?
 1. Paracetamol. 2. Ibuprofeno. 3. Diprofona. 4. Otros: _____.
21. ¿Cada cuántas horas lo administra? _____ h.

22. ¿Alterna, es decir, intercala más de un remedio para la fiebre?
1. A veces. 2. Nunca. 3. Siempre.
23. Si realiza esto, ¿quién le dio la indicación?
1. Familiares/amigos. 2. Farmacéutico. 3. Pediatra. 4. Prospecto.
24. ¿Despierta a su hijo durante la noche para administrarle el remedio para la fiebre?
1. Sí. 2. No.
25. ¿Lleva a sus hijos a dormir con usted cuando tienen fiebre?
1. Sí. 2. No. 3. Duerme/n siempre conmigo.
26. Cuando usted realiza una consulta médica por fiebre, ¿qué espera del médico en la consulta?
1. Que indique antitérmicos. 2. Que indique antibióticos. 3. Examen físico. 4. Estudios.

* Se debe explicar que es una práctica riesgosa o perjudicial.

Knowledge and management of fever in parents of children under 5 years of age at a children's hospital

Vanesa E. Castellano, M.D.^a, Natalia Talamona, M.D.^a, Norberto D. Giglio, M.D.^a, Liliana Sabbaj, M.D.^b and Ángela Gentile, M.D.^a

ABSTRACT

Introduction. In pediatrics, fever is a common reason for consultation. The objective was to assess parental knowledge, behaviors, and fears in the management of fever in their children.

Materials and methods. Observational, analytical, cross-sectional study. In 2018, a survey was administered to the parents of children aged 6 months to 5 years who attended Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez, in the Autonomous City of Buenos Aires. The association between sociodemographic outcome measures and knowledge, behaviors, and fears in cases of fever was analyzed.

Results. A total of 201 surveys were completed: 56.7 % of parents considered that fever was bad for health; 37 % defined fever between 37 °C and 37.5 °C, and 59 %, between 38 °C and 38.5 °C. The mean temperature considered severe was 39.2 °C (standard deviation: 0.69). Physical methods were used by 93 % of caregivers; 97 % administered antipyretic agents, and 14.5 % used alternating agents. Fears of consequences included seizures in 82 %, dehydration in 41 %, brain damage in 18 %, and death in 12 %. Also, 86.5 % woke up their children to give them an antipyretic agent. Among the higher maternal education level, fear of fever was lower (odds ratio: 0.5; 95 % confidence interval: 0.28-0.91).

Conclusions. One-third of survey respondents considered low body temperature values as fever. Fear of fever was high, and the level of maternal education may mitigate it.

Key words: fever, antipyretic agents, parents, knowledge, behavior, health practice, surveys and questionnaires.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2020.eng.89>

To cite: Castellano VE, Talamona N, Giglio ND, Sabbaj L, Gentile A. Knowledge and management of fever in parents of children under 5 years of age at a children's hospital. *Arch Argent Pediatr* 2020;118(2):89-94.

- a. Department of Health Protection and Promotion, Area of Epidemiology.
- b. Outpatient Facilities of the Department of Pediatrics.

Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez, Autonomous City of Buenos Aires, Argentina.

E-mail address:

Vanesa E. Castellano, M.D.:
vane0108@hotmail.com

Funding:

This study was funded by an unrestricted grant awarded by Sanofi Aventis, which was used in relation to the survey materials, and an educational grant awarded to Natalia Talamona, M.D.

Conflict of interest:

The authors V. Castellano, N. Giglio, L. Sabbaj, and Á. Gentile did not receive any fee for this project. V. Castellano, N. Giglio and Á. Gentile were lecturers in a conference sponsored by Sanofi Aventis in the context of a National Conference of the Argentine Society of Pediatrics.

Received: 4-24-2019

Accepted: 10-3-2019

INTRODUCTION

Fever is one of the most common reasons for consultation in pediatric practice. It has been estimated that 20-40 % of children see a physician due to a fever, which is more common in infants younger than 18 months old.¹ Most fever episodes are caused by self-limited, benign, viral infections that do not require treatment;² however, the diagnostic approach varies depending on the risk for age.

Parental knowledge and behaviors when dealing with fever have been a topic of interest because they may affect the care of a febrile child as well as their relation to the health care system.^{3,4} Multiple factors related to an unjustified fear of fever, defined as fever phobia, have been described in the bibliography and continue to date.^{6,7} Cultural, educational, socioeconomic, and health care system factors have been associated with fear of fever and fever phobia.^{3,8-11}

Parents' anxiety due to fear of consequences may predispose them to an excessive use of antipyretic agents and antibiotics, as well as a disproportionate utilization of emergency services.^{2,9,12} In addition, the increased use of antipyretic agents⁶ may lead to higher dosing errors in certain populations.^{13,14}

The objective of this study was to assess parental knowledge, behaviors, and fears in the management of fever in their children. These results will help to develop educational and care strategies.

METHODOLOGY

This was an observational, cross-sectional, analytical study carried out between August and October 2018

using a survey administered by health care staff. The parents or caregivers of healthy children between 6 months old and 5 years old who attended the outpatient offices of Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez for a health checkup were included. Caregivers with difficulties to understand the survey were excluded.

Sociodemographic data (age, origin, socioeconomic level as per Graffar's modified method,¹⁵ and level of maternal education) and data related to knowledge, behaviors, and fears in the management of fever were collected. A risk behavior was defined as using a mercury thermometer to measure temperature, using a cloth with alcohol or giving the child a bath with cold water to lower the fever. Finally, parents were asked about their expectations in relation to the medical consultation.

Based on a questionnaire about fever,¹⁶ our version was adapted and new questions were introduced in relation to the study objectives. Then, a pilot test was done in 30 subjects to assess the questionnaire structure and readability. The questionnaire is shown in *Annex 1*.

A descriptive analysis was performed. Quantitative outcome measures were described

as mean and median values, whereas categorical outcome measures, as percentages and their corresponding 95 % confidence intervals (95 % CI). To establish if there was an association between sociodemographic outcome measures and behaviors in cases of fear of fever (believing that fever was bad for health), the odds ratio (OR) and its corresponding 95 % CI were estimated.

The sample size was estimated based on the population in the study period, with a hypothetical frequency of 50 % (± 5) believing that fever was harmful¹⁶ and a 95 % confidence level. At least 197 surveys were required. Data were analyzed using the STATA software, version 13.

This study was approved by the Research and Teaching Committee and the Research Ethics Committee of Hospital de Niños Dr. Ricardo Gutiérrez and, in all cases, a written informed consent was obtained.

RESULTS

A total of 201 surveys were completed. All survey respondents were mothers; three parents refused to take the survey. No case was excluded. Sociodemographic outcome measures are described in *Table 1*.

TABLE 1: Sociodemographic outcome measures

N = 201 caregivers		N (%)
Maternal education	Incomplete primary education	6 (3 %)
	Complete primary education	24 (12 %)
	Incomplete secondary education	48 (24 %)
	Complete secondary education	84 (42 %)
	Incomplete university education	16 (8 %)
	Complete university education	23 (11.44 %)
Place of residence	CABA	64 (31.84 %)
	Province of Buenos Aires	137 (68 %)
Nationality	Argentinian	116 (57.71 %)
	Paraguayan	33 (16.42 %)
	Bolivian	25 (12.4 %)
	Peruvian	16 (7.96 %)
	Venezuelan	5 (2.5 %)
	Colombian	2 (1 %)
	Nigerian	1 (0.5 %)
	Chilean	1 (0.5 %)
	Cameroonian	1 (0.5 %)
Chinese	1 (0.5 %)	
Socioeconomic level (Graffar's modified method)	I	3 (1.5 %)
	II	12 (6 %)
	III	39 (19 %)
	IV	135 (67.16 %)
	V	12 (6 %)

CABA: Autonomous City of Buenos Aires.

Out of all survey respondents, 114 (56.7 %; 95 % CI: 49.8-63.4) indicated that they believed fever was bad for health. *Figure 1* shows the proportion by level of maternal education. *Table 2* describes the answers to the questionnaire in relation to knowledge of and behaviors toward fever. When asked if they had consulted a physician for the most recent fever episode, 146 parents (72.6 %; 95 % CI: 66.2-78.5) said yes.

The mean temperature parents considered severe was 39.2 °C (standard deviation [SD]: 0.69). The fears of parents in relation to fever consequences are described in *Table 3*.

A total of 197 parents (98 %; 95 % CI: 95.3-99.4) used antipyretic agents to manage fever. *Table 4* shows the pattern of antipyretic agent distribution and the dose interval. Among the parents who used alternating antipyretic agents, 26 (89.6 %) stated that this had been an indication of their pediatrician.

Among assessed behaviors that may be related to the fear of fever, 174 caregivers (86.5 %; 95 % CI: 81.3-90.8) woke up their children at night to give them an antipyretic agent, and 69 (43.9 %; 95 % CI: 36.3-51.8) implemented co-sleeping when their children had a fever, except for those who practiced co-sleeping routinely (n = 44). In relation to survey respondents' expectations during the medical consultation, it was observed that 185 (92 %; 95 % CI: 87.7-95.2) expected the pediatrician to do a physical examination; 21 (10.45 %; 95 % CI: 6.7-15.2), to order tests; and 11 (5.47 %; 95 % CI: 5.5-9.3), to prescribe antibiotics.

Among studied associations, it was observed that a higher level of maternal education (complete secondary or higher education) was associated with a lower fear of fever (OR: 0.5; 95 % CI: 0.28-0.91). Other outcome measures, such as number of children and parents' age and

TABLE 2. Knowledge of and behaviors toward fever

N = 201 caregivers		N (%)
Definition of fever (lowest threshold)	37-37.5 °C	73 (36 %; 95 % CI: 29.9-43.1)
	38-38.5 °C	118 (59 %; 95 % CI: 51.8-65.4)
	≥39 °C	10 (5 %; 95 % CI: 2.6-8.7)
Method used to measure temperature	Thermometer	195 (97 %; 95 % CI: 93.9-98.8)
	Touch	6 (3 %; 95 % CI: 1.2-6.18)
Type of thermometer used	Digital	167 (83 %; 95 % CI: 77.4-87.8)
	Mercury	34 (16.9 %; 95 % CI: 12.2-22.6)
Body site for temperature measurement	Armpit	194 (96.5 %; 95 % CI: 93.2-98.5)
	Ear	1 (0.5 %; 95 % CI: 0.02-2.4)
Initial behaviors in the case of fever*	Remove clothes and offer liquids	105 (52 %; 95 % CI: 45.3-59.1)
	Visit the ER immediately	88 (43.8 %; 95 % CI: 37-50.7)
	Visit the pediatrician immediately	30 (15 %; 95 % CI: 10.5-20.4)
	Wait and see	81 (40.3 %; 95 % CI: 33.7-47.2)
Waiting time until first consultation (n = 81)	24 hours	46 (56.8 %; 95 % CI: 45.9-67.2)
	48 hours	21 (25.9 %; 95 % CI: 17.3-36.3)
	72 hours	14 (17.3 %; 95 % CI: 10.2-26.7)
Use of physical methods*	No	14 (7 %; 95 % CI: 4-11.1)
	A cloth with water	119 (59.2 %; 95 % CI: 52.3-65.8)
	A bath with lukewarm water	121 (60.2 %; 95 % CI: 53.3-66.8)
	A bath with cold water	8 (4 %; 95 % CI: 1.9-7.4)
	Alcohol	5 (2.5 %; 95 % CI: 0.9-5.4)

* Multiple-choice question.

TABLE 3. Parental beliefs about the risks of fever

N = 201 caregivers		N (%)
Fear of consequences*	Seizures	165 (82.1 %; 95 % CI: 76.3-86.9)
	Dehydration	84 (41.8 %; 95 % CI: 35.1-48.7)
	Brain damage	36 (17.9 %; 95 % CI: 13.1-23.7)
	Death	24 (11.9 %; 95 % CI: 8-17)

* Multiple-choice question.

nationality, did not show statistically significant differences. No differences were observed either in relation to behaviors (alternating antipyretic agents, medical consultation, co-sleeping, waking up children) and their association with fear of fever.

DISCUSSION

In our study, the entire population corresponded to mothers, and 64 % had completed secondary or higher education. Half of survey respondents were Argentinian, followed by other Latin American nationalities, making this a heterogeneous hospital population. It is worth noting that most of them had a high education level compared to their low socioeconomic level.

Although there is evidence about the beneficial effects of mild and moderate fever,^{17,18} in our

series, more than half of survey respondents considered that fever was *bad* for health, which was consistent with the regional data obtained by Ugarte et al.¹⁹ Other studies have also shown similar data and have described, in addition, an association between the level of maternal education and fear of fever.^{16,20}

Cohee et al., observed cultural differences regarding fear of fever among survey respondents.⁸ In our series, no difference was observed between Argentinian and foreigner survey respondents. Initial hypotheses proposed that an older parental age and a higher number of children may reduce fear of fever; however, no differences were observed when these outcome measures were analyzed. The lack of evidence for the studied associations may be due to the small sample size for such analysis.

FIGURE 1. Proportion of survey respondents who expressed fear of fever in their children, by level of education

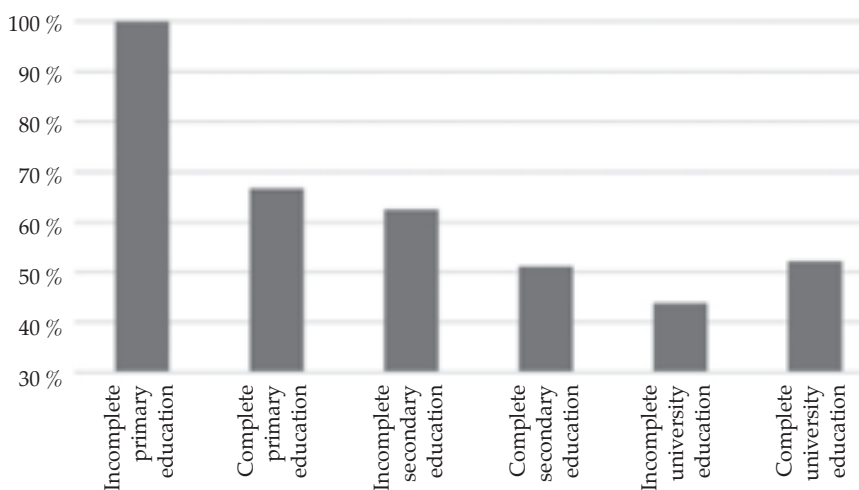


TABLE 4. Use of antipyretic agents

N = 197 caregivers		N (%)
Antipyretic agents used*	Ibuprofen	166 (84.3 %; 95 % CI: 78.7-88.9)
	Acetaminophen	60 (30.5 %; 95 % CI: 24.3-37.1)
	Dipyrrone	23 (11.6 %; 95 % CI: 7.7-16.7)
	ASA	None
Dosing	3-5 h	9 (4.6 %; 95 % CI: 2.2-8.2)
	6 h	101 (51.2 %; 95 % CI: 44.3-58.2)
	8 h	86 (43.6 %; 95 % CI: 36.8-50.6)
Alternate use	Never	172 (87.3 %; 95 % CI: 82.1-91.4)
	Sometimes	24 (12.2 %; 95 % CI: 8.1-17.3)
	Always	5 (2.5 %; 95 % CI: 0.9-5.5)

* Multiple-choice question.

ASA: acetylsalicylic acid.

In relation to knowledge about fever management, one-third of survey respondents considered fever values that were below the definition of fever, similar to what has been described by other authors,^{3,21} and this may predispose to an inadequate antipyretic agent use and an overburden on the health care system. Among thermometer use, the digital type prevailed, as observed in other populations.^{3,6,16,22} It is worth noting that part of our sample used a mercury thermometer, and that there were differences compared to other studies, which showed a greater³ or smaller use.¹⁹ The preferred site to measure body temperature was the armpit in most cases, which is consistent with current recommendations.²³⁻²⁵

Although most fever episodes were benign and self-limited, the time between fever onset and the medical consultation was very short.²⁶ In our series, 43 % decided to visit the Emergency Department immediately. When asked about the most recent fever episode, approximately 70 % had made a medical consultation, which reinforced the idea that fever was a reason for consultation at the health care system. Such situation poses a dual interpretation: on the one side, the need of parents to see a physician and rule out severe conditions and, on the other side, the importance of a rational resource use.

In the past 30 years, the recommendations on the use of physical methods to lower body temperature have been modified;⁹ there is currently no evidence of their benefit.^{24,27,28} However, consistent with other studies, most of our population uses physical methods to lower body temperature.^{3,8,19} A small percentage uses risk methods to lower fever, such as giving a bath with cold water or using a cloth with alcohol. Such risk practices were also described in a recent publication.³

The beliefs regarding the potential secondary effects of fever are more or less consistent with those described in the bibliography,^{3,5,6,19} although it is worth noting that fear of seizures accounted for 82%, which is higher than what has been reported in a meta-analysis of 40 studies included in the systematic review by Purssell et al.⁷

In our series, the dosage of antipyretic agents was adequate. Most parents did not use alternating antipyretic agents. In spite of the controversies about toxicity from alternating drugs,^{24,29-32} other studies have shown a greater use,^{20,32} so it is believed that this finding may be related to the type of surveyed population, who

received instructions at a teaching hospital.

Like in the study by Crocetti et al.,⁶ 86 % of parents woke up their children to give them antipyretic agents and less than half practiced co-sleeping during the fever episode, which suggests that our population has a fear of fever, like in other regions.⁷

Our study has certain weaknesses because it was developed at a teaching hospital in the Autonomous City of Buenos Aires, so our findings may differ in other settings.

Being aware of parents' treatment expectations, fears, and perceptions during a medical consultation due to a fever episode is useful to prevent unnecessary procedures and tests. Future studies to better understand the influence of health education would be useful to mitigate parental anxiety in relation to fever.

CONCLUSION

Approximately one-third of survey respondents considered that fever was present in spite of low body temperature values, and more than half of them believed that fever was bad for health. The fear of consequences was high, although risk behaviors were low in our setting. The level of maternal education may mitigate the fear of fever. ■

REFERENCES

1. Hay AD, Heron J, Ness A; ALSPAC study team. The prevalence of symptoms and consultations in pre-school children in the Avon Longitudinal Study of Parents and Children (ALSPAC): A prospective cohort study. *Fam Pract*. 2005; 22(4):367-74.
2. Bruno M, Ellis A, Ferolla M, De Cristófolo A, et al. Consenso para el uso adecuado de antibióticos en el niño menor de 36 meses con fiebre sin foco de infección evidente. *Arch Argent Pediatr*. 2017; 115(Supl 2):S27-37.
3. Pérez-Conesa MP, Sánchez Pina I, RidaioManonellas S, Tormo Esparza A, et al. Análisis de los cuidados y los conocimientos parentales sobre la fiebre en la infancia. *Aten Prim (Barc)*. 2017; 49(8):484-91.
4. Blumenthal I. What parents think of fever. *Fam Pract*. 1998; 15(6):513-8.
5. Schmitt BD. Fever phobia: misconceptions of parents about fevers. *Am J Dis Child*. 1980; 134(2):176-81.
6. Crocetti M, Moghbeli N, Serwint J. Fever Phobia Revisited: Have Parental Misconceptions About Fever Changed in 20 Years? *Pediatrics*. 2001; 107(6):1241-6.
7. Purssell E, Collin J. Fever phobia: The impact of time and mortality: a systematic review and meta-analysis. *Int J Nurs Stud*. 2016; 56:81-9.
8. Cohee L, Crochetti M, Serwint J, Sabath B, et al. Ethnic Differences in Parental Perceptions and Management of Childhood Fever. *Clin Pediatr (Phila)*. 2010; 49(3):221-7.
9. Walsh A, Edwards H. Management of childhood fever by parents: literature review. *J Adv Nurs*. 2006; 54(2):217-27.
10. Rupe A, Ahlers-Schmidt CR, Wittler R. A comparison of perceptions of fever and fever phobia by ethnicity. *Clin*

- Pediatr (Phila)*. 2010; 49(2):172-6.
11. Taveras EM, Duroseu S, Flores G. Parents' beliefs and practices regarding childhood fever: a study of a multiethnic and socioeconomically diverse sample of parents. *Pediatr Emerg Care*. 2004; 20(9):579-87.
 12. Li S, Lacher B, Crain E. Acetaminophen and ibuprofen dosing by parents. *Pediatr Emerg Care*. 2000; 16(6):394-7.
 13. Yin HS, Mendelsohn A, Wolf M, Parker R, et al. Parents' medication administration errors: role of dosing instruments and health literacy. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2010; 164(2):181-6.
 14. Charkaluk ML, Kalach N, El Kohen R, Kremp O. Utilisation familiale de l'ibuprofene chez l'infant fébrile: une étude prospective aux urgences d'un hôpital lillois. *Arch Pediatr*. 2005; 12(8):1209-14.
 15. Méndez Castellano H, Méndez MC. Sociedad y Estratificación: Método Graffar-Méndez Castellano. Caracas: FUNDACREDESA; 1994.
 16. García Puga JM, Callejas Pozo JE, Castillo Díaz L, Hernández Morillas D, et al. Conocimientos y actuación de los padres sobre la fiebre. *Rev Pediatr Aten Primaria*. 2011; 13(51):367-79.
 17. Blatteis CM. Fever: pathological or physiological, injurious or beneficial? *J Therm Biol*. 2003; 28(1):1-13.
 18. Roth J, Rummel C, Harré E, Voss T, et al. Is interleukin-6 the necessary pyrogenic cytokine? *J Therm Biol*. 2004; 29(7-8):383-9.
 19. Ugarte EM, Orue C, Samudio-D GC, Weber E. Los padres y la fiebre: ¿Qué creen y hacen? *Pediatr (Asunción)*. 2009; 36(3):201-5.
 20. Carabaño Aguado I, Llorente Otones L, Martínez Antón A, Ruiz Contreras J. Hábitos de consumo y preferencia de antitérmicos en pacientes de nuestro medio. *Pediatr Aten Prim*. 2006; 8(29):39-49.
 21. Teuten P, Paul SP, Heaton PA. Management of acute childhood fevers. *J Fam Health*. 2015; 25(4):26-9.
 22. Chiappini E, Principi N, Longhi R, Tovo P, et al. Management of fever in children: summary of the Italian Pediatric Society guidelines. *Clin Ther*. 2009; 31(8):1826-43.
 23. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Fever in under 5s: assessment and initial management. May 2013. [Accessed on: March 1st, 2019]. Available at: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg160>.
 24. Clarke P. Evidence-based management of childhood fever: What pediatric nurses need to know. *J Pediatr Nurs*. 2014; 29(4):372-5.
 25. Mintegi Raso S, González Balenciaga M, Pérez Fernández A, Pijoán Zubizarreta JI, et al. Lactantes de 3-24 meses con fiebre sin foco en urgencias: características, tratamiento y evolución posterior. *An Pediatr (Barc)*. 2005; 62(6):522-8.
 26. Castellarnau-Figueras E. Avances en terapéutica. Antitérmicos en pediatría. *An Pediatr Contin*. 2006; 4(2):115-24.
 27. Melamud A, Suwezda A, Matamoros, Ringuet L. Indicación de antitérmicos por médicos pediatras. Internet como modalidad de recolección de datos. *Arch Argent Pediatr*. 2008; 106(5):404-8.
 28. Buñuel Álvarez JC, Olivares Grohner M. En niños de 6 a 36 meses controlados en atención primaria, la alternancia de paracetamol e ibuprofeno parece más eficaz que la monoterapia para disminuir la fiebre, sin poderse determinar la seguridad de esta pauta. *Rev Pediatr Aten Primaria*. 2007; 9(Supl 1):S103-7.
 29. Moreno-Pérez D, Chaffanel Peláez M. Antitérmicos, padres y pediatras. ¿Tenemos conclusiones para todos ellos? *Evid Pediatr*. 2006; 2(2):16.
 30. Díez Domingo J, Ballester Sanz A. Utilización secuencial de antitérmicos. ¿Basado en la evidencia o la costumbre? *An Esp Pediatr*. 1999; 50(1):105-6.
 31. Wong T, Stang A, Ganshorn H, Hartling L, et al. Combined and alternating paracetamol and ibuprofen therapy for febrile. *Evid Based Child Health*. 2014; 9(3):675-729.
 32. Carabaño Aguado I, Llorente Otones L. Fiebre y niños: puesta al día. *Acta Pediatr Esp*. 2008; 66(2):57-66.

Annex 1. Survey

1. Age of father/mother/legal guardian: _____ years old.
2. Level of maternal education:
 1. Incomplete primary education/ 2. Complete primary education/ 3. Incomplete secondary education/ 4. Complete secondary education./5. Incomplete tertiary or university education/ 6. Complete tertiary or university education.
3. Number of children: _____
4. Age of child(ren):
 1. _____ (y.o./m.o.). 2. _____ (y.o./m.o.). 3. _____ (y.o./m.o.).
 4. _____ (y.o./m.o.). 5. _____ (y.o./m.o.).
5. Place of residence:
 1. Aut. City of Buenos Aires. 2. Province of Buenos Aires. 3. Other.
6. Nationality:
 1. Argentine. 2. Other:
7. Socioeconomic level:
 1. I. 2. II. 3. III. 4. IV. 5. V.
8. Do you think fever is *bad* for health?
 1. Yes. 2. No. 3. I do not know.
9. Do you use a thermometer to measure body temperature?
 1. Yes. 2. No.
10. If you use a thermometer, what type is it?
 1. Ear. 2. Forehead. 3. Digital. 4. Mercury.* 5. Other.
11. If you use a thermometer, in what part of the body do you take the temperature?
 1. Armpit. 2. Rectum. 3. Forehead. 4. Mouth. 5. Ear.
12. If you do not use a thermometer, what method do you use?

13. What temperature do you consider fever?
 1. 37. 2. 37.5. 3. 38. 4. 38.5. 5. >39.
14. What fever value do you consider severe?
15. Do you think fever may cause any of the following?
 1. Brain damage. 2. Seizures. 3. Death. 4. Dehydration. 5. None.
16. What is the first thing you do when your child has a fever?

I remove their clothes and give them liquids.	
I give them anti-fever agents.	
I take them to their pediatrician.	
I take them to the Emergency Department.	
I wait until the fever goes down on its own (if this is the case, how long do you wait before seeing a physician?).	
Other:	
17. Do you use any of the following to lower the fever? You can select more than one.
 1. A cloth with alcohol.* 2. A cloth with lukewarm water. 3. A shower or bath with lukewarm water.
 4. A bath with cold water.* 5. Other: 6. No.
18. Did you see a doctor during the most recent fever episode?
 1. Yes. 2. No.
19. Do you use any drug to lower the fever?
 1. Yes. 2. No.

20. Which drug(s) do you usually use?
1. Acetaminophen. 2. Ibuprofen. 3. Dipyron. 4. Other: _____
21. How often do you give it to your child?
Every _____ h.
22. Do you alternate between several anti-fever drugs?
1. Sometimes. 2. Never. 3. Always.
23. If you do so, who gave you the indication?
1. Family/friends. 2. Pharmacist. 3. Pediatrician. 4. Label.
24. Do you wake up your child during the night to give them the anti-fever drug?
1. Yes. 2. No.
25. When your child has a fever, do you take them to bed with you?
1. Yes. 2. No. 3. They always sleep with me.
26. When you see a physician due to a fever episode, what do you expect during the visit?
1. An indication for anti-fever agents. 2. An indication for antibiotics.
3. A physical examination. 4. Tests.

* Please explain this is risky or dangerous.

Concentración de vitamina D en niños sanos de 12 a 24 meses que recibieron suplementación con vitamina D hasta el año en Turquía

Vitamin D levels of 12-24-month-old healthy children in Turkey who received vitamin D supplementation until the age of one year

Dra. Gizem Kara Elitok^a, Dra. Lida Bulbul^b, Prof. Dr. Ali Bulbul^a, Dra. Sebnem Cigerli^c y Prof. Asist. Dr. Sinan Uslu^a

RESUMEN

Introducción. El objetivo fue evaluar la concentración de vitamina D en niños sanos de 12 a 24 meses suplementados con vitamina D (400 UI/día) durante el primer año.

Métodos. Estudio descriptivo transversal entre junio de 2015 y mayo de 2016 en Estambul. Se incluyó a niños de 12 a 24 meses en seguimiento en la clínica del niño sano y con suplementación con vitamina D durante el primer año. Se midió calcio, fósforo, fosfatasa alcalina, hormona paratiroidea y 25-hidroxivitamina D [25(OH)D]. Se definió suficiencia (>20 ng/ml), insuficiencia (15-20 ng/ml) y deficiencia (<15 ng/ml) de vitamina D.

Resultados. El estudio incluyó 197 niños. El 26,9% (n=53) siguió recibiendo suplementación después del año (dosis media: 491 ± 267 UI/día). La concentración media de 25(OH)D fue 38,0 ± 13,9 ng/ml. La ingesta regular de vitamina D en menores de un año ($p = 0,008$) y la continuación de suplementación después del año ($p = 0,042$) aumentaron la concentración de 25(OH)D en niños de 12 a 24 meses. Hubo deficiencia en 4,1% e insuficiencia en 7,1%. El nivel educativo materno ($p = 0,009$) y la leche maternizada ($p = 0,012$) fueron factores protectores contra deficiencia o insuficiencia.

Conclusiones. La concentración de 25(OH)D era suficiente en el 88,8% de los niños de 12 a 24 meses con suplementación con vitamina D (400 UI/día) durante el primer año. Los niños sanos de 12 a 24 meses con una suplementación correcta de vitamina D en el primer año podrían no requerir suplementación.

Palabras clave: vitamina D, niño, suplemento nutricional, lactante.

- Departamento de Pediatría, Universidad de Ciencias de la Salud, Hospital de Formación e Investigación Şişli Hamidiye Etfal.
- Departamento de Pediatría, Universidad de Ciencias de la Salud, Hospital de Formación e Investigación Bakırköy Dr. Sadi Konuk.
- Departamento de Bioquímica, Universidad de Ciencias de la Salud, Hospital de Formación e Investigación Şişli Hamidiye Etfal. Estambul, Turquía.

Correspondencia:
Dra. Gizem Kara Elitok:
drgizemkara@gmail.com

Financiamiento:
Este estudio recibió financiación del Consejo de Planificación Educativa del Hospital de Formación e Investigación Şişli Hamidiye Etfal.

Conflicto de intereses:
Ninguno que declarar.

Recibido: 20-3-2019
Aceptado: 4-9-2019

INTRODUCCIÓN

¿Cuál sería la dosis ideal para la suplementación con vitamina D en los niños? ¿Durante cuánto tiempo los niños deberían recibir suplementación con vitamina D? ¿Las latitudes geográficas de los países afectan la dosis y la duración de la suplementación con vitamina D? En la actualidad, no hay consenso en cuanto a una suplementación con vitamina D en los niños que sea estandarizada y aceptada. La deficiencia de vitamina D sigue siendo un problema importante de salud pública en todo el mundo. Además del efecto que tiene la vitamina D en el metabolismo del calcio y el fósforo y en la salud de los huesos, en los últimos años se identificó de forma más clara la relación con la diabetes mellitus, el cáncer, y las enfermedades cardiovasculares, autoinmunitarias e infecciosas.^{1,3,4}

La falta de exposición a la luz solar o la ingesta insuficiente de vitamina D con los nutrientes son dos causas importantes de deficiencia de vitamina D. En muchos países se están implementando las recomendaciones de las sociedades científicas y programas de apoyo para prevenir la deficiencia de vitamina D.⁶ En las pautas de tratamiento, se recomienda un suplemento de 400 unidades internacionales (UI) de vitamina D al día durante el primer año de vida.^{7,8} La Sociedad Lawson Wilkins de Endocrinología Pediátrica también recomienda una dosis de 400 UI al día para todos los lactantes alimentados con leche materna, desde días después

Cómo citar: Kara Elitok G, Bulbul L, Bulbul A, Cigerli S, Uslu S. Concentración de vitamina D en niños sanos de 12 a 24 meses que recibieron suplementación con vitamina D hasta el año en Turquía. *Arch Argent Pediatr* 2020;118(2):95-101.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2020.95>
Texto completo en inglés:
<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2020.eng.95>

del parto hasta que ingieren al menos 1 litro de leche fortificada con vitamina D.^{5,9} La Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria recomienda 400 UI de vitamina D al día para los lactantes a fin de mantener las concentraciones séricas de 25-hidroxivitamina D [25(OH)D] por encima de 20 ng/ml (50 nmol/l) y 600 UI al día para los niños mayores.¹⁰ Las dosis recomendadas a partir del año varían considerablemente de un país al otro. El Instituto de Medicina de los Estados Unidos recomienda una dosis de 600 UI de vitamina D al día, las pautas DACH (para países de habla alemana: Alemania, Austria y Suiza) recomiendan 800 UI al día y las pautas francesas, entre 1000 y 1200 UI al día para los niños de 1 a 3 años.⁸

En nuestro país, con el objetivo de prevenir la deficiencia de vitamina D, se ha implementado un programa nacional desde 2005. A través de este programa, el Ministerio de Salud les ofrece una suplementación gratuita de vitamina D de 400 UI al día a todos los niños hasta el año de edad.¹¹ No obstante, en todas las pautas de tratamiento, se recomienda la suplementación con vitamina D en niños de más de un año si la ingesta alimentaria no es adecuada y tienen poca exposición a la luz solar.^{8,10} No hay consenso en cuanto a cuál debería ser la duración de la suplementación con vitamina D después del año.

El objetivo de este estudio fue evaluar la concentración de vitamina D en niños sanos de entre 12 y 24 meses suplementados con vitamina D (400 UI/día) durante el primer año. El segundo objetivo fue determinar si es necesaria la suplementación con vitamina D en niños sanos de entre 12 y 24 meses que recibieron una suplementación correcta de vitamina D en el primer año de vida.

POBLACIÓN Y MÉTODOS

Este estudio descriptivo transversal se llevó a cabo en Estambul entre el 1° de junio de 2015 y el 31 de mayo de 2016. Estambul se encuentra en una latitud geográfica de 41° y se trata de una de las ciudades más soleadas de Turquía. El estudio fue aprobado por el Comité de Ética del Hospital de Formación e Investigación Şişli Hamidiye Etfal (897/2015). Se obtuvieron consentimientos orales y escritos de las familias que aceptaron participar en el estudio.

Grupo del estudio

En el estudio, se incluyó de forma consecutiva a los niños de entre 12 y 24 meses que estuvieron

en seguimiento en la clínica del niño sano del Hospital de Formación e Investigación Şişli Hamidiye Etfal y que recibieron suplementación con vitamina D durante al menos 6 meses en el primer año de vida.

Determinación del tamaño de la muestra: fueron 648 los niños dentro del rango etario especificado que estuvieron en seguimiento en la clínica del niño sano durante el último año. Se llevó a cabo el análisis estadístico. Tras predecir que en el año del estudio se admitiría a la misma cantidad de niños, el tamaño de la muestra se calculó en 192 con una tasa de error del 5 % y un intervalo de confianza del 90 % para reflejar la cohorte de 1 año.

Criterios de exclusión

Se excluyó del estudio a los niños con trastornos crónicos, hipoabsorción y retraso del crecimiento (peso o talla por debajo del percentil 3), síndromes genéticos, enfermedades metabólicas, niños que tomaban medicamentos que podían afectar el metabolismo de la vitamina D (anticonvulsivos), prematuros nacidos antes de las 37 semanas de gestación, niños que no habían recibido suplementación con vitamina D antes del año y aquellos que recibieron suplementación con vitamina D menos de 3 días a la semana o durante menos de 6 meses.

Procedimientos del estudio

Los datos sociodemográficos de los niños se extrajeron de las fichas de seguimiento y del formulario de datos del estudio, que se completó mediante entrevistas presenciales con las madres de los niños. Los datos incluyeron las características sociodemográficas y los hábitos alimentarios (duración de la alimentación con leche materna, inicio de la alimentación complementaria, cantidad de leche maternizada, consumo de leche de vaca).

Se registró como "ingesta regular" a los niños que recibieron suplementación con vitamina D 5 días por semana o más y como "ingesta irregular" a aquellos que recibieron suplementación 3 o 4 días por semana. Se tomaron las mediciones antropométricas de los niños (peso, talla, perímetro cefálico).

Se definieron como "período invernal" las muestras de sangre venosa recolectadas entre noviembre y abril, y como "período de verano" aquellas recolectadas entre mayo y octubre. Las muestras recolectadas se enviaron al laboratorio y se las protegió de la luz. Se separaron las muestras

séricas con una centrifugadora refrigerada durante 10 minutos a 2000 rpm. Se midieron las concentraciones de hormona paratiroidea (HPT) y 25-hidroxivitamina D [25(OH)D] con un inmunoensayo de electroquimioluminiscencia (ECLIA, Roche Cobas 8000). La concentración sérica de calcio y fósforo se midió con fotometría, y la concentración de fosfatasa alcalina (FA) con colorimetría estandarizada (ECLIA, Roche Cobas 8000).

La clasificación del estado de vitamina D se estableció en función de la recomendación del Comité de Medicamentos y Terapias de la Sociedad Lawson Wilkins de Endocrinología Pediátrica respecto de los valores de corte de vitamina D [25(OH)D <15 ng/ml: deficiencia, 15-20 ng/ml: insuficiencia, >20-100 ng/ml: suficiencia].⁵

Métodos estadísticos

El análisis estadístico se realizó con el programa SPSS 15.0 para Windows. Las estadísticas descriptivas se expresaron en media y desviación estándar para las variables numéricas, y en números y porcentajes para las variables categóricas. Se utilizaron la prueba t de Student, el análisis ANOVA de un factor y la prueba χ^2 para comparar los datos del grupo. Los parámetros que determinaban variables numéricas se analizaron con el análisis de regresión lineal. Un valor de

$p < 0,05$ se consideró significativo en términos estadísticos.

RESULTADOS

El estudio se completó con 197 niños sanos (99 del período invernal y 98 del de verano) (Figura 1). En la Tabla 1, se presenta la distribución de los datos sociodemográficos del grupo del estudio. La duración promedio de la lactancia exclusiva fue $4,2 \pm 2,6$ meses y la duración promedio en que se continuó la alimentación con leche materna fue $12,9 \pm 6,7$ meses. La tasa de consumo de leche maternizada fue del 54,8 % (n = 108) y la duración promedio en que se continuó la alimentación con leche maternizada fue $12,5 \pm 4,7$ meses (intervalo: 2-24). La tasa de niños cuya alimentación aún incluía leche maternizada fue del 23,9 % (n = 47).

El tiempo promedio de inicio de la vitamina D fue $20,4 \pm 17,2$ días (intervalo: 1-120). En promedio, la suplementación con vitamina D continuó durante $12,0 \pm 2,6$ meses (intervalo: 7-24). Cincuenta y tres niños (26,9 %) siguieron recibiendo suplementación con vitamina D después de los 12 meses, y la duración promedio del consumo de vitamina D después de los 12 meses fue de $3,7 \pm 2,6$ meses. La dosis de vitamina D después del año de edad era de 491 ± 267 UI/día. La concentración sérica media de 25(OH)D fue $38,0 \pm 13,9$ ng/ml en el grupo del estudio.

Tabla 1. Distribución de los datos sociodemográficos y relación entre los parámetros bioquímicos y la concentración de vitamina D en niños que recibieron suplementación con vitamina D antes del año.

Datos	Media \pm desviación estándar (DE) (Límite inferior-superior)		
Gestación (semanas)	39,0 \pm 1,1 (37-42)		
Peso al nacer (g)	3312 \pm 438 (2300-4800)		
Sexo, n (%)	Masculino	110 (55,8)	
	Femenino	87 (44,2)	
Edad al ingreso en el estudio (meses)	17,6 \pm 4,5 (12-24)		
Peso (g)	11 138 \pm 1589 (8100-15 800)		
Talla (cm)	82,2 \pm 5,7 (70-98)		
Concentración de 25(OH)D (ng/ml)	38,0 \pm 13,9 (7-114,4)		
	Recibieron vitamina D de forma regular antes del año n = 163	Recibieron vitamina D de forma irregular antes del año n = 34	P
	Media \pm desviación estándar	Media \pm desviación estándar	
Calcio (mg/dl)	10,2 \pm 0,4	10,2 \pm 0,4	0,525
Fósforo (mg/dl)	5,3 \pm 0,5	5,4 \pm 0,6	0,458
FA (U/l)	228,3 \pm 81,9	219,2 \pm 65,8	0,416
HPT (ng/l)	23,4 \pm 10,6	21,3 \pm 12,6	0,089
Concentración de 25(OH)D (ng/ml)	39,0 \pm 14,5	33,5 \pm 9,7	0,008

Durante el primer año de vida, la frecuencia de suplementación regular con vitamina D fue del 82,7 % (n = 163), y la frecuencia de suplementación irregular con vitamina D del 17,3 % (n = 34). En este estudio, se observó una correlación estadística entre la concentración de vitamina D y la ingesta regular de vitamina D antes del año de edad. La concentración de vitamina D era mayor en los niños de entre 12 y 24 meses que habían recibido suplementación regular con vitamina D antes del año ($p = 0,008$) (Tabla 1).

La concentración de 25(OH)D era significativamente más elevada ($p = 0,042$) en los niños de más de un año que seguían recibiendo suplementación con vitamina D; no obstante, no se observó ningún efecto en los parámetros bioquímicos (Tabla 2).

Con respecto a la concentración de vitamina D, en el 88,8 % (n = 175) de los niños era suficiente; en el 4,1 % (n = 8), deficiente; y en el 7,1 % (n = 14), insuficiente (Tabla 3). Al analizar los factores causantes de deficiencia o insuficiencia de vitamina D, se observó una

FIGURA 1. Diagrama de flujo del estudio



correlación estadísticamente significativa entre la concentración de 25(OH)D en los niños y el nivel educativo de la madre ($p = 0,009$) y el consumo de leche maternizada ($p = 0,012$). Las madres de los niños con deficiencia de vitamina D tenían un nivel educativo más bajo. Se observó que la deficiencia e insuficiencia de vitamina D era menor en los niños alimentados con leche maternizada. No obstante, no se observó una relación estadística entre el sexo, la estación, los ingresos mensuales y el consumo de leche de vaca y la concentración de vitamina D ($p = 0,066$, $p = 0,271$, $p = 0,058$, $p = 0,454$, respectivamente) (Tabla 3). Al analizar la deficiencia o insuficiencia de vitamina D en los niños, se observó que

5 de cada 8 niños con deficiencia y 12 de cada 14 niños con insuficiencia no habían recibido suplementación con vitamina D después del año de vida. Esta relación no fue estadísticamente significativa pero sí relevante.

Al evaluar el efecto de la estación en la concentración de vitamina D, el nivel promedio de 25(OH)D fue $37,8 \pm 13,5$ ng/ml en el invierno y $38,2 \pm 14,3$ ng/ml en el verano ($p = 0,856$). La distribución de la deficiencia e insuficiencia de vitamina D fue diferente entre las estaciones. Los valores de suficiencia, insuficiencia y deficiencia fueron del 91,8 %, 4,1 % y 4,1 % durante el verano y del 85,9 %, 10,1 % y 4,0 % durante el invierno, respectivamente.

TABLA 2. Relación entre los parámetros bioquímicos y la concentración de vitamina D en niños que continuaron con la suplementación con vitamina D después del año.

	Continuaron con la suplementación con vitamina D después del año n = 53	No continuaron con la suplementación con vitamina D después del año n = 144	p
	Media \pm desviación estándar		
Calcio (mg/dl)	10,3 \pm 0,5	10,2 \pm 0,4	0,458
Fósforo (mg/dl)	5,3 \pm 0,5	5,3 \pm 0,6	0,825
FA (U/l)	246,3 \pm 123,3	219,5 \pm 53,7	0,143
HPT (ng/l)	24,7 \pm 12,8	22,4 \pm 10,1	0,396
Concentración de 25(OH)D (ng/ml)	41,9 \pm 17,4	36,6 \pm 12,1	0,042

TABLA 3. Factores que intervienen en la deficiencia e insuficiencia de vitamina D

		Concentración de 25(OH)D			p
		Deficiencia <15 (ng/ml) n (%)	Insuficiencia 15-20 (ng/ml) n (%)	Suficiencia >20-100 (ng/ml) n (%)	
Grupo etario	12-17 meses	1 (12,5)	3 (21,4)	71 (40,6)	0,150
	18-24 meses	7 (87,5)	11 (78,6)	104 (59,4)	
Sexo	Masculino	6 (75)	4 (28,6)	100 (57,1)	0,066
	Femenino	2 (25)	10 (71,4)	75 (42,9)	
Estación	Verano	4 (50)	4 (28,6)	90 (51,4)	0,271
	Invierno	4 (50)	10 (71,4)	85 (48,6)	
Nivel educativo de la madre	Analfabeta	3 (37,5)	3 (21,4)	8 (4,6)	0,009
	Escuela primaria	4 (50)	4 (28,6)	78 (44,6)	
	Escuela secundaria	1 (12,5)	3 (21,4)	45 (25,7)	
	Universidad	0 (0)	4 (28,6)	44 (25,1)	
Ingresos mensuales de la familia	<600 dólares	8 (100)	10 (71,4)	88 (50,3)	0,058
	600-900 dólares	0	3 (21,4)	50 (28,6)	
	>900 dólares	0	1 (7,1)	37 (21,1)	
Leche maternizada	Sí	1 (12,5)	5 (35,7)	102 (58,3)	0,012
	No	7 (87,5)	9 (64,3)	73 (41,7)	
Leche de vaca	Sí	3 (37,5)	9 (64,3)	85 (48,6)	0,454
	No	5 (32,5)	5 (35,7)	90 (51,4)	
Suplementación con vitamina D después del año	Sí	3 (37,5)	2 (14,3)	48 (27,4)	0,448
	No	5 (62,5)	12 (85,7)	127 (72,6)	

DISCUSIÓN

La 25(OH)D sérica es la forma circulante principal de la vitamina D y se la considera el parámetro que mejor indica el estado de vitamina D total en el cuerpo.^{1,2,5,9} Se observó que la concentración sérica media de 25(OH)D era más alta en los niños de entre 12 y 24 años de nuestro estudio en comparación con las concentraciones informadas en la bibliografía. La concentración media de 25(OH)D fue 28,04 ng/ml (70 nmol/l) en niños de entre 1 y 5 años de los Estados Unidos y 28,65 ng/ml (71,5 nmol/l) en niños de entre 1 y 3 años de China (latitud 31,57° N).^{12,13} En Noruega (latitud 55° N), la concentración media de 25(OH)D en niños migrantes sanos de entre 9 y 16 meses fue 20,95 ng/ml (52,3 nmol/l).¹⁴ Creemos que el programa gratuito de suplementación con vitamina D que estableció el Ministerio de Salud de Turquía contribuyó en gran medida a que en este estudio se haya observado una concentración media de 25(OH)D más elevada que en otros estudios de la bibliografía. En este estudio, se observó que la suplementación regular con vitamina D antes del año aumentó la concentración media de vitamina D en niños sanos de entre 12 y 24 meses. De manera similar, en un estudio realizado en lactantes de 4 meses que recibían 400 UI de vitamina D al día, se observó que la suplementación regular con vitamina D aumentó la concentración media de 25(OH)D.¹⁵ En el mismo estudio, se estableció un valor de 20 ng/ml para determinar la deficiencia de vitamina D y se observó que la suplementación con vitamina D disminuía la presencia de deficiencia de vitamina D.¹⁵ En nuestro estudio, se observó que, al continuar la suplementación con vitamina D después del año de edad, aumentó la concentración de 25(OH)D en los niños. No se pudo evaluar el efecto que tiene continuar la suplementación con vitamina D después del año en la deficiencia o insuficiencia de vitamina D debido a la escasa cantidad de pacientes en los grupos de deficiencia e insuficiencia de vitamina D.

El valor de corte de la concentración de 25(OH)D para determinar el estado óptimo de la vitamina D varía según los autores y las pautas. La Academia Estadounidense de Pediatría (*American Academy of Pediatrics*, AAP), el Instituto de Medicina de los Estados Unidos (*Institute of Medicine*, IOM) y la Sociedad Europea de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica sugieren un valor de corte de 20 ng/ml para la concentración sérica de 25(OH)D.^{2,3,5,7,10} De

acuerdo con la AAP y el IOM, la “deficiencia de vitamina D” se define como una concentración sérica de 25(OH)D \leq 15 ng/ml y la “insuficiencia de vitamina D” como una concentración sérica de 25(OH)D de entre 15 ng/ml y 20 ng/ml.^{2,5} En nuestro estudio, según los valores de corte de la AAP y el IOM, la mayoría (88,8 %) de los niños menores de un año que recibían 400 UI/día de suplementación con vitamina D tenían una concentración suficiente de 25(OH)D. En nuestro estudio, las tasas de deficiencia (4,1 %) e insuficiencia (7,1 %) de vitamina D fueron bajas. De manera similar a nuestros resultados, en otro estudio se observó que la frecuencia de deficiencia e insuficiencia de vitamina D en lactantes de entre 3 y 18 meses era del 4,7 % y 7,1 %, respectivamente.¹⁶ No obstante, en un estudio de nuestra región realizado en niños sanos, la dosis de suplementación con vitamina D de 400 UI/día en el primer año no fue suficiente; se informó que la concentración de 25(OH)D en el 30 % de los niños de entre 12 y 24 meses era inferior a 15 ng/ml.¹⁷ Los resultados de ese estudio fueron bastante diferentes a los nuestros. Esto puede deberse a que los niños de dicho estudio solo recibieron leche materna y no leche maternizada. De manera similar, en un estudio realizado en lactantes de 4 meses alimentados exclusivamente con leche materna y suplementados con 400 UI de vitamina D al día, la concentración de 25(OH)D fue inferior a 20 ng/ml en el 28 % de los niños.¹⁵

El modo de alimentación de los lactantes afecta la concentración sérica de 25(OH)D. En un estudio realizado en lactantes de 9 meses de Dinamarca, el 89 % de los lactantes que recibían una suplementación con vitamina D de 10 μ g/día (400 UI/día) tenía una concentración suficiente de vitamina D, pero aquellos que recibían solo leche materna tenían concentraciones más bajas.¹⁸ En nuestro estudio, se observó una correlación significativa entre el consumo de leche maternizada y la concentración de 25(OH)D. De acuerdo con estudios realizados en Turquía, la tasa de deficiencia de vitamina D es del 80 % en las madres y el riesgo de deficiencia de vitamina D es más alto en los niños que solo reciben leche materna.^{11,19,20} En nuestro estudio, las tasas de deficiencia e insuficiencia de vitamina D en los niños cuya alimentación incluía leche maternizada fueron más bajas que en aquellos que solo recibían leche materna.

Se sabe que la concentración de vitamina D varía según las estaciones. En un estudio de Dinamarca (latitud 55° N), la concentración de

vitamina D era más alta en los meses de verano y otoño que en los de invierno y primavera.¹⁸ En un estudio realizado en China, se observó una mayor deficiencia de vitamina D en el otoño.¹³ En un estudio llevado a cabo en Turquía, se hallaron diferencias estacionales en la concentración de vitamina D, por lo que se sugirió que se debería incrementar la dosis de suplementación de 400 UI/día especialmente en los meses invernales.¹⁵ No obstante, en un estudio reciente en Noruega (latitud 55° N), no se observaron variaciones estacionales en la concentración de vitamina D.¹⁴ En nuestro estudio, no hubo cambios estacionales significativos en la concentración de vitamina D. No obstante, es importante destacar que la tasa de deficiencia de vitamina D en invierno fue dos veces mayor que en verano.

Limitaciones

La primera limitación de este estudio es que se llevó a cabo únicamente en la ciudad de Estambul. Por lo tanto, es posible que ofrezca información limitada sobre la población general del país. La segunda limitación es que la dosis y la duración de la suplementación con vitamina D que recibieron los niños y la información sobre el estado nutricional de los niños se basaron en las declaraciones de las madres.

Las fortalezas de este estudio son su realización en una población sana y la extracción de muestras de sangre en exámenes de salud habituales y no durante la enfermedad. Otra fortaleza es que las muestras de sangre se tomaron durante el año en lugar de durante una estación.

CONCLUSIÓN

En este estudio, se observó que la concentración de 25(OH)D era suficiente en el 88,8 % de los niños de 12 a 24 meses que recibieron suplementación con vitamina D (400 UI/día) durante el primer año. Las tasas de deficiencia e insuficiencia de vitamina D fueron del 4,1 % y el 7,1 %, respectivamente. Es posible que los niños sanos de entre 12 y 24 meses que recibieron una suplementación correcta de vitamina D en el primer año de vida no requieran suplementación con vitamina D. ■

REFERENCIAS

- Hossein-nezhad A, Holick MF. Vitamin D for Health: A Global Perspective. *Mayo Clinic*. 2013; 88(7):720-55.
- Balasubramanian S, Dhanalakshmi K, Amperayani S. Vitamin D deficiency in childhood-a review of current

- guidelines on diagnosis and management. *Indian Pediatr*. 2013; 50(7):669-75.
- Saggese G, Vierucci F, Boot AM, Czech-Kowalska J, et al. Vitamin D in childhood and adolescence: an expert position statement. *Eur J Pediatr*. 2015; 174(5):565-76.
- Pludowski P, Holick MF, Grant WB, Konstantynowicz J, et al. Vitamin D supplementation guidelines. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2018; 175:125-35.
- Misra M, Pacaud D, Petryk A, Collett-Solberg PF, et al. Vitamin D deficiency in children and its management: review of current knowledge and recommendations. *Pediatrics*. 2008; 122(2):398-417.
- Uday S, Kongjonaj A, Aguiar M, Tulchinsky T, Höglér W. Variations in infant and childhood vitamin D supplementation programmes across Europe and factors influencing adherence. *Endocr Connect*. 2017; 6(8):667-75.
- Munns CF, Shaw N, Kiely M, Specker BL, et al. Global Consensus Recommendations on Prevention and Management of Nutritional Rickets. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016; 101(2):394-415.
- Bouillon R. Comparative analysis of nutritional guidelines for vitamin D. *Nat Rev Endocrinol*. 2017; 13(8):466-79.
- Wagner CL, Greer FR; American Academy of Pediatrics Section on Breastfeeding; American Academy of Pediatrics Committee on Nutrition. Prevention of rickets and vitamin D deficiency in infants, children, and adolescents. *Pediatrics*. 2008; 122(5):1142-52.
- 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.
- Hatun Ş, Ozkan B, Bereket A. Vitamin D deficiency and prevention: Turkish experience. *Acta Paediatr*. 2011; 100(9):1195-9.
- Mansbach JM, Ginde AA, Camargo CA Jr. Serum 25-hydroxyvitamin D levels among US children aged 1 to 11 years: do children need more vitamin D? *Pediatrics*. 2009; 124(5):1404-10.
- Zhao X, Xiao J, Liao X, Cai L, et al. Vitamin D Status among Young Children Aged 1-3 Years: A Cross-Sectional Study in Wuxi, China. *PLoS One*. 2015; 10(10):e0141595.
- Madar AA, Gundersen TE, Haug AM, Meyer HE. Vitamin D supplementation and vitamin D status in children of immigrant background in Norway. *Public Health Nutr*. 2017; 20(16):2887-92.
- Halicioğlu O, Sutcuoğlu S, Koc F, Yildiz O, et al. Vitamin D status of exclusively breastfed 4-month-old infants supplemented during different seasons. *Pediatrics*. 2012; 130(4):e921-7.
- Mutlu GY, Kusdal Y, Ozsu E, Cizmecioglu FM, Hatun S. Prevention of Vitamin D deficiency in infancy: daily 400 IU vitamin D is sufficient. *Int J Pediatr Endocrinol*. 2011; 2011(1):4.
- Onal H, Adal E, Alpaslan S, Ersen A, Aydin A. Is daily 400 IU of vitamin D supplementation appropriate for every country: a cross-sectional study. *Eur J Nutr*. 2010; 49(7):395-400.
- Østergård M, Arnberg K, Michaelsen KF, Madsen AL, et al. Vitamin D status in infants: relation to nutrition and season. *Eur J Clin Nutr*. 2011; 65(5):657-60.
- Andiran N, Yordam N, Özön A. Risk factors for vitamin D deficiency in breast-fed newborns and their mothers. *Nutrition*. 2002; 18(1):47-50.
- Ergür AT, Berberoğlu M, Atasay B, Şıklar Z, et al. Vitamin D deficiency in Turkish mothers and their neonates and in women of reproductive age. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2009; 1(6):266-9.

Vitamin D levels of 12-24-month-old healthy children in Turkey who received vitamin D supplementation until the age of one year

Gizem Kara Elitok, M.D.^a, Lida Bulbul, M.D.^b, Ali Bulbul, Professor^a, Sebnem Cigerli, M.D.^c and Sinan Uslu, Assistant Professor.^a

ABSTRACT

Introduction. The aim of this study was to evaluate vitamin D levels between 12-24 month-old healthy children supplemented with vitamin D (400 IU/day) during the first year.

Methods. Descriptive-sectional study conducted between June 2015, and May 2016, in Istanbul (latitude 41°N). Children aged 12-24 months followed up by the well-child clinic who had vitamin D supplementation in the first year were included in the study. The levels of calcium, phosphorus, alkaline phosphatase, parathyroid hormone and 25-hydroxyvitamin D [25(OH)D] were measured. Vitamin D status was defined as >20 ng/mL: sufficiency, 15-20 ng/mL: insufficiency and <15 ng/mL: deficiency.

Results. The study was completed with 197 children. 26.9 % of children (n = 53) went on receiving supplementation after one year (mean dose 491 ± 267 IU/day). The mean 25(OH)D level was 38.0 ± 13.9 ng/mL. It was found that regular vitamin D intake under one year of age (p = 0.008) and continued support after one year of age (p = 0.042) increased level of 25(OH)D in children aged 12-24 months. Vitamin D deficiency was found in 4.1 % and vitamin D insufficiency in 7.1 %. Mother's education (p = 0.009) and use of formula (p = 0.012) were protective factors in relation to development of vitamin D deficiency or insufficiency.

Conclusions. The level of 25(OH)D was sufficient in 88.8 % of children aged 12-24 months receiving 400 IU/day vitamin D supplementation in the first year. Vitamin D supplementation could not be required in healthy children aged 12-24 months who received properly vitamin D supplementation in the first year.

Keywords: vitamin D, children, dietary supplements, infant.

- Department of Pediatrics, University of Health Sciences Şişli Hamidiye Etfal Education and Research Hospital.
- Department of Pediatrics, University of Health Sciences Bakırköy Sadi Konuk Education and Research Hospital.
- Department of Biochemistry, University of Health Sciences Şişli Hamidiye Etfal Education and Research Hospital. Istanbul, Turkey.

E-mail address:

Gizem Kara Elitok, M.D.: drgizemkara@gmail.com

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2020.eng.95>

Funding:

This research was supported by Şişli Hamidiye Etfal Education and Research Hospital of Education Planning Board.

Conflict of interest:

None.

Received: 3-20-2019

Accepted: 9-4-2019

INTRODUCTION

What should be the ideal dose of vitamin D supplementation in children? For how long should we give vitamin D supplementation to children? Do the geographic latitudes of countries affect the dose and duration of vitamin D supplementation? Currently, there is no consensus on standardized and accepted vitamin D supplementation for children. Vitamin D deficiency continues to be an important public health problem throughout the world.¹⁻³ In addition to the effect of vitamin D on calcium-phosphorus metabolism and bone health, the relationship between cardiovascular diseases, diabetes mellitus, cancer, autoimmune diseases, and infectious diseases has been more clearly identified in recent years.^{1,3,4}

The lack of exposure to sunlight or insufficient amounts of vitamin D taken with nutrients constitutes two important causes of vitamin D deficiency.^{2,5} In many countries, scientific societies recommendations and support programs for the prevention of vitamin D deficiency are being implemented.⁶ In the first year of life, 400 international units (IU) daily vitamin D supplements are recommended in the treatment guidelines.^{7,8} The Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society also recommends 400 IU per day for all breastfed infants from within days of birth until they ingest at least 1 liter of vitamin D-fortified milk.^{5,9} The European Food Safety Authority (EFSA) recommends 400 IU vitamin D per day for infants to keep serum 25-hydroxyvitamin D [25(OH)D] level above 20 ng/mL (50 nmol/L), and

To cite: Kara Elitok G, Bulbul L, Bulbul A, Cigerli S, Uslu S. Vitamin D levels of 12-24-month-old healthy children in Turkey who received vitamin D supplementation until the age of one year. *Arch Argent Pediatr* 2020;118(2):95-101.

600 IU vitamin D per day for older children.¹⁰ The recommended doses over the age of one year vary considerably from country to country. The Institute of Medicine recommends 600 IU vitamin D per day, the DACH guidelines (for German-speaking countries: Germany, Austria and Switzerland) recommend 800 IU per day, and the French guidelines recommend 1000-1200 IU per day for children aged 1-3 years.⁸

In our country, to prevent vitamin D deficiency, a national program has been applied since 2005. With this program, a free-of-charge 400 IU daily vitamin D supplementation is offered to all children until the age of one year by the Ministry of Health.¹¹ However, vitamin D supplementation is recommended in all treatment guidelines for children over the age of one year if dietary intake is inadequate and exposure to sunlight is low.^{8,10} There is no consensus about how long vitamin D supplementation should be given after the age of one year.

In this study, we aimed to evaluate vitamin D levels between 12-24 month-old healthy children supplemented with vitamin D (400 IU/day) during the first year. The second aim was to determine the need for vitamin D supplementation in healthy children aged 12-24 months who received properly vitamin D supplementation in the first year.

POPULATION AND METHODS

Our descriptive-sectional study was conducted between June 1st, 2015, and May 31st, 2016, in Istanbul. The geographic latitude of Istanbul is 41 degrees and it is one of the sunniest cities in Turkey. The study was approved by the Ethics Committee of the Sisli Hamidiye Etfal Education and Research Hospital (897/2015). Oral and written consents were obtained from families who agreed to participate in the study.

Study Group

Children aged 12-24 months and followed up by the well-child clinic of the Sisli Hamidiye Etfal Education and Research Hospital who had vitamin D supplementation for at least six months in the first year of their lives were included in the study consecutively.

Determination of sample size: The number of children within the specified range of age followed up by the well-child clinic in the last year was 648. The statistical analysis was done. Predicting that this number of children would be admitted in the study year, the sample size was

calculated to be 192 with a 5 % error rate and 90 % confidence interval to reflect the 1-year cohort.

Exclusion criteria

Children with chronic disorders, malabsorption, growth and development retardation (weight and/or height < 3rd percentile), genetic syndromes, metabolic disease, children who used drugs that could affect vitamin D metabolism (anticonvulsants), preterm born before 37 weeks of gestation, children who never received vitamin D supplementation under the age of one year, and children who received vitamin D supplementation less than 3 days a week or less than 6 months were excluded from the study.

Study procedures

The sociodemographic data of the children were obtained from the follow-up cards and the study data form, which was completed through face-to-face interviews with the mothers of the children. The data included the sociodemographic characteristics and nutrition habits (duration of feeding with breast milk –timing of the complementary feeding– amount of formula-cow's milk intake).

Children receiving vitamin D supplementation five or more days a week were recorded as "regular use," and those who received supplementation 3 or 4 days a week were recorded as "irregular use." Anthropometric measurements (weight, height, head circumference) of the children were taken.

Venous blood samples taken between November to April were defined as "winter season" and May to October as "summer season." The collected samples were delivered to the laboratory and protected from light, and serum samples were separated using a cooling centrifuge for 10 minutes at 2000 rpm. Parathyroid hormone (PTH) and 25-hydroxyvitamin D [25(OH)D] levels were measured using an electrochemiluminescence immunoassay (ECLIA; Roche Cobas 8000 immunoassay). Serum calcium and phosphorus levels were measured using photometry and alkaline phosphatase (ALP) levels were measured using standardized colorimetry (ECLIA; Roche Cobas 8000 immunoassay).

Vitamin D status was classified according to the Drug and Therapeutics Committee of the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society (LWEPS) recommendation about cut-off levels

for vitamin D status [25(OH)D < 15 ng/mL: deficiency, 15-20 ng/mL: insufficiency, >20-100 ng/mL: sufficiency].⁵

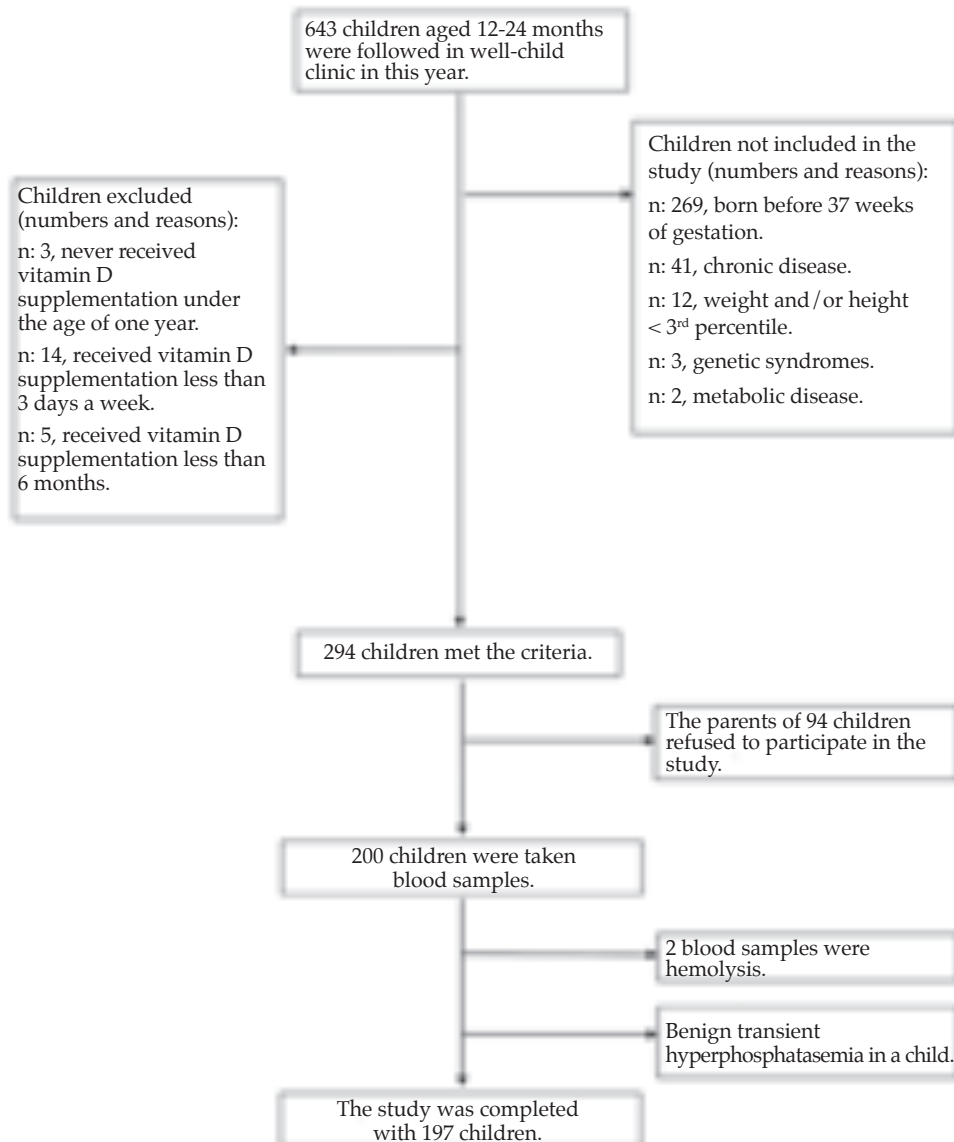
Statistical methods

Statistical analysis was performed using SPSS 15.0 for Windows. Descriptive statistics were given as mean and standard deviation for numeric variables, and number and percentages for categorical variables. Student's t-test, one-way ANOVA and Chi-square analysis were used for comparing group's data. Parameters determining numeric variables were analyzed using linear regression analysis. P<0.05 was considered statistically significant.

RESULTS

Our study was completed with a total of 197 healthy children (99 winter and 98 summer season) (Figure 1). The distribution of sociodemographic data of the study group is presented in Table 1. The average exclusive breastfeeding time was 4.2 ± 2.6 months, and the average time to continue feeding with breast milk was 12.9 ± 6.7 months. The rate of formula consumption in nutrition was 54.8 % (n = 108) and the average time to continue feeding with formula was 12.5 ± 4.7 (range, 2-24) months. The rate of children who still used formula in their diet was 23.9 % (n = 47).

FIGURE 1. Flow chart of the study



The mean time to start vitamin D was 20.4 ± 17.2 (range, 1-120) days. Vitamin D supplementation continued for an average of 12.0 ± 2.6 (range, 7-24) months. 53 (26.9 %) children continued to receive vitamin D supplementation after 12 months and the mean time to use vitamin D after 12 months was 3.7 ± 2.6 months. The dose of vitamin D taken after the age of one year was 491 ± 267 IU / per day. The mean serum 25(OH)D level was 38.0 ± 13.9 ng/mL in the study group.

During the first year of life, the frequency of received regular vitamin D supplementation was found 82.7 % (n : 163) and the frequency of irregular vitamin D supplementation use was found 17.3 % (n : 34). In our study, we found that vitamin D levels were statistically correlated with regular use of vitamin D under the age of one year. Vitamin D levels were higher in children aged 12-24 months who received regular vitamin D supplementation under the age of one year ($p = 0.008$) (Table 1).

25(OH)D levels were significantly higher ($p = 0.042$) in children aged over one year who continued to use vitamin D supplementation, but it was found that there was no effect on biochemical parameters (Table 2).

Vitamin D levels of children were found sufficient in 88.8 % (n = 175), 4.1 % (n = 8) had deficiency, and 7.1 % (n = 14) had insufficiency

(Table 3). When factors causing vitamin D deficiency or insufficiency were examined, a statistically significant correlation was found between the level of 25(OH)D in children and the mother's education status ($p = 0.009$) and the child's use of formula ($p = 0.012$). Mothers of the children with vitamin D deficiency had lower educational status. Vitamin D deficiency and insufficiency were found to be less in children feeding formula. However, there was no statistical relationship between gender, season, monthly income and use of cow's milk and vitamin D levels ($p = 0.066$, $p = 0.271$, $p = 0.058$, $p = 0.454$, respectively) (Table 3). When vitamin D deficiency or insufficiency in children were examined, it was found that 5 of 8 children with deficiency and 12 of 14 children with insufficiency had no supplementation vitamin D after the age of one year. This relationship was not statistically significant but was remarkable.

When the effect of the season on vitamin D was evaluated, the average level of 25(OH)D was 37.8 ± 13.5 ng/mL in winter and 38.2 ± 14.3 ng/mL in summer ($p = 0.856$). The distribution of vitamin D deficiency and insufficiency were different between seasons. Sufficient, insufficient and deficient levels were found in 91.8 %, 4.1 % and 4.1 % during summer, and 85.9 %, 10.1 % and 4.0 % during winter respectively.

TABLE 1. The distribution of sociodemographic data and the relationship between biochemical parameters and vitamin D levels in children received vitamin D supplementation under the age of one year

Data	Mean \pm Standard Deviation (SD) (Lower -Upper Limit)		
Gestation (weeks)	39.0 \pm 1.1 (37-42)		
Birth weight (g)	3312 \pm 438 (2300-4800)		
Gender, n (%)	Male	110 (55.8)	
	Female	87 (44.2)	
Age at admission to study (months)	17.6 \pm 4.5 (12-24)		
Weight (g)	11 138 \pm 1589 (8100-15 800)		
Height (cm)	82.2 \pm 5.7 (70-98)		
25(OH)D level (ng/mL)	38.0 \pm 13.9 (7-114.4)		
	Regular vitamin D receivers under the age of one year n = 163	Irregular vitamin D receivers under the age of one year n = 34	P
	Mean \pm Standard Deviation	Mean \pm Standard Deviation	
Calcium (mg/dL)	10.2 \pm 0.4	10.2 \pm 0.4	0.525
Phosphorus (mg/dL)	5.3 \pm 0.5	5.4 \pm 0.6	0.458
ALP (U/L)	228.3 \pm 81.9	219.2 \pm 65.8	0.416
PTH (ng/L)	23.4 \pm 10.6	21.3 \pm 12.6	0.089
25(OH)D level (ng/mL)	39.0 \pm 14.5	33.5 \pm 9.7	0.008

DISCUSSION

Serum 25(OH)D is the major circulating form of vitamin D, and it is considered as a parameter that provides the best information about total body vitamin D status.^{1,2,5,9} The mean serum 25(OH)D level was found to be higher in children aged 12-24 months in our study compared with the levels reported in the literature. The mean 25(OH)D level was 28.04 ng/mL (70 nmol/L) in the United States in children aged 1-5 years, and 28.65 ng/mL (71.5 nmol/L) in China (latitude 31.57 °N) in children aged 1-3 years.^{12,13} The mean 25(OH)D level was 20.95 ng/mL (52.3 nmol/L) in Norway (latitude 55°N) in healthy migrant children aged between 9-16 months.¹⁴ We believe

that the free vitamin D supplementation program applied by the Ministry of Health in our country makes a great contribution to the finding of higher the mean 25(OH)D level in our study compared with those of other studies in the literature. In our study, it was found that regular use of vitamin D supplementation under one year of age increased the mean vitamin D level in healthy children aged 12-24 months. Similarly, in a study in 4-month-old infants taking 400 IU vitamin D daily, the regular use of vitamin D supplementation was shown to increase the mean 25(OH)D level.¹⁵ In the same study, vitamin D deficiency was accepted as 20 ng/mL and regular use of vitamin D supplementation was

TABLE 2. The relationship between biochemical parameters and vitamin D levels in children continued vitamin D supplementation aged over one year

	Continuing vitamin D supplementation aged over one year n = 53	Not continuing vitamin D supplementation aged over one year n = 144	p
	Mean ± Standard Deviation		
Calcium (mg/dL)	10.3 ± 0.5	10.2±0.4	0.458
Phosphorus (mg/dL)	5.3 ± 0.5	5.3±0.6	0.825
ALP (U/L)	246.3 ± 123.3	219.5±53.7	0.143
PTH (ng/L)	24.7 ± 12.8	22.4±10.1	0.396
25(OH)D level (ng/mL)	41.9 ± 17.4	36.6±12.1	0.042

Table 3. Factors affecting the development of vitamin D deficiency and insufficiency

		25(OH)D level			
		Deficiency < 15 (ng/mL)	Insufficiency 15-20 (ng/mL)	Sufficiency >20-100 (ng/mL)	p
		n (%)	n (%)	n (%)	
Group of age	12-17 months	1 (12.5)	3 (21.4)	71 (40.6)	0.150
	18-24 months	7 (87.5)	11(78.6)	104 (59.4)	
Gender	Male	6 (75)	4 (28.6)	100 (57.1)	0.066
	Female	2 (25)	10 (71.4)	75 (42.9)	
Season	Summer	4 (50)	4 (28.6)	90 (51.4)	0.271
	Winter	4 (50)	10 (71.4)	85 (48.6)	
Education status of mother	Illiterate	3 (37.5)	3 (21.4)	8 (4.6)	0.009
	Primary school	4 (50)	4 (28.6)	78 (44.6)	
	Secondary school	1 (12.5)	3 (21.4)	45 (25.7)	
	University	0 (0)	4 (28.6)	44 (25.1)	
Monthly income of family	<600 \$	8 (100)	10 (71.4)	88 (50.3)	0.058
	600-900 \$	0	3 (21.4)	50 (28.6)	
	>900 \$	0	1 (7.1)	37 (21.1)	
Feeding with formula	Yes	1 (12.5)	5 (35.7)	102 (58.3)	0.012
	No	7 (87.5)	9 (64.3)	73 (41.7)	
Cow's milk	Yes	3 (37.5)	9 (64.3)	85 (48.6)	0.454
	No	5 (32.5)	5 (35.7)	90 (51.4)	
Vitamin D supplementation after the age one year	Yes	3 (37.5)	2 (14.3)	48 (27.4)	0.448
	No	5 (62.5)	12 (85.7)	127 (72.6)	

shown to decrease the development of vitamin D deficiency.¹⁵ In our study, continuing vitamin D supplementation after the age of one year was found to increase 25(OH)D levels in children. The effect of continuing vitamin D supplementation after the age of one year, on the development of vitamin D deficiency or insufficiency, could not be evaluated due to the low number of patients in the vitamin D deficiency and insufficiency groups.

The cut-off value of 25(OH)D level defining optimal vitamin D status varies according to different authors and guidelines. The American Academy of Pediatrics (AAP), Institute of Medicine (IOM), and the European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN) suggest that the cut-off value of serum 25(OH)D level should be 20 ng/mL.^{2,3,5,7,10} According to the AAP and the IOM, serum 25(OH)D level ≤ 15 ng/mL is defined as "vitamin D deficiency" and serum 25(OH)D level between 15-20 ng/mL is defined as "vitamin D insufficiency".^{2,5} In our study, according to AAP and IOM cut-off values, in the majority (88.8 %) of children under the age of one year receiving 400 IU/day vitamin D supplementation, 25(OH)D levels were sufficient. The rates of vitamin D deficiency (4.1 %) and insufficiency (7.1 %) were low in our study. In another study, similar to our results, it was found that the frequencies of vitamin D deficiency and insufficiency in infants aged 3-18 months were 4.7 % and 7.1 %, respectively.¹⁶ However, in a study conducted in our region in healthy children 400 IU/day vitamin D supplementation dose in the first year was insufficient; 25(OH)D levels in 30 % of the children aged 12-24 months were reported to be below 15 ng/mL.¹⁷ The results of that study were quite different from our results, possibly due to the fact that the children included in that study were only fed with breast milk and did not receive formula. Similarly, in a study in 4-month-old infants fed breast milk only and receiving 400 IU/day vitamin D supplementation, 25(OH)D levels were reported to be below 20 ng/mL in 28 % of the children.¹⁵

Nutritional models of infants affect serum 25(OH)D levels. In a study in 9-month-old infants in Denmark, 89 % of the infants receiving 10 μ g/day (400 IU/day) vitamin D supplementation had sufficient vitamin D level, but vitamin D levels were lower in infants with only breastfeeding.¹⁸ In our study, there was a significant correlation between the use of formula and 25(OH)D levels.

According to studies conducted in our country, the rate of maternal vitamin D deficiency is 80 % and the risk of development of vitamin D deficiency in children with only breastfeeding is higher.^{11,19,20} In our study, vitamin D deficiency and insufficiency rates in children who used formula in their diet were lower than those who used breast milk alone.

It is known that the level of vitamin D is seasonal variation. In a study conducted in Denmark (latitude 55°N), vitamin D levels were higher in summer and autumn months compared with winter and spring months.¹⁸ In a study from China, vitamin D deficiency was reported to be higher in autumn.¹³ In a study conducted in our country, vitamin D levels marked seasonal differences, and it was suggested that 400 IU/day vitamin D supplementation should be increased especially in the winter months.¹⁵ However, a recent study in Norway (latitude 55 °N) reported that vitamin D levels showed no seasonal variation.¹⁴ In our study no significant seasonal variations were found in vitamin D levels. However, it is remarkable that the vitamin D deficiency rate was twice more in winter compared with summer.

Limitations

The first limitation is that it was only made in the city of Istanbul. Therefore, it may give limited information about the general population of the country. The second limitation is that the dose and duration of vitamin D supplementation given to children and the information about the children's nutritional status were based on their mother's declaration.

The strengths of our study are that it was made in a healthy population and that blood samples were taken in routine health examinations rather than during the disease. Another strength is that blood samples are taken throughout the year instead of a season.

CONCLUSION

In this study, we found that the level of 25(OH)D was sufficient in 88.8 % of children aged 12-24 months who received 400 IU/day vitamin D supplementation in their first year. The rates of vitamin D deficiency and insufficiency were 4.1 % and 7.1 %, respectively. Vitamin D supplementation could not be required in healthy children aged 12-24 months who received properly vitamin D supplemented in the first year. ■

REFERENCES

- Hossein-nezhad A, Holick MF. Vitamin D for Health: A Global Perspective. *Mayo Clinic*. 2013; 88(7):720-55.
- Balasubramanian S, Dhanalakshmi K, Amperayani S. Vitamin D deficiency in childhood-a review of current guidelines on diagnosis and management. *Indian Pediatr*. 2013; 50(7):669-75.
- Saggese G, Vierucci F, Boot AM, Czech-Kowalska J, et al. Vitamin D in childhood and adolescence: an expert position statement. *Eur J Pediatr*. 2015; 174(5):565-76.
- Pludowski P, Holick MF, Grant WB, Konstantynowicz J, et al. Vitamin D supplementation guidelines. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2018; 175:125-35.
- Misra M, Pacaud D, Petryk A, Collett-Solberg PF, et al. Vitamin D deficiency in children and its management: review of current knowledge and recommendations. *Pediatrics*. 2008; 122(2):398-417.
- Uday S, Kongjonaj A, Aguiar M, Tulchinsky T, Högler W. Variations in infant and childhood vitamin D supplementation programmes across Europe and factors influencing adherence. *Endocr Connect*. 2017; 6(8):667-75.
- Munns CF, Shaw N, Kiely M, Specker BL, et al. Global Consensus Recommendations on Prevention and Management of Nutritional Rickets. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016; 101(2):394-415.
- Bouillon R. Comparative analysis of nutritional guidelines for vitamin D. *Nat Rev Endocrinol*. 2017; 13(8):466-79.
- Wagner CL, Greer FR; American Academy of Pediatrics Section on Breastfeeding; American Academy of Pediatrics Committee on Nutrition. Prevention of rickets and vitamin D deficiency in infants, children, and adolescents. *Pediatrics*. 2008; 122(5):1142-52.
- 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.
- Hatun Ş, Ozkan B, Bereket A. Vitamin D deficiency and prevention: Turkish experience. *Acta Paediatr*. 2011; 100(9):1195-9.
- Mansbach JM, Ginde AA, Camargo CA Jr. Serum 25-hydroxyvitamin D levels among US children aged 1 to 11 years: do children need more vitamin D? *Pediatrics*. 2009; 124(5):1404-10.
- Zhao X, Xiao J, Liao X, Cai L, et al. Vitamin D Status among Young Children Aged 1-3 Years: A Cross-Sectional Study in Wuxi, China. *PLoS One*. 2015; 10(10):e0141595.
- Madar AA, Gundersen TE, Haug AM, Meyer HE. Vitamin D supplementation and vitamin D status in children of immigrant background in Norway. *Public Health Nutr*. 2017; 20(16):2887-92.
- Halicioğlu O, Sutcuoğlu S, Koc F, Yildiz O, et al. Vitamin D status of exclusively breastfed 4-month-old infants supplemented during different seasons. *Pediatrics*. 2012; 130(4):e921-7.
- Mutlu GY, Kusdal Y, Ozsu E, Cizmecioglu FM, Hatun S. Prevention of Vitamin D deficiency in infancy: daily 400 IU vitamin D is sufficient. *Int J Pediatr Endocrinol*. 2011; 2011(1):4.
- Onal H, Adal E, Alpaslan S, Ersen A, Aydin A. Is daily 400 IU of vitamin D supplementation appropriate for every country: a cross-sectional study. *Eur J Nutr*. 2010; 49(7):395-400.
- Østergård M, Arnberg K, Michaelsen KF, Madsen AL, et al. Vitamin D status in infants: relation to nutrition and season. *Eur J Clin Nutr*. 2011; 65(5):657-60.
- Andiran N, Yordam N, Özön A. Risk factors for vitamin D deficiency in breast-fed newborns and their mothers. *Nutrition*. 2002; 18(1):47-50.
- Ergür AT, Berberoğlu M, Atasay B, Şıklar Z, et al. Vitamin D deficiency in Turkish mothers and their neonates and in women of reproductive age. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2009; 1(6):266-9.

Apendicolito: factor explícito que ocasiona apendicitis complicada en la niñez

Appendicolith: an explicit factor leading to complicated appendicitis in childhood

Dr. Ning Wang^{a,b}, Dr. Xiaodong Lin^c, Dra. Shanshan Zhang^{a,b}, Dr. Wei Shen^{a,b} y Dr. Xuedong Wu^{a,b}

RESUMEN

Objetivos. El objetivo de este estudio fue evaluar el riesgo clínico de la apendicitis con apendicolito y su importancia al elegir las estrategias terapéuticas. **Métodos.** Se analizó retrospectivamente a niños con diagnóstico de apendicitis aguda entre junio de 2011 y enero de 2017. Se dividió en un grupo con apendicolito (GA) y un grupo sin apendicolito (GSA) según la presencia o no de apendicolito durante la cirugía abierta. Se revisaron y compararon la presentación clínica, de laboratorios, los resultados de la tomografía computada y los cambios patológicos.

Resultados. De 163 pacientes, se incluyó a 23 (media de edad: 6,1 años) en el GA y a 140 (media de edad: 8,1 años) en el GSA. Los pacientes en el GA tuvieron una hospitalización más extensa, mayor temperatura corporal, mayor frecuencia de diarrea, signo de Blumberg, aumento del porcentaje de neutrófilos, proteína C-reactiva y mayor riesgo de perforación. La puntuación en las escalas de Alvarado ($8,3 \pm 1,2$ frente a $7,0 \pm 1,3$; $P < 0,05$) y de respuesta inflamatoria a apendicitis ($10,7 \pm 1,6$ frente a $7,7 \pm 1,9$; $P < 0,05$) fue mayor en el GA que en el GSA; la presencia de fiebre y apendicolito se asoció con una mayor tasa de apendicitis perforada.

Conclusiones. La apendicitis pediátrica con apendicolito representa un mayor riesgo clínico y tiende a causar apendicitis complicada.

Palabras clave: apendicolito, niño, apendicitis, inflamación.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2020.102>

Texto completo en inglés:

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2020.eng.102>

Cómo citar: Wang N, Lin X, Zhang S, Shen W, Wu X. Apendicolito: factor explícito que ocasiona apendicitis complicada en la niñez. *Arch Argent Pediatr* 2020;118(2):102-108.

- a. Departamento de Cirugía Pediátrica, Primer Hospital Afiliado, Universidad de Dali.
- b. Centro de Medicina Clínica Pediátrica, sucursal de Dali, provincia de Yunnan.
- c. Departamento de Estudios de Diagnóstico por Imágenes, Primer Hospital Afiliado, Universidad de Dali, China.

Correspondencia:

Dr. Ning Wang:
wn20153240@163.com

Financiamiento:

Los autores recibieron apoyo financiero del Fondo para Investigaciones Científicas de la Universidad de Dali (KYBS2018017).

Conflicto de intereses:

Ninguno que declarar.

Recibido: 1-3-2019

Aceptado: 5-9-2019

INTRODUCCIÓN

La apendicitis aguda es la principal emergencia quirúrgica en pediatría.^{1,2} La apendicectomía es el método clásico para el manejo de la apendicitis. El método no quirúrgico parece eficaz en el manejo de la apendicitis aguda no complicada.³⁻⁷ La selección precisa de los pacientes cuya inflamación del apéndice podría controlarse con antibioticoterapia podría mejorar la tasa de éxito del manejo no quirúrgico.

El apendicolito es un factor obstructivo definitivo que causa la inflamación del apéndice y puede detectarse mediante tomografía computada (TC) abdominal. La importancia clínica del apendicolito detectado por TC y la selección de la estrategia de tratamiento de la apendicitis con apendicolito siguen siendo polémicas. La presencia de apendicolito se asocia con una aparición más temprana y mayores tasas de perforación apendicular en los pacientes con apendicitis aguda.⁸ Sin embargo, Khan MS y cols. consideraron que algunos pacientes con apendicolito detectado por casualidad no presentaron apendicitis.² Rabinowitz CB y cols., hallaron que el apendicolito podría ser un riesgo mayor de apendicitis pero no una indicación de apendicectomía.⁹ Aún es necesario esclarecer el riesgo y el grado de inflamación del apéndice causados por un apendicolito. La adecuada toma de decisiones clínicas para el manejo de la apendicitis con apendicolito sigue siendo poco clara.

El objetivo de este estudio fue evaluar el riesgo clínico y el grado de

inflamación en la apendicitis pediátrica causada por apendicolito. Se supone que la apendicitis pediátrica con apendicolito tiene mayor riesgo clínico y causa una reacción inflamatoria más grave que en los pacientes sin apendicolito.

POBLACIÓN Y MÉTODOS

Población de pacientes

El estudio siguió los estándares médicos éticos y estuvo sujeto a la aprobación del Comité de Ética Médica del Primer Hospital Afiliado de la Universidad de Dali. Se encontraron 257 niños con diagnóstico de apendicitis aguda entre junio de 2011 y enero de 2017 en nuestro departamento de cirugía pediátrica. Se aplicaron los siguientes criterios de exclusión de los pacientes: administración de antibióticos fuera del hospital, rechazo de los procedimientos invasivos y selección de la antibioticoterapia por parte del tutor legal del paciente, presencia de heces retenidas en el apéndice, pacientes oncológicos, ausencia de TC abdominal y tratamiento con corticoesteroides sistémicos. Se incluyó en el estudio a los niños sometidos a cirugía abierta. Según los hallazgos quirúrgicos, se definió un grupo como apendicitis relacionada con fecalito (grupo con apendicolito) y otro como apendicitis no relacionada con fecalito (grupo sin apendicolito).

Datos clínicos

Un residente de cirugía revisó y recopiló todas las historias clínicas de los pacientes. Se

registraron los siguientes datos clínicos de cada paciente: datos demográficos, síntomas (como fiebre, vómitos, anorexia, migración del dolor, diarrea), signos (como temperatura corporal, signo de Mc Burney, defensa muscular y signo de Blumberg), parámetros de laboratorio, que incluyeron recuento de leucocitos ($\times 10^9/l$), porcentaje de neutrófilos (%), recuento de eritrocitos ($\times 10^9/l$), hemoglobina (g/l), amilasa en sangre (UI/l), proteína C-reactiva (mg/l), sodio sérico (mmol/l), potasio sérico (mmol/l). También se recopilaron los hallazgos quirúrgicos, incluida la presencia o no de apendicolito y cambios generales en el apéndice, según el informe de la cirugía.

Puntuación de riesgo clínico

Se usaron las escalas de Alvarado y de respuesta inflamatoria a apendicitis (AIR) para evaluar el riesgo clínico de la apendicitis pediátrica con o sin apendicolito. Un médico que desconocía el diagnóstico final del paciente asignó una puntuación a cada paciente según las reglas de puntuación detalladas en función de los síntomas, signos y análisis de laboratorio de los niños. La puntuación total de la escala de Alvarado es 12, y de la escala de AIR, 10 (véase la *Tabla 1*). Según la puntuación de Alvarado individual, se clasificó a los pacientes en tres niveles de riesgo: riesgo bajo (puntuación: 1-4), riesgo intermedio (puntuación: 5-6) y riesgo alto (puntuación: 7-10).

TABLA 1. Componentes de la escala de Alvarado y de la escala de respuesta inflamatoria a apendicitis

Criterio clínico	Puntuación de Alvarado	Puntuación de AIR
Síntomas		
Náuseas o vómitos	1	1
Anorexia	1	
Migración del dolor hacia el cuadrante inferior derecho	1	
Signos		
Dolor en el cuadrante inferior derecho	2	1
Signo de Blumberg o defensa muscular	1	
Leve		1
Moderado		2
Fuerte		3
Temperatura corporal > 37,5 °C	1	
Temperatura corporal > 38,5 °C		1
Análisis de laboratorio		
Leucocitosis	2	2
Neutrofilia > 75 %	1	1
Concentración de proteína C-reactiva		
10-49 g/l		1
≥ 50 g/l		2
Puntuación total	10	12

AIR: respuesta inflamatoria a apendicitis.

Análisis y evaluaciones radiológicas

Se informó a los padres sobre la necesidad de realizar una TC en los niños y el potencial daño causado por la radiación. Los padres aceptaron que los niños se realizaran una TC abdominal simple. Se utilizó el sistema Philips Brilliance 64-MDCT para explorar desde las cúpulas diafragmáticas hasta la sínfisis púbica con los pacientes en decúbito supino. Los parámetros para la obtención de las imágenes fueron grosor de corte de 3 mm, voltaje de tubo de 120 kV y corriente máxima del tubo de 250 mA.

Un radiólogo que desconocía la información clínica de cada paciente revisó las imágenes de la TC en una estación de trabajo con el sistema PACS. Evaluó las imágenes de los cortes transversal y frontal de 3 mm de grosor para determinar la presencia de apendicolito según las siguientes características: forma regular o redondeada, atenuación elevada y sustancias con un diámetro superior a 2 mm en el apéndice.

Evaluaciones patológicas

Se fijaron las muestras extirpadas durante la apendicectomía en una solución de formaldehído al 10 % y se incluyeron en parafina; se prepararon cortes de 10 μ m y se tiñeron con hematoxilina y eosina. Un patólogo hizo el diagnóstico final por microscopía y lo clasificó como apendicitis simple, supurativa o gangrenosa, según el grado de inflamación apendicular.

Análisis estadísticos

Se empleó el programa SPSS (IBM SPSS Statistics, versión 22) para los análisis estadísticos. Se compararon los datos categóricos con la prueba de χ^2 , y las mediciones, con la prueba *t* independiente. Los datos continuos se expresaron como media (\pm desviación estándar). Se usó una regresión logística binaria para calcular la razón de posibilidades (OR) de apendicitis perforada, según la presentación clínica, los análisis de laboratorio y la presencia de apendicolito. Los valores de $p < 0,05$ se consideraron significativos en términos estadísticos.

RESULTADOS

Hallazgos clínicos

Se inscribió en este estudio a 163 niños (84 varones y 79 mujeres, media de edad: $7,7 \pm 3,5$ años) con diagnóstico patológico de apendicitis aguda. Se observó apendicitis relacionada con apendicolito en 23 pacientes

(14,1 %), y no relacionada con apendicolito en 140 (85,8 %). No se halló la prevalencia de un sexo entre los grupos. Todos los niños tuvieron un tiempo de aparición similar ($p = 0,489$), pero los pacientes del grupo con apendicolito tuvieron una hospitalización más extensa ($p = 0,001$). Excepto por la elevada frecuencia de diarrea en el grupo con apendicolito ($p = 0,03$), no se observaron diferencias significativas en otros síntomas. Los niños del grupo con apendicolito tuvieron un mayor porcentaje de neutrófilos ($p = 0,001$), una mayor concentración de proteína C-reactiva ($p = 0,002$) y una mayor concentración de sodio sérico ($p < 0,001$). El resto de los análisis de laboratorio no mostró diferencias significativas. De los 23 pacientes con apendicitis relacionada con apendicolito, se confirmó la presencia de apendicolito en la TC abdominal antes de la cirugía en 19 pacientes (83 %), y en 4 (17 %), durante la cirugía (véase la *Tabla 2*).

Puntuación de riesgo clínico

Se evaluó el riesgo clínico de apendicitis en dos grupos separados con la escala de Alvarado y la escala de respuesta inflamatoria a apendicitis (AIR). Las puntuaciones de ambas escalas en el grupo con apendicolito fueron mayores que en el grupo sin apendicolito ($p < 0,001$). La mayoría de los pacientes en el grupo con apendicolito se distribuyeron en el rango de puntuación más alta en la escalas de Alvarado o de AIR, pero la mayoría de aquellos en el grupo sin apendicolito estuvieron en el rango de puntuación media (véase la *Figura 1*). En el grupo con apendicolito, ninguno de los niños se definió como riesgo bajo ($p = 0,564$), y la mayoría tuvo riesgo alto ($p = 0,004$) (véase la *Tabla 3*).

Cambios patológicos

La hiperemia y el edema fueron los cambios más frecuentes en el apéndice de cada paciente. Los pacientes del grupo con apendicolito tuvieron una mayor incidencia de pus ($p < 0,001$), perforación ($p < 0,001$) y absceso abdominal o pélvico ($p = 0,004$). Los cambios histológicos predominantes en el grupo sin apendicolito fueron apendicitis simple ($p = 0,001$) y supurativa ($p = 0,043$). La incidencia de apendicitis gangrenosa fue del 29 % en los pacientes sin apendicolito. A ninguno de los niños del grupo con apendicolito se les diagnosticó apendicitis simple, y la mayoría de los casos se definió como cambios gangrenosos ($p < 0,001$) (véase la *Tabla 4*).

Factores de riesgo relacionados con apendicitis perforada

La proporción de apendicitis perforada entre los 163 niños fue del 36 % (59/163). En el grupo con apendicolito, se observó una mayor tasa de perforación que en el grupo sin apendicolito ($p < 0,001$). Se seleccionaron variables significativas de hallazgos clínicos entre ambos

grupos y se calculó la razón de posibilidades (OR) de apendicitis perforada, según la presentación clínica, los análisis de laboratorio y la presencia de apendicolito. Entre las variables múltiples, solo la fiebre ($p = 0,001$) y la presencia de apendicolito ($p = 0,009$) se asociaron con apendicitis perforada (véase la *Tabla 5*).

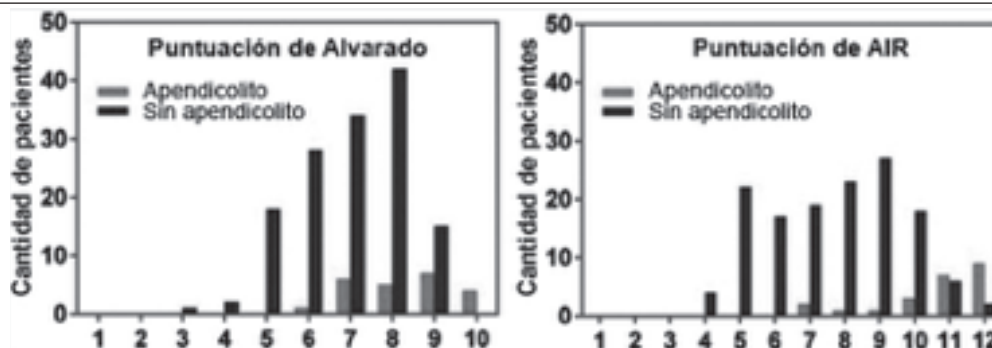
Tabla 2. Datos demográficos y clínicos y parámetros de laboratorio en el grupo con apendicolito y el grupo sin apendicolito en niños con apendicitis

Información clínica (n = 140)	Grupo con apendicolito (n = 23) Valor p*	Grupo sin apendicolito	
Edad (años, DE)	6,1 ± 3,1	8,1 ± 3,6	
Sexo			
Masculino	9 (39 %)	75 (54 %)	
Femenino	14 (61 %)	65 (46 %)	
Tiempo de aparición (h)	50,3 ± 30,1	56,2 ± 39,0	0,489
Hospitalización (d)	12,4 ± 5,6	8,7 ± 5,0	0,001*
Síntomas			
Fiebre (>37,7 °C)	11 (48 %)	40 (29 %)	0,065
Vómitos	3 (13 %)	45 (32 %)	0,063
Anorexia	9 (39 %)	45 (32 %)	0,509
Migración del dolor	3 (13 %)	22 (16 %)	0,742
Diarrea	4 (17 %)	4 (3 %)	0,03*
Signos			
Temperatura corporal (°C)	38,2 ± 0,8	37,3 ± 0,8	<0,001*
Signo de Mc Burney	23 (100 %)	140 (100 %)	
Defensa muscular	5 (22 %)	15 (11 %)	0,104
Signo de Blumberg	23 (100 %)	122 (87 %)	0,03*
Análisis de laboratorio			
Recuento de leucocitos ($\times 10^9/l$)	15,7 ± 5,3	13,1 ± 5,8	0,43
Porcentaje de neutrófilos (%)	81,4 ± 8,0	65,3 ± 22,8	0,001*
Recuento de eritrocitos ($\times 10^9/l$)	4,5 ± 0,4	4,7 ± 0,5	0,063
Hemoglobina (g/l)	131,6 ± 14,9	136,4 ± 14,0	0,133
Amilasa en sangre (UI)	59,5 ± 17,5	60,2 ± 20,0	0,873
Proteína C-reactiva (mg/l)	33,13 ± 10,3	23,69 ± 13,7	0,002*
[K+] (mmol/l)	4,1 ± 0,5	4,2 ± 0,4	0,521
[Na+] (mmol/l)	135,0 ± 3,9	139,1 ± 5,0	<0,001*
TC			
Punto calcificado en el lado derecho	19 (83 %)	0 (0)	<0,001*

[K+]: potasio sérico, [Na+]: sodio sérico, UI: unidad internacional, TC: tomografía computada. Los datos categóricos se indican como cantidad de pacientes (porcentaje, %). Los datos de las mediciones se indican como media ± desviación estándar.

*Un valor de $p < 0,05$ se consideró estadísticamente significativo.

Figura 1. Diagramas de distribución de la puntuación en las escalas de Alvarado y AIR según los grupos con y sin apendicolito



AIR: respuesta inflamatoria a apendicitis.

DISCUSIÓN

El apendicolito, un factor específico detectado por radiografía en los pacientes con dolor abdominal,¹⁰ sirve como factor de predicción de la apendicitis aguda.¹¹ En nuestro estudio, la tasa de incidencia de apendicitis pediátrica con apendicolito es del 14,1 %; en el 83 % de estos pacientes, el apendicolito se detectó por TC antes de la cirugía. Esto verifica que la TC es un método eficaz para detectar el apendicolito en la apendicitis pediátrica. Cabe destacar que la TC no logró detectar el 17 % de los casos de apendicolito. En estudios previos, se informó que la prevalencia de apendicolito en la apendicitis pediátrica

alcanzó el 50 %.¹² Las diferencias características en la tasa de incidencia de apendicitis con apendicolito en la niñez podrían deberse a las variaciones en la población del estudio. Además, en nuestro estudio, se incluyeron solo pacientes diagnosticados durante la cirugía. De esta forma, se elimina la interferencia potencial causada por los resultados positivos o negativos falsos de la TC. Los 23 casos de apendicitis pediátrica con apendicolito incluidos son una buena representación para análisis futuros. Según los resultados de este estudio retrospectivo y comparativo con 163 pacientes pediátricos, la apendicitis pediátrica relacionada con

TABLA 3. Puntuación de riesgo clínico para sospecha de apendicitis aguda en los grupos con y sin apendicolito

Puntuación de riesgo clínico	Grupo con apendicolito (n = 23)	Grupo sin apendicolito (n = 140)	Valor p*
Puntuación de Alvarado	8,3 ± 1,2	7,0 ± 1,3	<0,001**
Puntuación de AIR	10,7 ± 1,6	7,7 ± 1,9	<0,001*
Riesgo			
Bajo	0 (0)	2 (1 %)	0,564
Intermedio	1 (4 %)	46 (33 %)	0,005*
Alto	22 (96 %)	92 (66 %)	0,004**

AIR: respuesta inflamatoria a apendicitis.

Riesgo bajo: puntuación de Alvarado 1-4; riesgo intermedio: puntuación de Alvarado 5-6;

riesgo alto: puntuación de Alvarado 7-10 (17).

Los datos categóricos se indican como cantidad de pacientes (porcentaje, %). Los datos de las mediciones se indican como media ± desviación estándar. *Un valor de $p < 0,05$ se consideró estadísticamente significativo

TABLA 4. Análisis comparativo de cambios patológicos en el grupo con apendicolito y el grupo sin apendicolito en niños con apendicitis

Cambios patológicos	Grupo con apendicolito (n=23)	Grupo sin apendicolito (n=140)	Valor p*
Cambios generales			
Hiperemia	23 (100 %)	140 (100 %)	
Edema	23 (100 %)	132 (94 %)	0,24
Pus	21 (91 %)	57 (41 %)	<0,001*
Perforación	18 (78 %)	41 (29 %)	<0,001*
Absceso abdominal o pélvico	7 (30 %)	13 (9 %)	0,004*
Hallazgos microscópicos			
Simple	0 (0)	45 (32 %)	0,001*
Supurativa	4 (17 %)	55 (39 %)	0,043*
Gangrenosa	19 (83 %)	40 (29 %)	<0,001*

Los datos categóricos se indican como cantidad de pacientes (porcentaje, %).

* Un valor de $p < 0,05$ se consideró estadísticamente significativo.

TABLA 5. Análisis multivariado por medio de una regresión logística

Variabes	OR (IC del 95 %)	Valor p*
Fiebre	3,156 (1,587-6,273)	0,001*
Diarrea	0,268 (0,042-1,719)	0,165
Signo de Blumberg	1,382 (0,456-4,184)	0,568
Proteína C-reactiva (mg/l)	1,009 (0,981-1,037)	0,540
Porcentaje de neutrófilos (%)	0,994 (0,977-1,011)	0,472
Apendicolito	5,730 (1,556-21,107)	0,009*

apendicolito se presentó con una hospitalización más extensa, mayor frecuencia de diarrea, reacción inflamatoria más intensa y tasa más alta de perforación que aquellos sin apendicolito.

El tratamiento no quirúrgico con antibióticos podría ser factible y eficaz para los casos de apendicitis pediátrica no complicada. Sin embargo, la presencia de apendicolito en los pacientes con apendicitis no complicada disminuyó la tasa de éxito de la antibioticoterapia.¹³ Esto indica que la existencia de apendicolito podría generar una reacción inflamatoria apendicular incontrolable a los antibióticos. En un estudio previo, se describió la eficacia del manejo no quirúrgico para la apendicitis pediátrica con apendicolito,¹⁴ pero también se informó una mayor recurrencia de apendicitis después del manejo no quirúrgico.⁸ La eficacia del tratamiento no quirúrgico podría estar limitada por el riesgo potencial de perforación en los pacientes con apendicolito. En este estudio, la tasa de perforación entre los 140 casos de apendicitis pediátrica sin apendicolito fue del 29 %, pero del 78 % entre los 23 pacientes con apendicitis relacionada con apendicolito. El mayor riesgo de perforación apendicular en la apendicitis pediátrica con apendicolito plantea la duda de si es posible o no tratar la apendicitis pediátrica con apendicolito mediante un manejo no quirúrgico. Además, las características clínicas de la apendicitis pediátrica con apendicolito no están claramente establecidas, al igual que el grado de inflamación apendicular. Si fuera posible aclarar las características de la inflamación apendicular y el riesgo de perforación en la apendicitis pediátrica con apendicolito, se podrían tomar decisiones estratégicas adecuadas entre el manejo quirúrgico y no quirúrgico.

Se han aplicado varios sistemas de puntuación para evaluar el riesgo clínico de la apendicitis aguda, que pueden reflejar el alcance de la reacción inflamatoria en los casos de sospecha de apendicitis. La escala de Alvarado es el sistema de puntuación más común. Recientemente, se ha desarrollado la escala de AIR, que parece sobrepasar a la escala de Alvarado en cuanto a la precisión.¹⁵ Aquí se emplearon tanto la escala de Alvarado como la escala de AIR para volver a evaluar el riesgo clínico de los grupos de pacientes examinados. De hecho, con un tiempo de aparición similar, los pacientes con apendicitis relacionada con apendicolito tienen un riesgo clínico significativamente mayor. El cambio apendicular patológico más importante en

los pacientes con apendicolito fue la apendicitis gangrenosa según el estudio patológico del apéndice extirpado, que es la presentación de la inflamación progresiva. Esto demuestra que la aparición de apendicolito en el apéndice es un factor que causa una respuesta inflamatoria mayor que aumenta significativamente el riesgo clínico de los pacientes afectados.

La importancia clínica del apendicolito detectado por casualidad en los pacientes sin manifestaciones de apendicitis sigue siendo controversial. Por un lado, la evidencia clínica existente demuestra que la presencia de fecalito en el lumen del apéndice es un factor explícito de obstrucción mecánica relacionado con la apendicitis. La incidencia de apendicolito aislado con signos de apendicitis asociados en la TC fue del 97,4 %.¹⁶ Un fecalito más grande en la base del apéndice se asoció con apendicitis complicada.¹² Podría ser razonable suponer que la aparición de apendicolito podría ser un factor de riesgo de apendicitis elevado. Por el otro lado, el apendicolito detectado por TC sin signos inflamatorios podría ser transitorio y carecer de relevancia clínica particular.^{2,16} También se halla apendicolito en el 20 % de los niños sometidos a apendicectomía por sospecha de apendicitis sin características patológicas de apendicitis.¹⁶ De hecho, una pequeña cantidad de pacientes en quienes se detectó apendicolito por casualidad no presentan apendicitis aguda. Sin embargo, estos pacientes podrían requerir un seguimiento más prolongado para evaluar el riesgo potencial de apendicolito que lleva a apendicitis aguda.

Existen pocos informes sobre el riesgo clínico de apendicolito detectado por casualidad en los niños sin síntomas de apendicitis. Por un lado, el uso excesivo de la TC en los niños sin indicaciones quirúrgicas es inadecuado debido a la exposición innecesaria a la radiación. Por el otro, dado que es un factor obstructivo, la existencia de apendicolito podría aumentar el riesgo de apendicitis. Nuestro estudio presenta las características clínicas de la apendicitis relacionada con apendicolito, incluidos el mayor riesgo clínico, la respuesta inflamatoria grave y la alta incidencia de perforación. Se debe prestar atención a la importancia clínica del apendicolito una vez identificado, no solo en los pacientes sintomáticos sino también en aquellos asintomáticos.

La apendicectomía temprana en los pacientes con apendicolito asintomáticos podría reducir el riesgo de apendicitis. Aún más importante, evita

las consecuencias de la apendicitis complicada debido a la obstrucción interna causada por el apendicolito.

Este estudio presenta varias limitaciones. En primer lugar, el análisis retrospectivo en un solo centro puede ser inadecuado para presentar el contexto clínico de la apendicitis relacionada con apendicolito. Se requiere un estudio prospectivo con una mayor cantidad de casos de varios centros para verificar estos hallazgos. En segundo lugar, todos los pacientes con apendicitis con apendicolito incluidos en este estudio se sometieron a una apendicectomía, por lo que no es posible evaluar las diferencias de los efectos terapéuticos entre la cirugía invasiva y el tratamiento conservador. De hecho, los pacientes con hallazgos radiológicos positivos de apendicolito sufrieron la complicación de la respuesta inflamatoria grave en otras regiones de la cavidad peritoneal, y la cirugía es el tratamiento más adecuado en casos de diseminación de la infección abdominal. Por último, durante nuestro estudio, se observaron casos aislados de pacientes asintomáticos con apendicolito detectado casualmente. El compromiso del apendicolito descubierto de esta forma en los niños sin presentación de apendicitis podría profundizar nuestro conocimiento del riesgo clínico de esta entidad.

CONCLUSIONES

La apendicitis pediátrica con apendicolito representa un mayor riesgo clínico y tiende a causar apendicitis complicada. En los pacientes sintomáticos, la detección prequirúrgica de apendicolito es una indicación importante para cirugía a fin de controlar la propagación de la infección abdominal. En los pacientes asintomáticos, el pediatra debe evaluar el riesgo clínico del apendicolito y tomar las decisiones clínicas correspondientes. ■

REFERENCIAS

1. St Peter SD, Sharp SW, Holcomb GW 3rd, Ostle DJ. An evidence-based definition for perforated appendicitis derived from a prospective randomized trial. *J Pediatr Surg.* 2008; 43(12):2242-5.
2. Khan MS, Chaudhry MBH, Shahzad N, Tarig M, et al. Risk of appendicitis in patients with incidentally discovered appendicoliths. *J Surg Res.* 2018; 221:84-7.
3. Steiner Z, Buklan G, Stackiewicz R, Gutermacher M, et al. Conservative treatment in uncomplicated acute appendicitis: reassessment of practice safety. *Eur J Pediatr.* 2017; 176(4):521-7.
4. Vons C, Barry C, Maitre S, Pautrat K, et al. Amoxicillin plus clavulanic acid versus appendicectomy for treatment of acute uncomplicated appendicitis: an open-label, non-inferiority, randomised controlled trial. *Lancet.* 2011; 377(9777):1573-9.
5. Özgüç H. Appendectomy versus antibiotic treatment in acute appendicitis: a prospective multicenter randomized controlled trial. *World J Surg.* 2007; 31(3):615-6.
6. Bhangu A, Soreide K, Di Saverio S, Assarsson JH, Drake FT. Acute appendicitis: modern understanding of pathogenesis, diagnosis, and management. *Lancet.* 2015; 386(10000):1278-87.
7. Georgiou R, Eaton S, Stanton MP, Pierro A, Hall NJ. Efficacy and Safety of Nonoperative Treatment for Acute Appendicitis: A Meta-analysis. *Pediatrics.* 2017; 139(3):e20163003.
8. Alaadeen DI, Cook M, Chwals WJ. Appendicealfecalith is associated with early perforation in pediatric patients. *J Pediatr Surg.* 2008; 43(5):889-92.
9. Rabinowitz CB, Egglin TK, Beland MD, Mayo-Smith W. Outcomes in 74 patients with an appendicolith who did not undergo surgery: is follow-up imaging necessary? *Emerg Radiol.* 2007; 14(3):161-5.
10. Lowe LH, Penney MW, Scheker LE, Perez R Jr, et al. Appendicolith revealed on CT in children with suspected appendicitis: how specific is it in the diagnosis of appendicitis? *AJR Am J Roentgenol.* 2000; 175(4):981-4.
11. Yu CW, Juan LI, Wu MH, Shen CJ, et al. Systematic review and meta-analysis of the diagnostic accuracy of procalcitonin, C-reactive protein and white blood cell count for suspected acute appendicitis. *Br J Surg.* 2013; 100(3):322-9.
12. Yoon HM, Kim JH, Lee JS, Ryu JM, et al. Pediatric appendicitis with appendicolith often presents with prolonged abdominal pain and a high risk of perforation. *World J Pediatr.* 2018; 14(2):184-90.
13. Huang L, Yin Y, Yang L, Wang C, et al. Comparison of Antibiotic Therapy and Appendectomy for Acute Uncomplicated Appendicitis in Children: A Meta-analysis. *JAMA Pediatr.* 2017; 171(5):426-34.
14. Zhang HL, Bai YZ, Zhou X, Wang WL. Nonoperative management of appendicealphlegmon or abscess with an appendicolith in children. *J Gastrointest Surg.* 2013; 17(4):766-70.
15. Kollár D, McCartan DP, Bourke M, Cross KS, Dowdall J. Predicting acute appendicitis? A comparison of the Alvarado score, the Appendicitis Inflammatory Response Score and clinical assessment. *World J Surg.* 2015; 39(1):104-9.
16. Rollins MD, Andolsek W, Scaife ER, Meyers RL, et al. Prophylactic appendectomy: unnecessary in children with incidental appendicoliths detected by computed tomographic scan. *J Pediatr Surg.* 2010; 45(12):2377-80.

Appendicolith: an explicit factor leading to complicated appendicitis in childhood

Ning Wang, M.D.^{a,b}, Xiaodong Lin, BS.^c, Shanshan Zhang, M.S.^{a,b}, Wei Shen, M.S.^{a,b} and Xuedong Wu, M.D.^{a,b}

ABSTRACT

Objectives. This study aims to assess the clinical risk of pediatric appendicitis with appendicolith and its guiding significance in therapeutic strategies' selection.

Methods. Children diagnosed with acute appendicitis from June 2011-January 2017 were analyzed retrospectively. Patient cohort was divided to appendicolith group (AG) and non-appendicolith group (NAG) based on whether the appendicolith presents or not in the open surgery. Clinical presentations, laboratory parameters, computed tomography findings, and pathological changes were reviewed and compared between two groups.

Results. Among 163 patients, 23 (mean age, 6.1 years old) were defined in AG and 140; mean age, 8.1 years old) in NAG. The patients in AG demonstrated prolonged length of stay ($12.4 \pm 5.6d$ vs. $8.7 \pm 5.0d$, $P < 0.05$), higher body temperature ($38.2 \pm 0.8^\circ C$ vs. $37.3 \pm 0.8^\circ C$, $P < 0.05$), higher frequency of diarrhea (17 % vs. 3%, $P < 0.05$), rebound tenderness (100 % vs. 87 %, $P < 0.05$), increased neutrophil percentage (81.4 ± 8.0 % vs. 65.3 ± 22.8 %, $P < 0.05$), C-reactive protein (33.13 ± 10.3 mg/L vs. 23.7 ± 13.7 mg/L, $P < 0.05$), and great risk of perforation (78 % vs. 29 %, $P < 0.05$). Alvarado score (8.3 ± 1.2 vs. 7.0 ± 1.3 , $P < 0.05$) and AIR score (10.7 ± 1.6 vs. 7.7 ± 1.9 , $P < 0.05$) of AG, were higher than NAG. The presence of fever and appendicolith was associated with a high rate of perforated appendicitis.

Conclusions. Pediatric appendicitis with appendicolith has greater clinical risk and tends to causing complicated appendicitis.

Key words: appendicoliths, child, appendicitis, inflammation.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2020.eng.102>

- a. Department of Pediatric Surgery, the First Affiliated Hospital, Dali University.
 - b. Dali Branch Center for Pediatric Disease Clinical Medicine, Yunnan Province.
 - c. Department of Medical Imaging, The First Affiliated Hospital, Dali University.
- China.

E-mail address:

Ning Wang, M.D.:
wn20153240@163.com

Funding:

The authors received financial support from Scientific Research Fund of Dali University (KYBS2018017).

Conflict of interest:

None.

Received: 3-1-2019

Accepted: 9-5-2019

INTRODUCTION

Acute appendicitis accounts for the principal parts of pediatric surgical emergencies.^{1,2} Appendectomy is a classical method to treat the appendicitis. Non-operative method seems to be effective in management of acute uncomplicated appendicitis.³⁻⁷ Accurate selection of patients whose appendix inflammation could be controlled by the use of antibiotics may improve the success rate of non-surgical treatment.

Appendicolith is a definite obstructive factor to cause appendix inflammation, which can be easily detected by abdominal computed tomography (CT) scan. The clinical significance of an appendicolith discovered by CT scan and selection of treating strategy in appendicitis with appendicolith remains controversial. The presence of appendicolith is associated with earlier and higher rates of appendiceal perforation in patients with acute appendicitis.⁸ However, Khan MS et al., considered some patients with incidentally discovered appendicolith did not develop appendicitis.² Rabinowitz CB et al., found that appendicolith may be a higher risk for appendicitis but is not an indication for appendectomy.⁹ The risk and degree of appendiceal inflammation initiated by an appendicolith need to be further elucidated. Appropriate clinical decision-making for management of appendicitis with appendicolith remains unclear.

The present study aims to evaluate clinical risk and degree of inflammation in pediatric appendicitis caused by appendicolith. We presume pediatric appendicitis with appendicolith has higher clinical risk

To cite: Wang N, Lin X, Zhang S, Shen W, Wu X. Appendicolith: an explicit factor leading to complicated appendicitis in childhood. *Arch Argent Pediatr* 2020;118(2):102-108.

and more serious inflammatory reaction than patients without appendicolith.

POPULATION AND METHODS

Patient populations

The study obeys medical ethics standards and was subjected to approved by Medical Ethics Committee of the First Affiliated Hospital, Dali University. We found 257 children diagnosed with acute appendicitis from June 2011 to January 2017 in our pediatric surgery institution. The exclusion criterion of patients was as follows: antibiotic application outside of hospital, patients' legal guardian refusing invasive procedures and selecting antibiotic therapy, impacted stool in the appendix, oncology patients, the absence of a CT scan of the abdomen, and children undergoing treatment with systemic corticoid. Children who underwent open surgery were included in the present study. Based on the operative findings, one group was defined as fecalith-related appendicitis (appendicolith group) and another was confirmed as non-fecalith-related appendicitis (non-appendicolith group).

Clinical data

A surgical resident reviewed and collected the medical records of the patients. The clinical data of each patient were recorded as following: demographic data, symptoms (including fever, vomiting, anorexia, migrate pain, diarrhea), signs (as body temperature, Mac Burney sign, muscle guarding, and rebound tenderness), laboratory

parameters consisted with white blood cells counts ($\times 10^9/L$), neutrophil percentage (%), red blood cells counts ($\times 10^9/L$), hemoglobin (g/L), blood amylase (IU/L), C-reactive protein (mg/L), serum sodium concentration (mmol/L), serum potassium concentration (mmol/L). Operative findings, including whether appendicolith present or not and general changes of appendix, also were collected based on the operation note.

Clinical risk score

Alvarado score and appendicitis inflammatory response score (AIR) were used to evaluate clinical risk of pediatric appendicitis with or without appendicolith. A physician blinded to the patient final diagnosis scored every patient according to the detailed scoring rules based on children's symptoms, signs, and laboratory tests. The aggregate score of Alvarado system is 12, and for AIR is 10 (see *Table 1*). According to individual Alvarado score, patients were stratified in three risk levels: low risk (score: 1-4), intermediate risk (score: 5-6), and high risk (score: 7-10).

Radiological examinations and analyses

Parents were informed about the need and radiological damage of CT scan to children. They agreed to the child to receive abdominal unenhanced CT scan. The Philips Brilliance 64-MDCT system was utilized for scanning from diaphragmatic domes to the pubic symphysis with patients in a supine position. Imaging parameters were: slice thickness (3 mm), tube

TABLE 1. Components of Alvarado score and appendicitis inflammatory response score

Clinical criterion	Alvarado score	AIR score
Symptoms		
Nausea or vomiting	1	1
Anorexia	1	
Migration of pain to the right lower quadrant	1	
Signs		
Pain in right lower quadrant	2	1
Rebound tenderness or muscular defense	1	
Light		1
Medium		2
Strong		3
Body temperature > 37.5 °C	1	
Body temperature > 38.5 °C		1
Laboratory tests		
Leukocytosis	2	2
Neutrophilia > 75 %	1	1
C-reactive protein concentration		
10-49 g/L		1
≥ 50 g/L		2
Total score	10	12

AIR: appendicitis inflammatory response.

voltage (120KV), and maximum tube current (250mA).

A radiologist was blinded with the clinical information on each patient and reviewed the imaging film on a PACS workstation system. He assessed 3 mm thick slice in axial and coronal CT images to determine the presence of appendicolith as the following features: round or regular shape, high attenuation, and diameters larger than 2 mm substances in the appendix.

Pathological evaluations

Excised appendectomy specimens were fixed in 10 % formaldehyde solution, and tissues were embedded in paraffin; 10 μ m slices were made and stained with hematoxylin-eosin. A pathologist made a final diagnosis under microscopy, including simple, suppurative, and gangrenous appendicitis, based on the degree of appendiceal inflammation.

Statistical analyses

SPSS software (IBM SPSS Statistics-version 22) was used to statistical analysis. Categorical data were compared with the chi-squared test, and measurement's data were compared with the independent t-test. Continuous data were shown as means (\pm standard deviations). Binary logistic regression was used to calculate odds ratios (ORs) of perforated appendicitis, depending on the clinical presentations, laboratory tests, and the presence of appendicolith. P values of <0.05 were considered statistically significant.

RESULTS

Clinical findings

One hundred sixty-three children (male 84 and female 79, mean age 7.7 ± 3.5 years old) with the pathological diagnosis of acute appendicitis were enrolled in this study. Appendicolith-related appendicitis was found in 23 patients (14.1 %) and non-appendicolith related appendicitis in 140 (85.8 %). No obvious sex predominance was observed between two groups. All of the children have similar onset time ($p = 0.489$), but patients in appendicolith group have longer length of stay ($p = 0.001$). Except for high frequency of diarrhea in appendicolith group ($p = 0.03$), the occurrence of other symptoms had no significant differences. Children in appendicolith group have increased neutrophil percentage ($p = 0.001$), greater level of C-reactive protein ($p = 0.002$), and higher serum sodium concentration ($p < 0.001$). The rest of laboratory tests were not shown significant

differences. Among 23 appendicolith-related appendicitis, the presence of appendicolith in abdominal CT scans before surgery was discovered in 19 (83 %) patients, and 4 (17 %) were found in operation (see *Table 2*).

Clinical risk scores

We evaluate the clinical risk of appendicitis in two separate groups using Alvarado score and appendicitis inflammatory response score (AIR). Alvarado and AIR score of appendicolith group were higher than non-appendicoliths group ($p < 0.001$). Most patients in appendicolith group distributed in higher scoring range of Alvarado or AIR score, but the majority of patients in non-appendicoliths group distributed in middle scoring range (see *Figure 1*). In appendicolith group, none of the children were defined as low risk ($p = 0.564$), and the majority had a high risk ($p = 0.004$) (see *Table 3*).

Pathological changes

Both of hyperemia and edema were the most frequent changes of appendix in each patient. Patients in appendicolith group had a higher incidence of pus ($p < 0.001$), perforation ($p < 0.001$), and abdominal or pelvic abscess ($p = 0.004$). The dominant histological changes in non-appendicolith group were simple ($p = 0.001$) and suppurative appendicitis ($p = 0.043$). The incidence of gangrenous appendicitis was 29 % in patients without appendicolith. None of the children in appendicolith group was diagnosed as simple appendicitis, and the majority of cases were defined to have gangrenous changes ($P < 0.001$) (see *Table 4*).

Risk factors related to perforated appendicitis

The proportion of perforated appendicitis in 163 children was 36 % (59/163). Appendicolith group showed a higher rate of perforation than non-appendicolith group ($p < 0.001$). We choose meaningful variables of clinical findings between two groups and calculate odds ratios (ORs) of perforated appendicitis depending on the clinical presentations, laboratory tests, and the presence of appendicolith. Among multiple variables, only fever ($p = 0.001$) and the presence of appendicolith ($p = 0.009$) were associated with perforated appendicitis (see *Table 5*).

DISCUSSION

Appendicolith, a specific factor detected by radiography in patients presenting with

abdominal pain,¹⁰ can be used as a predictor of acute appendicitis.¹¹ In our study, the incidence rate of pediatric appendicitis with appendicolith is 14.1 % and 83 % of these patients were detected by CT scan before operation. It further verifies CT scan is an efficient method to find appendicolith in pediatric appendicitis. Notably, 17 % of appendicolith were unable to be detected by CT examination. Previous studies reported the prevalence of appendicolith in pediatric

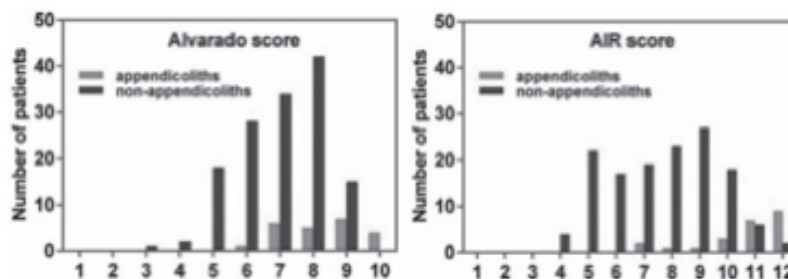
appendicitis has reached at 50 %.¹² Distinctive differences in the incidence rate of pediatric appendicitis with appendicolith may be due to diverse study population. Additionally, we just included patients diagnosed during surgery. It eliminates potential interference caused by false-positive or false-negative findings of CT scan. Twenty-three pediatric appendicitis with appendicolith we included have a good representation in further analyses. Based on the

TABLE 2. Demographic, clinical and laboratory parameters between appendicoliths and non-appendicoliths groups in children with appendicitis

Clinical information	Appendicoliths group (n=23)	Non-appendicoliths group (n=140)	p value*
Age (mean, SD)	6.1 ± 3.1	8.1 ± 3.6	
Sex			
Male	9 (39 %)	75 (54 %)	
Female	14 (61 %)	65 (46 %)	
Onset time (h)	50.3 ± 30.1	56.2 ± 39.0	0.489
Length of stay (d)	12.4 ± 5.6	8.7 ± 5.0	0.001*
Symptoms			
Fever (> 37.7 °C)	11 (48 %)	40 (29 %)	0.065
Vomiting	3 (13 %)	45 (32 %)	0.063
Anorexia	9 (39 %)	45 (32 %)	0.509
Migration pain	3 (13 %)	22 (16 %)	0.742
Diarrhea	4 (17 %)	4 (3 %)	0.03*
Signs			
Body temperature (°C)	38.2 ± 0.8	37.3 ± 0.8	< 0.001*
Mac Burney sign	23 (100 %)	140 (100 %)	
Muscular defense	5 (22 %)	15 (11 %)	0.104
Rebound tenderness	23 (100 %)	122 (87 %)	0.03*
Laboratory tests			
White blood cells count(×10 ⁹ /L)	15.7 ± 5.3	13.1 ± 5.8	0.43
Neutrophil percentage (%)	81.4 ± 8.0	65.3 ± 22.8	0.001*
Red blood cells count (×10 ⁹ /L)	4.5 ± 0.4	4.7 ± 0.5	0.063
Hemoglobin (g/L)	131.6 ± 14.9	136.4 ± 14.0	0.133
Blood amylase (IU)	59.5 ± 17.5	60.2 ± 20.0	0.873
C-reactive protein (mg/L)	33.13 ± 10.3	23.69 ± 13.7	0.002*
[K ⁺] (mmol/L)	4.1 ± 0.5	4.2 ± 0.4	0.521
[Na ⁺] (mmol/L)	135.0 ± 3.9	139.1 ± 5.0	< 0.001*
CT scan			
Calcified point at right	19 (83 %)	0 (0)	< 0.001*

[K⁺]: serum potassium concentration, [Na⁺]: serum sodium concentration, IU: international unit, CT: computed tomography. Categorical data are indicated as number of patients (percentage, %). Measurement data are indicated by mean ± standard deviation. *p value <0.05 statistical significance.

FIGURE 1. Distribution diagrams of Alvarado and AIR score between appendicoliths and non-appendicoliths group



results from the retrospective and comparative study in 163 pediatric patients, pediatric appendicolith-related appendicitis presented with longer length of stay, higher frequency of diarrhea, more serious inflammatory reaction, and higher perforation rate than those patients without appendicolith.

Non-operative management using antibiotics to treat pediatric uncomplicated appendicitis may be feasible and effective. However, the presence of appendicolith in the uncomplicated appendicitis decreased the success rate of antibiotic therapy.¹³ It indicates the existence of appendicolith may lead to antibiotics uncontrollable

inflammatory reaction in appendix. Previous study presented the efficacy of non-operative management to treat pediatric appendicitis with an appendicolith,¹⁴ but, higher recurrence of appendicitis after treating by non-operative management was also reported.⁸ The efficacy of non-surgical management may be limited due to potential risk of appendiceal perforation in patients with appendicolith. In the present study, the rate of perforation in 140 pediatric appendicitis without appendicolith is 29 %, but 78 % in 23 appendicolith-related appendicitis. Increased risk of appendiceal perforation in pediatric appendicitis with appendicolith raises

TABLE 3. Clinical risk scoring of appendicoliths and non-appendicoliths groups for suspected acute appendicitis

Clinical risk scoring	Appendicoliths group (n=23)	Non-appendicoliths group (n=140)	p value*
Alvarado score	8.3 ± 1.2	7.0 ± 1.3	< 0.001**
AIR score	10.7 ± 1.6	7.7 ± 1.9	< 0.001*
Risk			
Low	0 (0)	2 (1 %)	0.564
Intermediate	1 (4 %)	46 (33 %)	0.005*
High	22 (96 %)	92 (66 %)	0.004**

AIR: Appendicitis inflammatory response.

Low risk: Alvarado score 1-4; intermediate risk: Alvarado score 5-6; high risk: Alvarado score 7-10 (17).

Categorical data are indicated as number of patients (percentage, %). Measurement data are indicated by mean ± standard deviation. *p value <0.05 statistical significance.

TABLE 4. Contrastive analysis of pathological changes between appendicoliths and non-appendicoliths groups in children with appendicitis

Pathological changes	Appendicoliths group (n=23)	Non-appendicoliths group (n=140)	p value*
General changes			
Hyperemia	23 (100 %)	140 (100 %)	
Edema	23 (100 %)	132 (94 %)	0.24
Pus	21 (91 %)	57 (41 %)	< 0.001*
Perforation	18 (78 %)	41 (29 %)	< 0.001*
Abdominal or pelvic abscess	7 (30 %)	13 (9 %)	0.004*
Microscopic findings			
Simple	0 (0)	45 (32 %)	0.001*
Suppurative	4 (17 %)	55 (39 %)	0.043*
Gangrenous	19 (83 %)	40 (29 %)	< 0.001*

Categorical data are indicated as number of patients (percentage, %). *p value <0.05 statistical significance.

TABLE 5. Multivariate analysis by means of logistic regression

Variables	OR (95 % CI)	P value
Fever	3.156 (1.587-6.273)	0.001*
Diarrhea	0.268 (0.042-1.719)	0.165
Rebound tenderness	1.382 (0.456-4.184)	0.568
C-reactive protein (mg/L)	1.009 (0.981-1.037)	0.540
Neutrophil percentage (%)	0.994 (0.977-1.011)	0.472
Appendicolith	5.730 (1.556-21.107)	0.009*

the question that whether or not pediatric appendicitis with appendicolith can be treated with non-surgical management. Additionally, clinical features of pediatric appendicitis caused by appendicolith have not been well established, as well as the degree of appendiceal inflammation. If the features of appendiceal inflammation and the risk of perforation in pediatric appendicitis with appendicolith could be well elucidated, we will be able to make an appropriate strategic choice between surgical and non-surgical management.

Several scoring systems have been applied to evaluate the clinical risk of acute appendicitis, which can reflect the extent of inflammatory reaction of the suspected appendicitis. The most commonly used system is Alvarado score. Recently, the appendicitis inflammatory response score (AIR) has been developed and seems to surpass the Alvarado score in terms of accuracy.¹⁵ Both of Alvarado score and AIR were used to reevaluate the clinical risk of the groups of patients under examination. Indeed, with similar onset time, patients getting appendicolith-related appendicitis have significantly higher clinical risk. The major pathological change of the appendix in patients with appendicolith is gangrenous appendicitis on the basis of pathological investigations of resected appendix, which is the presentation of progressive inflammation. It shows that the emergence of appendicolith in the appendix is a factor to cause the enhanced inflammatory response significantly increasing the clinical risk of affected patients.

Clinical significance of appendicolith incidentally discovered in patients without the presentations of appendicitis remains controversial. On one hand, existing clinical evidence demonstrates that the presence of fecalith in the appendix lumen is an explicit mechanically obstructive factor related to appendicitis. The incidence of an isolated appendicoliths with associated CT signs of appendicitis was 97.4%.¹⁶ Larger size fecalith located at the base of appendix was associated with complicated appendicitis.¹² It may be reasonable to presume that the emergence of appendicolith could be a high risk factor of appendicitis. On the other hand, appendicoliths detected by CT scan without inflammatory signs may be transient without special clinical importance.^{2,16} An appendicolith also can be found in 20% children who undergone appendectomy

for suspected appendicitis without pathological features of appendicitis.¹⁶ Indeed, a small number of patients with incidentally discovered appendicolith have not got acute appendicitis. However, longer follow-up time for such patients may be needed to evaluate the potential risk of appendicolith leading to acute appendicitis.

There are scarce reports about the clinical risk of appendicolith incidentally discovered in children without symptoms of appendicitis. On one hand, overuse of CT scanning for children without surgical indications is inappropriate due to unnecessary radiation injury. On the other hand, as an obstructive factor, the existence of appendicolith may increase the risk for appendicitis. Our study presents the clinical features of appendicolith-related appendicitis, including higher clinical risk, serious inflammatory response, and high incidence of perforation. We should pay attention to clinical significance of appendicolith identified not only in symptomatic patients but in asymptomatic patients.

Early appendectomy in asymptomatic patients with appendicolith may reduce the risk of appendicitis. More importantly, it can avoid the occurrence of complications of complicated appendicitis due to inner obstruction caused by appendicolith.

There are several limitations in our study. First, retrospective analysis of single institution can be inadequate to present the clinical picture of appendicolith-related appendicitis. A prospective study with a large number of cases from multiple centers might be better to verify the present findings. Second, all of the pediatric appendicitis with appendicolith included in this study underwent appendectomy. It cannot evaluate differences of therapeutic effects between invasive surgery and conservative treatments. In fact, patients having radiological positive findings of appendicolith were complicated with severe inflammatory response spreading to other parts of peritoneal cavity, and, surgery is more appropriate treatment for spread of abdominal infection. Finally, rare cases of asymptomatic patients with appendicolith discovered incidentally were found during our study. Involvement of appendicolith incidentally discovered in children without the presentation of appendicitis may deepen our understanding of clinical risk of appendicolith.

CONCLUSIONS

Pediatric appendicitis with appendicolith has greater clinical risk and tends to causing complicated appendicitis. For symptomatic patients, appendicolith discovered preoperatively is an important indication for surgery aiming to control spreading abdominal infection. For asymptomatic patients, pediatrician should evaluate the clinical risk of appendicolith and make appropriate clinical decisions. ■

REFERENCES

1. St Peter SD, Sharp SW, Holcomb GW 3rd, Ostle DJ. An evidence-based definition for perforated appendicitis derived from a prospective randomized trial. *J Pediatr Surg.* 2008; 43(12):2242-5.
2. Khan MS, Chaudhry MBH, Shahzad N, Tarig M, et al. Risk of appendicitis in patients with incidentally discovered appendicoliths. *J Surg Res.* 2018; 221:84-7.
3. Steiner Z, Buklan G, Stackiewicz R, Gutermacher M, et al. Conservative treatment in uncomplicated acute appendicitis: reassessment of practice safety. *Eur J Pediatr.* 2017; 176(4):521-7.
4. Vons C, Barry C, Maitre S, Pautrat K, et al. Amoxicillin plus clavulanic acid versus appendicectomy for treatment of acute uncomplicated appendicitis: an open-label, non-inferiority, randomised controlled trial. *Lancet.* 2011; 377(9777):1573-9.
5. Ozgüç H. Appendectomy versus antibiotic treatment in acute appendicitis: a prospective multicenter randomized controlled trial. *World J Surg.* 2007; 31(3):615-6.
6. Bhangu A, Soreide K, Di Saverio S, Assarsson JH, Drake FT. Acute appendicitis: modern understanding of pathogenesis, diagnosis, and management. *Lancet.* 2015; 386(10000):1278-87.
7. Georgiou R, Eaton S, Stanton MP, Pierro A, Hall NJ. Efficacy and Safety of Nonoperative Treatment for Acute Appendicitis: A Meta-analysis. *Pediatrics.* 2017; 139(3):e20163003.
8. Alaadeen DI, Cook M, Chwals WJ. Appendiceal fecalith is associated with early perforation in pediatric patients. *J Pediatr Surg.* 2008; 43(5):889-92.
9. Rabinowitz CB, Eggin TK, Beland MD, Mayo-Smith W. Outcomes in 74 patients with an appendicolith who did not undergo surgery: is follow-up imaging necessary? *Emerg Radiol.* 2007; 14(3):161-5.
10. Lowe LH, Penney MW, Scheker LE, Perez R Jr, et al. Appendicolith revealed on CT in children with suspected appendicitis: how specific is it in the diagnosis of appendicitis? *AJR Am J Roentgenol.* 2000; 175(4):981-4.
11. Yu CW, Juan LI, Wu MH, Shen CJ, et al. Systematic review and meta-analysis of the diagnostic accuracy of procalcitonin, C-reactive protein and white blood cell count for suspected acute appendicitis. *Br J Surg.* 2013; 100(3):322-9.
12. Yoon HM, Kim JH, Lee JS, Ryu JM, et al. Pediatric appendicitis with appendicolith often presents with prolonged abdominal pain and a high risk of perforation. *World J Pediatr.* 2018; 14(2):184-90.
13. Huang L, Yin Y, Yang L, Wang C, et al. Comparison of Antibiotic Therapy and Appendectomy for Acute Uncomplicated Appendicitis in Children: A Meta-analysis. *JAMA Pediatr.* 2017; 171(5):426-34.
14. Zhang HL, Bai YZ, Zhou X, Wang WL. Nonoperative management of appendiceal phlegmon or abscess with an appendicolith in children. *J Gastrointest Surg.* 2013; 17(4):766-70.
15. Kollár D, McCartan DP, Bourke M, Cross KS, Dowdall J. Predicting acute appendicitis? A comparison of the Alvarado score, the Appendicitis Inflammatory Response Score and clinical assessment. *World J Surg.* 2015; 39(1):104-9.
16. Rollins MD, Andolsek W, Scaife ER, Meyers RL, et al. Prophylactic appendectomy: unnecessary in children with incidental appendicoliths detected by computed tomographic scan. *J Pediatr Surg.* 2010; 45(12):2377-80.

Impacto del volumen de sangre extraído por flebotomía sobre el requerimiento transfusional en prematuros menores de 1500 g. Estudio cuasiexperimental

Impact of the volume of blood collected by phlebotomy on transfusion requirements in preterm infants with birth weight of less than 1500 g. A quasi-experimental study

Dr. Pablo H. Brener Dik^a, Dra. María F. Galletti^a, Dra. María P. Carrascal^a,
Dra. Alejandra De Gregorio^a, Dr. Leandro Burgos Pratz^b,
Dra. Ana M. Gómez Saldaño^c y Dr. Gonzalo L. Mariani^a

RESUMEN

Introducción. La anemia es una complicación para los recién nacidos de muy bajo peso al nacer, y los exámenes de laboratorio son un factor de riesgo preponderante. Más del 50 % recibe, al menos, una transfusión de glóbulos rojos. Estas se han asociado a mayor riesgo de infecciones, hemorragia intracraneal, enterocolitis necrotizante y displasia broncopulmonar. En 2012, se implementó, en el Hospital Italiano de Buenos Aires, una estrategia de menor volumen de extracción de sangre por flebotomía. El objetivo del presente estudio fue evaluar su asociación con el número de transfusiones.

Métodos. Estudio cuasiexperimental del tipo antes/después. Se comparó el número de transfusiones entre dos grupos de prematuros de muy bajo peso con diferente volumen de extracción. Se evaluó la correlación entre el volumen extraído y el número de transfusiones estimando el coeficiente de Spearman. Para ajustar por confundidores, se realizó un modelo de regresión logística.

Resultados. Se incluyeron en el estudio 178 pacientes con edad gestacional media de 29,4 semanas (desvío estándar: 2,7) y peso al nacer de 1145 gramos (875-1345). El perfil de la serie roja inicial fue similar entre ambos grupos. El número de transfusiones ($p = 0,017$) y el volumen transfundido ($p = 0,048$) disminuyeron significativamente. El coeficiente de correlación resultó de 0,83. En el análisis multivariado, volumen de extracción y peso al nacer se asociaron a un requerimiento mayor de 3 transfusiones.

Conclusión. Un menor volumen de extracción de sangre en prematuros de muy bajo peso está asociado de manera independiente a menor requerimiento transfusional.

Palabras clave: recién nacido prematuro, recién nacido de muy bajo peso, flebotomía, anemia, transfusión de glóbulos rojos.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2020.109>

Texto completo en inglés:

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2020.eng.109>

- Servicio de Neonatología, Departamento de Pediatría.
- Servicio de Hemoterapia.
- Departamento de Salud Pública. Hospital Italiano de Buenos Aires, Ciudad Autónoma de Buenos Aires.

Correspondencia:

Dr. Pablo H. Brener

Dik: pablo.brener@

hospitalitaliano.org.ar

Financiamiento:

Ninguno.

Conflicto de intereses:
Ninguno que declarar.

Recibido: 30-5-2019

Aceptado: 9-10-2019

INTRODUCCIÓN

Los grandes avances en el manejo perinatal han mejorado la supervivencia y el pronóstico de los recién nacidos. Estos cambios han modificado la población de pacientes internados en las unidades de cuidados neonatales (UCN), y se ha incrementado el subgrupo de prematuros de muy bajo peso al nacer (menor de 1500 gramos).^{1,2} Un gran desafío de la neonatología actual, mejorada la supervivencia de estos pacientes, es alcanzar su egreso hospitalario libre de secuelas.^{1,2}

Entre las diversas complicaciones a las que se exponen estos pacientes, un fenómeno universalmente descrito es el desarrollo de anemia.³ Contribuyen a su aparición la depleción en los depósitos de hierro, la reducida vida media del glóbulo rojo, la pérdida sanguínea por extracciones de sangre y la incapacidad para incrementar la concentración de eritropoyetina en respuesta a este contexto.³ Si bien esta última podría considerarse como la principal causa en la patogénesis,^{3,4} los múltiples exámenes de laboratorio necesarios constituyen un factor preponderante.^{5,6}

Los pacientes prematuros suelen recibir transfusiones de glóbulos rojos (TGR) para tratar la anemia. Se estima que más del 50 % de los nacidos con muy bajo peso y un 90 % de los nacidos con extremo bajo peso (menor de 1000 gramos) reciben, al menos, una transfusión durante su internación.^{7,8} Si bien es considerado el tratamiento más rápido y eficaz, se ha

Cómo citar: Brener Dik PH, Galletti MF, Carrascal MP, De Gregorio A, et al. Impacto del volumen de sangre extraído por flebotomía sobre el requerimiento transfusional en prematuros menores de 1500 g. Estudio cuasiexperimental. *Arch Argent Pediatr* 2020; 118(2):109-116.

asociado a mayor riesgo de resultados adversos, como transmisión de infecciones, hemorragia intracraneal (HIC), enterocolitis necrotizante (ECN) y displasia broncopulmonar (DBP).⁹⁻¹²

La eritropoyetina recombinante humana se ha utilizado ampliamente en el tratamiento de este grupo de pacientes,¹³ aunque, en la actualidad, no se recomienda su uso de rutina.¹⁴ Un abordaje no farmacológico, como la reducción de la pérdida de sangre por flebotomía, puede ser percibido como simple y evidente, aunque su seguridad y eficacia deben ser estudiadas.¹⁵ Existen algunas publicaciones que reportan buena correlación entre el volumen extraído y el transfundido y/o una disminución de TGR al extraer menores cantidades para estudios de laboratorio.^{5,6,16,17}

En 2012, se implementó, en el Hospital Italiano de Buenos Aires, una estrategia de menor volumen de extracción de sangre por flebotomía para el manejo clínico de estos pacientes: micrométodo para hemograma; muestra única para gases, medio interno, hepatograma, función renal; menor volumen necesario para la toma de hemocultivo.

Históricamente, eran enviados al laboratorio mayores volúmenes de sangre. La UCN del hospital pertenece a la Red Sudamericana de Unidades Neonatales (Neocosur). Se reportan a una base de recolección prospectiva datos de todos los recién nacidos de muy bajo peso,² en función de los cuales el 60 % era transfundido







con un promedio de casi 3 eventos por paciente. El objetivo del trabajo fue evaluar si existía una asociación entre la extracción de un menor volumen de sangre por flebotomía y el número de TGR en recién nacidos prematuros de muy bajo peso.

MÉTODOS

Diseño: estudio cuasiexperimental (antes/ después), para comparar requerimientos transfusionales de un grupo de prematuros de muy bajo peso al nacer, luego de haber implementado una estrategia de menor volumen de extracción por flebotomía, con un grupo de pacientes del mismo peso anterior a dicha implementación. Los nacidos en el período entre el 1/1/2008 y el 31/12/2011 pertenecieron a un grupo definido por haber tenido mayor volumen de extracción. Los nacidos en el período entre el 1/1/2013 y el 31/12/2016 pertenecieron al otro grupo definido por haber tenido menor volumen de extracción. En la *Figura 1*, se observa el cambio de estrategia.

Población: se incluyeron recién nacidos en el Hospital con peso < 1500 gramos. Se excluyeron derivados, portadores de malformaciones congénitas, fallecidos durante el primer mes y nacidos durante 2012 (año en que se instauró la estrategia y ambas modalidades de extracción podrían haberse superpuesto). Se estratificó en 2 grupos: < 1000 gramos y 1000-1499 gramos.

FIGURA 1. Estrategia de menor volumen de extracción

	Período de MAYOR volumen de extracción	Período de MENOR volumen de extracción
Gases en sangre, electrolitos, bilirrubina, función hepática/renal	1,5 ml 	0,8 ml 
Hemograma/plaquetas	1 ml 	0,5 ml 
Hemocultivo	1 ml 	0,5 ml 

Variable primaria explicativa: volumen de extracción de sangre por flebotomía.

Variable primaria de resultado: número de TGR.

Variables perinatales basales y relacionadas con la evolución: perfil de la serie roja inicial (1^{er} valor de hemoglobina y hematocrito) y antes de cada TGR para comparar umbrales, peso al nacer (PN), edad gestacional (EG), restricción de crecimiento intrauterino (RCIU), sexo, corticoides prenatales, puntaje Neocosur¹⁸ (probabilidad de morir), APGAR, evento quirúrgico, sepsis confirmada, ECN confirmada, HIC grado III-IV, DBP moderada/grave, retinopatía del prematuro (ROP), muerte. Se utilizaron fuentes secundarias (base de recolección Neocosur) para todas las variables, excepto perfil de la serie roja (historia clínica electrónica), recabadas hasta el egreso hospitalario.

Análisis estadístico: realizado de forma global y por estrato. Se presentaron medidas de tendencia central y dispersión para variables cuantitativas según la distribución. Se mostraron variables dicotómicas calculando sus porcentajes de ocurrencia. Se realizó un análisis bivariado entre los dos grupos comparando variables continuas con el test T o Mann-Whitney y variables categóricas con χ^2 o Fisher. Se evaluó la correlación entre volumen extraído y TGR estimando el coeficiente de Spearman. Para ajustar por confundidores, se realizó, inicialmente, la regresión lineal múltiple. Al no cumplir con los supuestos estadísticos, se categorizó la variable de resultado (punto de corte > 3 TGR por criterio clínico más observación del cuartil superior de la distribución de la variable) y se construyó un modelo de regresión logística. Se incluyó la variable primaria explicativa, ajustada por otras

que resultaron estadísticamente diferentes en el análisis bivariado y una imprescindible por plausibilidad biológica. Se evaluó el ajuste de este modelo y su curva de característica operativa del receptor (*receiver operating characteristic; ROC*, por sus siglas en inglés). Se presentó la *odds ratio (OR)* cruda y ajustada con su intervalo de confianza (IC) del 95 % y el valor de p para cada variable. Se consideró como estadísticamente significativo todo valor de $p < 0,05$.

Cálculo muestral: se realizó por estrato, ya que la asociación estudiada podía ser diferente. Con datos históricos que mostraban una media de 0,8 TGR por paciente (desvío estándar –DE– 0,76) con disminución en un estudio piloto a 0,46 TGR (DE 0,5) con $\alpha = 0,05$ y $\beta = 80$ %, a dos colas, resultaban necesarios 116 pacientes (58 por grupo) en el estrato superior. En el estrato de pacientes más pequeños con datos históricos que mostraban una media de 5,5 por paciente (DE 2,8) con disminución a 3,2 (DE 2,7), resultaban necesarios 62 pacientes (31 por grupo). Sobre la base de la cantidad necesaria por grupo y estrato, se seleccionaron pacientes a través de un muestreo aleatorio proporcional.

Se utilizó el programa STATA 13 para todo el análisis estadístico. El estudio fue aprobado por el Comité de Ética en Protocolos de Investigación de la Institución.

RESULTADOS

En la *Figura 2*, puede observarse el flujograma de pacientes. La EG media fue 29,4 semanas (DE 2,7) y el PN, 1145 gramos (rango intercuartil 25-75 –RIC 25-75–: 875-1345). En la *Tabla 1*, se comparan características perinatales basales entre ambos grupos, sin encontrarse diferencias

TABLA 1. Características perinatales basales

Variable	Período de mayor volumen extracción n = 89	Período de menor volumen extracción n = 89	valor de p
EG (semanas) media \pm (DE)	29,1 (2,9)	29,6 (2,6)	0,19*
PN (gramos) mediana (RIC)	1140 (865-1340)	1150 (900-1360)	0,87**
Sexo masculino, n (%)	42 (47,1)	44 (49,4)	0,76 [†]
Puntaje de Apgar 1 min \leq 5, n (%)	20 (22,5 %)	38 (42,7 %)	0,004 [†]
Corticoides prenatal, n (%)	80 (89,9 %)	87 (97,7 %)	0,057**
Puntaje Neocosur mediana (RIC)	0,11 (0,04-0,32)	0,13 (0,05-0,33)	0,51**
RCIU, n (%)	36 (40,4 %)	41 (46 %)	0,45 [†]
Hb al nacer mediana \pm (DE)	15,9 g/dl (1,8)	15,7 g/dl (2,2)	0,52*
Hto al nacer media \pm (DE)	46,9 % (5,3)	47,5 % (6,7)	0,51*

EG: edad gestacional; PN: peso al nacer; RCIU: restricción de crecimiento intrauterino; Hb: hemoglobina; Hto: hematócrito; DE: desvío estándar; RIC: rango intercuartil.

[†]t-test. **Mann-Whitney. [†]chi². **Fisher

(excepto en el puntaje de Apgar). El número total de TGR fue 250 y 171 en cada grupo, respectivamente (disminución del 31,6 %). De los 178 pacientes incluidos, 100 (el 56 %) recibieron, al menos, una TGR: fueron 56

pacientes correspondientes al período de mayor volumen de extracción (el 63 %) y 44 al período con menor volumen (el 49 %) ($p = 0,07$). El 32 % de las TGR se realizaron en pacientes con ventilación mecánica y el 66 %, en pacientes

FIGURA 2. Flujograma de pacientes

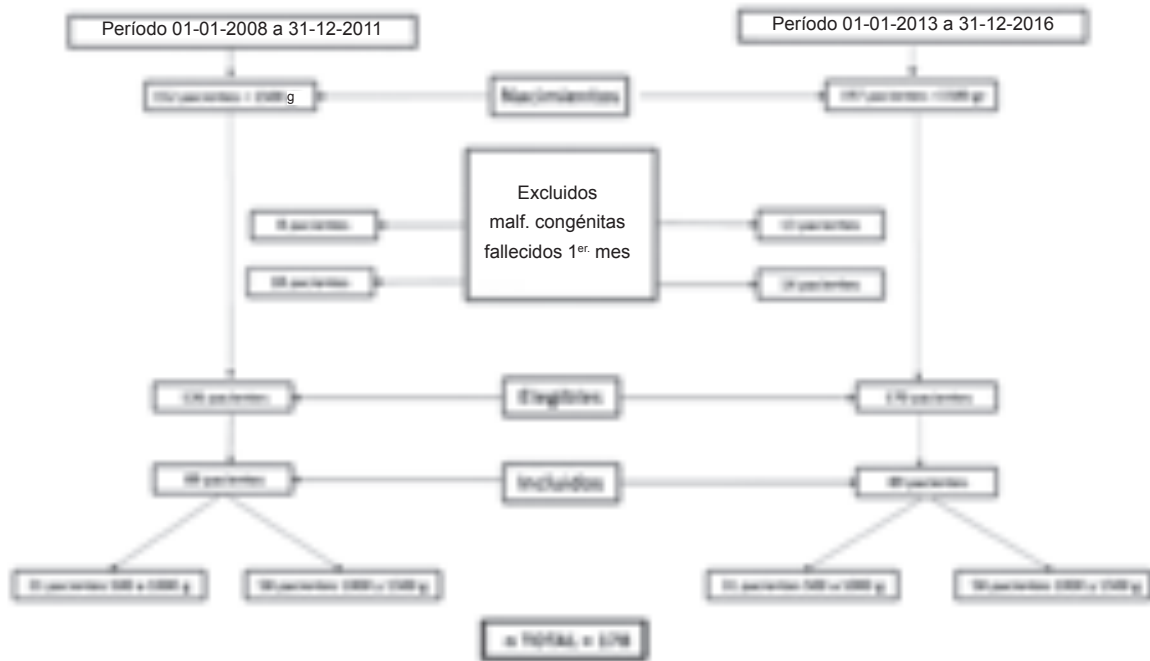
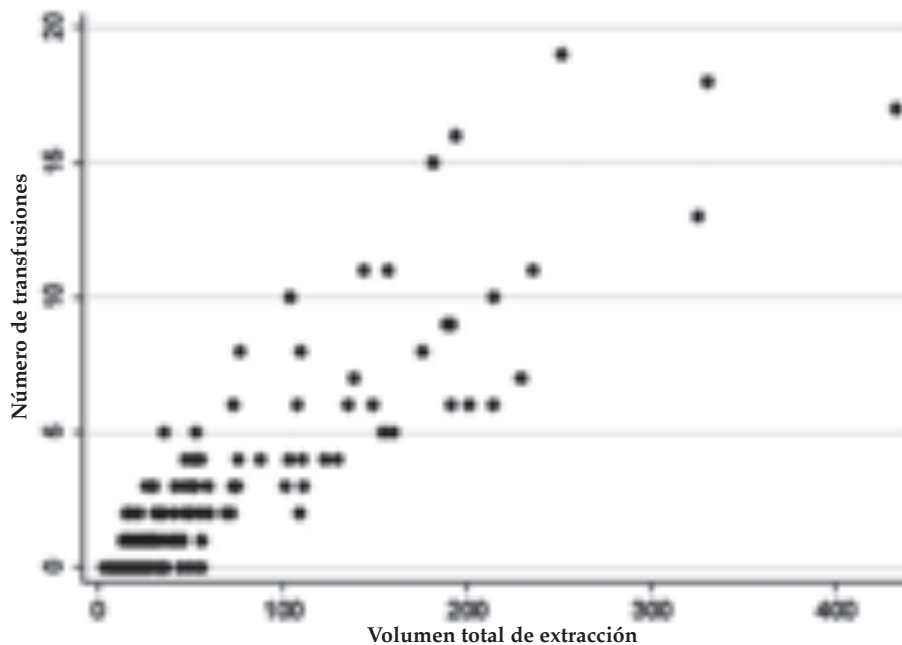


FIGURA 3. Correlación entre volumen total extraído y número de transfusiones de glóbulos rojos



Coefficiente de Spearman $r = 0,83$ $p = 0,001$ $n = 178$

que recibían algún tipo de oxigenoterapia, sin diferencia entre los grupos. Tampoco hubo diferencia estadística al comparar el hematocrito pretransfusional: el 24,8 % vs. el 24,2 %. En la *Tabla 2*, se comparan características relacionadas con la evolución durante la internación. Se observó una disminución significativa del número de TGR y del volumen transfundido. Las restantes características (excepto sepsis) relacionadas con la evolución durante la internación no mostraron diferencias significativas.

En la *Figura 3*, se observa la correlación resultante entre el volumen extraído y el número de TGR. En el análisis multivariado por regresión logística (*Tabla 3*), el volumen de extracción y el PN > 1000 gramos se asociaron significativamente a la variable de resultado independientemente de las restantes variables incluidas. Cada mililitro de sangre extraído por flebotomía se asoció a una chance un 6 % mayor de recibir > 3 TGR.

En el estrato de pacientes entre 1000 y 1499 gramos, se observó una disminución en el número de TGR ($p = 0,05$) y en el volumen transfundido ($p = 0,14$) sin alcanzar significancia estadística. En pacientes < 1000 gramos, también se observó una disminución en el número de TGR ($p = 0,06$) y en el volumen transfundido ($p = 0,09$), sin alcanzar significancia estadística.

DISCUSIÓN

El presente trabajo muestra que el grupo de pacientes nacido en el período posterior a la implementación de la estrategia presentó un volumen de extracción de sangre menor de la mitad, en tanto que requirió casi un tercio menos de TGR. Casi un 15 % más de pacientes no recibió TGR. Las características perinatales, como probabilidad de sobrevida y perfil de la serie roja basal, fueron similares en ambos grupos, por lo que se tornaron comparables.

TABLA 2. Características relacionadas con la evolución durante la internación

Variable	Período de mayor volumen de extracción n = 89	Período de menor volumen de extracción n = 89	valor de p
HIC III IV, n (%)	3 (3,4 %)	3 (3,4 %)	1 ^{††}
DBP O ₂ 36 sem., n (%)	18 (20,2 %)	21 (23,6 %)	0,58 [†]
ECN IIa, n (%)	8 (9 %)	9 (10,1 %)	0,8 [†]
ROP, n (%)	18 (20,2 %)	13 (14,6 %)	0,32 [†]
Sepsis, n (%)	31 (34,8 %)	16 (18 %)	0,01 [†]
Evento quirúrgico, n (%)	21 (23,6 %)	17 (19,1 %)	0,46 [†]
Muerte, n (%)	3 (3,4 %)	3 (3,4 %)	1 ^{††}
Vol. de extracción (ml), mediana (RIC)	50 (25-109)	21 (15-32)	0,0001*
Nro. de muestras, mediana (RIC)	60 (29-136)	35 (23-51)	0,0002*
Nro. TGR, mediana (RIC)	1 (0-4)	0 (0-2)	0,017*
Vol. transfundido (ml), mediana (RIC)	30 (0-77)	0 (0-43)	0,048*

HIC: hemorragia intracraneana; DBP: displasia broncopulmonar; ECN: enterocolitis necrotizante;

ROP: retinopatía del prematuro; RIC: rango intercuartilo.

[†]chi². ^{††}Fisher. *Mann-Whitney

TABLA 3. Análisis multivariado. Variables asociadas a requerimiento mayor a 3 transfusiones de glóbulos rojos

Variable	OR crudo (IC 95 %)	Valor de p	OR ajustado (IC 95 %)	Valos de p
Volumen de extacción	1,07 (1,04-1,09)	0,001	1,06 (1,03-1,08)	0,001
Sepsis	26,3 (10,6-65)	0,001	2,18 (0,43-11,1)	0,34
Puntaje de Apgar 1 min ≤ 5	3,02 (1,46-6,23)	0,003	1,14 (0,23-5,6)	0,87
Peso > 1000 gramos	0,07 (0,03-0,17)	0,001	0,19 (0,04-0,84)	0,03

n = 178 pseudo-R² = 0,71.

Ajuste del modelo: *test* de Hosmer-Lemeshow, p = 0,89; curva ROC: 0,977 IC 95 % (0,957-0,996).

OR: *odds ratio*; IC: intervalo de confianza.

Independientemente de la significancia estadística, los resultados adquieren gran relevancia clínica, teniendo en cuenta que es una práctica que se prefiere evitar y que se realiza, no obstante, en más del 50 % de esta población.^{7,8,19}

Se ha establecido que las TGR pueden ser beneficiosas en los prematuros gravemente enfermos, ya que mejoran la oxigenación de órganos y aumentan el gasto cardíaco.¹⁹ Sin embargo, la bibliografía sobre umbral transfusional y su beneficio clínico es controversial.¹⁹ Dos trabajos estudiaron el umbral transfusional aleatorizando prematuros a recibir TGR de manera restrictiva o liberal, sobre la base de la concentración de Hb predeterminada y del soporte ventilatorio. Bell y cols., mostraron que el grupo restrictivo fue expuesto a menor número de TGR, aunque tuvo mayor incidencia de apnea, HIC grado IV o leucomalacia periventricular.²⁰ Por el contrario, Kirplani y cols., reportaron que el grupo restrictivo también fue expuesto a menos TGR, pero sin diferencias en cuanto a morbimortalidad²¹ y seguimiento del neurodesarrollo.²² La evidencia, entonces, sugiere que una política restrictiva disminuye el número de TGR con cierta incertidumbre en cuanto a resultados a corto y largo plazo, por lo que son necesarios estudios multicéntricos más grandes.^{19,23} Mientras tanto, en la UCN del hospital, se realiza esta práctica de manera individualizada. En el presente estudio, el soporte respiratorio y el hematocrito pretransfusional fueron similares en ambos períodos, por lo cual no parecen haber tenido relación con el menor requerimiento transfusional luego de instaurada la estrategia.

Además de los riesgos propios (sangre incorrecta por error, infecciones, reacciones adversas), se ha asociado TGR a mayor incidencia de HIC, DBP, ROP, ECN.^{10-12,24,25} Sin embargo, este estudio no muestra diferencias significativas en tales complicaciones entre ambos grupos con diferente volumen de extracción y requerimiento transfusional. Hay bibliografía que muestra una asociación entre el volumen extraído por flebotomía y el requerimiento transfusional.^{5,6} Casi la mitad de las TGR en esta población se realizan durante las primeras 2 semanas de vida cuando la enfermedad cardiorrespiratoria es más grave y es mayor el requerimiento de muestras para laboratorio.¹⁶ Las pérdidas semanales por flebotomía se calculan, en promedio, del 10 % al 30 % de la volemia (de 10 a 25 ml/kg de peso).¹⁶ Teniendo en cuenta el PN de la población

estudiada, el promedio de volumen de sangre perdido por flebotomía durante la internación disminuyó de 43 ml/kg a 18 ml/kg luego de la implementación (del 50 % de la volemia a un 25 %). Teniendo en cuenta que la mayoría de las restantes variables estudiadas resultaron similares entre ambos grupos, puede considerarse que el menor volumen extraído tuvo importancia fundamental en la disminución del requerimiento transfusional.

Es conocido el hecho de que los pacientes con menor EG y PN, tanto como los que requieren reanimación al nacer o sufren complicaciones graves, como sepsis o ECN, reciben más TGR.^{7,19,26} En este trabajo, el grupo de pacientes nacido después de la intervención presentó menor incidencia de sepsis. Esto podría ser secundario a la instauración de un Programa de Vigilancia Epidemiológica orientado al control de infecciones nosocomiales.²⁷ Podría especularse que, al presentar menos sepsis, este grupo fue menos transfundido. Pero, en el análisis multivariado, se observa que solo el volumen de extracción por flebotomía y el PN, independientemente de las variables de ajuste, se asocian al requerimiento transfusional. En cambio, la variable sepsis perdió significancia estadística. El grupo de pacientes nacido luego de la estrategia fue más deprimido al nacer, algo probablemente casual, ya que las prácticas perinatales fueron mejorando a través del tiempo.^{1,2} No obstante, esto podría haber generado mayor requerimiento transfusional y, al ocurrir lo contrario, aporta solidez a los hallazgos.

El estudio tiene limitaciones y fortalezas. Una de las dificultades al interpretar resultados de estudios del tipo antes/después es que hay prácticas asistenciales, asociadas a las variables primarias explicativa y de resultado, que podrían modificarse en el tiempo. Un ejemplo es el manejo del cordón umbilical al nacer. En los nacidos a término, se demostró el beneficio del clampeo demorado sobre el inmediato en cuanto al riesgo de anemia del lactante.^{28,29} En los prematuros, aunque todavía es objeto de investigación con alguna discrepancia,³⁰ también hay evidencia que favorece el clampeo demorado.³¹ Al aumentar el hematocrito al nacer, se disminuye la necesidad transfusional.³¹ En el Hospital Italiano, aunque no estuvo protocolizado a lo largo del período estudiado, la práctica clínica podría haberse ido modificando con preferencia hacia el clampeo demorado. No obstante, al no encontrar diferencias en el perfil de la serie roja al nacer, la práctica de clampeo no parecería haber tenido

injerencia en el resultado primario del estudio.

Debido a la naturaleza observacional, no es posible asegurar la causalidad entre ambas variables de interés. No obstante, se cumplen varios criterios de causalidad de Hill,³² con lo cual la asociación encontrada es más robusta. Existe consistencia con investigaciones previas,^{5,6,16,17} temporalidad y plausibilidad/gradiente biológico observado en la buena correlación entre ambas variables. Además, los estudios cuasiexperimentales están considerados como alternativa para generar asociación causal cuando no se pueden llevar a cabo ensayos clínicos por motivos éticos, económicos o de tiempo.³³ Tienen como característica ser pragmáticos y, entonces, sus resultados, a veces, adquieren mayor validez externa con mejor posibilidad de generalización.³³ Otra limitante surgió al cuantificar la variable explicativa primaria, dado que no se volcaba el volumen de flebotomía de manera prospectiva, potencial sesgo de información, controlado al recabar cada muestra de sangre del apartado de resultados de la historia clínica electrónica. Conociendo la cantidad requerida, se logró estimar el volumen total extraído en mililitros para cada paciente durante toda su internación, cuyas extracciones se realizaban de manera uniforme por personal entrenado. Además, esta recolección (como la de todas las variables) se realizó con doble entrada de datos. Es, entonces, poco probable que, de haber ocurrido un error sistemático, este haya modificado el valor de la variable primaria explicativa en sentidos contrarios para ambos grupos de comparación. Por lo tanto, no debería haberse exagerado o disminuido la magnitud de la asociación. Por último, la base secundaria utilizada para recabar el resto de las variables se conforma de manera prospectiva, con lo cual se asegura confiabilidad de los datos y elegibilidad del 100 % de los pacientes con criterios de inclusión.

Como conclusión, puede establecerse que un menor volumen de extracción de sangre para el manejo clínico de prematuros de muy bajo peso al nacer se asocia de manera independiente a un menor requerimiento transfusional, sin repercusión en otras variables clínicas estudiadas.

Agradecimientos

A la memoria de Carlos Fustiñana, gran y eterno jefe, quien colaboró en la concepción de este trabajo de investigación.

A Diego Giunta y Vanina Pagotto quienes colaboraron en el análisis.

REFERENCIAS

1. Fanaroff AA, Stoll BJ, Wright LL, Carlo WA, et al. Trends in neonatal morbidity and mortality for very low birthweight infants. *Am J Obstet Gynecol.* 2007; 196(2):147.e1-8.
2. Fernández R, D'Apremont I, Domínguez MA, Tapia JL, et al. Supervivencia y morbilidad en recién nacidos de muy bajo peso al nacer en una Red Neonatal sudamericana. *Arch Argent Pediatr.* 2014; 112(5):405-12.
3. Aher S, Malwatkar K, Kadam S. Neonatal anemia. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2008; 13(4):239-47.
4. Stockman JA 3rd, Graeber JE, Clark DA, McClellan K, et al. Anemia of prematurity: determinants of the erythropoietin response. *J Pediatr.* 1984; 105(5):786-92.
5. Obladen M, Sachsenweger M, Stahnke M. Blood sampling in very low birth weight infants receiving different levels of intensive care. *Eur J Pediatr.* 1988; 147(4):399-404.
6. Lin JC, Strauss RG, Kulhavy JC, Johnson KJ, et al. Phlebotomy overdraw in the neonatal intensive care nursery. *Pediatrics.* 2000; 106(2):e19.
7. Wang YC, Chan OW, Chiang MC, Yang PH, et al. Red Blood Cell Transfusion and Clinical Outcomes in Extremely Low Birth Weight Preterm Infants. *Pediatr Neonatol.* 2017; 58(3):216-22.
8. Levy GJ, Strauss RG, Hume H, Schloz L, et al. National survey of neonatal transfusion practices: Red blood cell therapy. *Pediatrics.* 1993; 91(3):523-9.
9. Bove JR. Transfusion-associated hepatitis and AIDS. What is the risk? *N Engl J Med.* 1987; 317(4):242-5.
10. Christensen RD, Baer VL, Del Vecchio A, Henry E. Unique risks of red blood cell transfusions in very-low-birth-weight neonates: associations between early transfusion and intraventricular hemorrhage and between late transfusion and necrotizing enterocolitis. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2013; 26(Suppl 2):60-3.
11. Mohamed A, Shah PS. Transfusion associated necrotizing enterocolitis: a meta-analysis of observational data. *Pediatrics.* 2012; 129(3):529-40.
12. Zhang Z, Huang X, Lu H. Association between red blood cell transfusion and bronchopulmonary dysplasia in preterm infants. *Sci Rep.* 2014; 4:4340.
13. Pollak A, Hayde M, Hayn M, Herkner K, et al. Effect of intravenous iron supplementation on erythropoiesis in erythropoietin-treated premature infants. *Pediatrics.* 2001; 107(1):78-85.
14. Aher SM, Ohlsson A. Early versus late erythropoietin for preventing red blood cell transfusion in preterm and/or low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;10:CD004865.
15. Carroll PD, Widness JA. Nonpharmacological, blood conservation techniques for preventing neonatal anemia-effective and promising strategies for reducing transfusion. *Semin Perinatol.* 2012; 36(4):232-43.
16. Widness JA, Madan A, Grindeanu LA, Zimmerman MB, et al. Reduction in red blood cell transfusions among preterm infants: results of a randomized trial with an in-line blood gas and chemistry monitor. *Pediatrics.* 2005; 115(5):1299-306.
17. Madan A, Kumar R, Adams MM, Benitz WE, et al. Reduction in red blood cell transfusions using a bedside analyzer in extremely low birth weight infants. *J Perinatol.* 2005; 25(1):21-5.
18. Marshall G, Tapia JL, D'Apremont I, Grandi C, et al. A new score for predicting neonatal very low birth weight mortality risk in the NEOCOSUR South American Network. *J Perinatol.* 2005;25(9):577-82.
19. Howarth C, Banerjee J, Aladangady N. Red Blood Cell Transfusion in Preterm Infants: Current Evidence and Controversies. *Neonatology.* 2018;114(1):7-16.

20. Bell EF, Staruss RG, Widness JA, Mahoney LT, et al. Randomized trial of liberal versus restrictive guidelines for red blood cell transfusion in preterm infants. *Pediatrics*. 2005;115(6):1685-91.
21. Kirplani H, Whyte RK, Andersen Ch, Asztalos EV, et al. The premature infants in need of transfusion (PINT) study: a randomized, controlled trial of restrictive (low) versus liberal (high) transfusion threshold for extremely low birth weight infants. *J Pediatr*. 2006;149(3):301-7.
22. Whyte RK, Kirpalani H, Asztalos EV, Andersen Ch, et al. Neurodevelopmental outcome of extremely low birth weight infants randomly assigned to restrictive or liberal hemoglobin thresholds for blood transfusion. *Pediatrics*. 2009;123:207-13.
23. Crowley M, Kirpalani H. A rational approach to red blood cell transfusion in the neonatal ICU. *Curr Opin Pediatr*. 2010;22(2):151-7.
24. Baer VL, Lambert DK, Henry E, Snow GL, et al. Red blood cell transfusion of preterm neonates with a Grade 1 intraventricular hemorrhage is associated with extension to a Grade 3 or 4 hemorrhage. *Transfusion*. 2011;51(9):1933-9.
25. Brooks SE, Marcus DM, Gillis D, Pirie E, et al. The effect of blood transfusion protocol on retinopathy of prematurity: a prospective, randomized study. *Pediatrics*. 1999;104(3 Pt 1):514-8.
26. Shanmugha Priya RA, Krishnamoorthy R, Panicker VK, Ninan B. Transfusion support in preterm neonates <1500 g and /or <32 weeks in a tertiary care center: A descriptive study. *Asian J Transfus Sci*. 2018;12(1):34-41.
27. Fernández Jonusas S, Brener Dik P, Mariani G, Fustiñana C, et al. Infecciones nosocomiales en una Unidad de Cuidados Neonatales: programa de vigilancia epidemiológica. *Arch Argent Pediatr*. 2011;109(5):398-405.
28. Hutton EK, Hassan ES. Late vs early clamping of the umbilical cord in full-term neonates systematic review and meta-analysis of controlled trials. *JAMA*. 2007;297(11):1241-52.
29. Ceriani Cernadas JM. Tiempo de clampeo del cordón umbilical en recién nacidos de término. *Arch Argent Pediatr*. 2017;115(2):188-94.
30. Tarnow-Mordi W, Morris J, Kirby A, Robledo K, et al. Delayed versus Immediate Cord Clamping in Preterm Infants. *N Engl J Med*. 2017;377(25):2445-55.
31. Fogarty M, Osborn DA, Askie L, Seidler AL, et al. Delayed versus early umbilical cord clamping for preterm infants: a systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol*. 2018;218(1):1-18.
32. Bradford-Hill A. Ambiente y enfermedad: ¿asociación o causación? *Bol Oficina Sanit Panam*. 1992;113(3):233-42.
33. Bärnighausen T, Tugwell P, Röttingen JA, Shemilt I, et al. Quasi-experimental study designs series—Paper 4: uses and value. *J Clin Epidemiol*. 2017;89:21-9.

Artículos seleccionados

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

N Engl J Med. 2019 Nov 28; 381(22):2103-2113.

Estudio aleatorizado de tres medicaciones anticonvulsivantes para el estado de mal epiléptico
(Kapur J, et al. *Randomized trial of three anticonvulsant medications for status epilepticus*)

Comentario: Dr. Roberto Caraballo. *Neurología Hospital de Pediatría "Prof. Dr. Juan P. Garrahan"*

JAMA. 2019;322(19):1869-1876. doi:10.1001/jama.2019.15995

Efecto del clampeo demorado versus inmediato del cordón umbilical sobre la pérdida de sangre materna en el parto por cesárea al término. Un ensayo clínico aleatorizado

(Purisch SE, et al. *Effect of delayed vs immediate umbilical cord clamping on maternal blood loss in term cesarean delivery. A randomized clinical trial*)

Comentario: Dr. José María Ceriani Cernadas. *Editor en Jefe Archivos Argentinos de Pediatría*

Pediatrics. 2019 Nov;144(5). pii: e20190262. doi: 10.1542/peds.2019-0262.

Test para el diagnóstico más preciso de tuberculosis pulmonar

(Sun L, et al. *A test for more accurate diagnosis of pulmonary tuberculosis*)

Comentario: Dra. Norma González. *Unidad Neumotisiología del Hospital Pedro de Elizalde*

JAMA Pediatr. 2019 Nov 25. doi: 10.1001/jamapediatrics.2019.4488. [Epub ahead of print]

Asociación entre trayectoria y covariables del tiempo de pantalla de los niños

(Trinh MH, et al. *Association of trajectory and covariates of children's screen media time*)

Comentario: Dra Valera Peskins. *Hospital Enrique Tornu. Buenos Aires*

Impact of the volume of blood collected by phlebotomy on transfusion requirements in preterm infants with birth weight of less than 1500 g. A quasi-experimental study

Pablo H. Brener Dik, M.D.^a, María F. Galletti, M.D.^a, María P. Carrascal, M.D.^a,
Alejandra De Gregorio, M.D.^a, Leandro Burgos Pratz, M.D.^b
Ana M. Gómez Saldaño, M.D.^c and Gonzalo L. Mariani, M.D.^a

ABSTRACT

Introduction. Anemia is a complication in very low birth weight (VLBW) infants, and lab tests are a predominant risk factor. At least one red blood cell transfusion is given in more than 50 % of cases. Transfusions are associated with a higher risk for infections, intracranial hemorrhage, necrotizing enterocolitis, and bronchopulmonary dysplasia. In 2012, Hospital Italiano de Buenos Aires implemented a strategy to collect a lower blood volume by phlebotomy. The objective of this study was to assess its association with the number of transfusions.

Methods. Before-and-after, quasi-experimental study. The number of transfusions was compared between two groups of VLBW preterm infants with different blood collection volumes. The correlation between the collection volume and the number of transfusions was assessed estimating Spearman's coefficient. A logistic regression model was used to adjust for confounders.

Results. The study included 178 patients with a mean gestational age of 29.4 weeks (standard deviation: 2.7) and a birth weight of 1145 g (875-1345). The baseline red series profile was similar between both groups. The number of transfusions ($p = 0.017$) and the transfusion volume ($p = 0.048$) decreased significantly. The correlation coefficient was 0.83. In the multivariate analysis, collection volume and birth weight were associated with a requirement of more than three transfusions.

Conclusion. A lower blood collection volume in VLBW preterm infants is independently associated with fewer transfusion requirements.

Key words: preterm infant, very low birth weight infant, phlebotomy, anemia, red blood cell transfusion.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2020.eng.109>

- Division of Neonatology, Department of Pediatrics.
 - Division of Hemotherapy.
 - Department of Public Health.
- Hospital Italiano de Buenos Aires, Autonomous City of Buenos Aires.

E-mail address:

Pablo H. Brener Dik, M.D.:
pablo.brener@
hospitalitaliano.org.ar

Funding:

None.

Conflict of interest:

None.

Received: 5-30-2019

Accepted: 10-9-2019

INTRODUCTION

The major advances made in perinatal management have improved newborn infants' survival and prognosis. These changes have modified the population of patients admitted to the neonatal care unit (NCU), and the sub-group of very low birth weight (VLBW) preterm infants (less than 1500 g) is now larger.^{1,2} Given the improved survival of these patients, a great challenge for current neonatology is to achieve their hospital discharge with no sequelae.^{1,2}

Among the different complications presented in these patients, the development of anemia is a phenomenon that has been described globally.³ The depletion of iron deposits, a reduced red blood cell half-life, blood loss due to sample collections, and the inability to increase the level of erythropoietin in response to this context contribute to the development of anemia.³ Although the latter may be considered the main cause in anemia pathogenesis,^{3,4} the multiple lab tests required are a prevalent factor.^{5,6}

Preterm patients usually receive red blood cell transfusions (RBCTs) to manage anemia. It has been estimated that more than 50 % of VLBW infants and 90 % of extremely low birth weight infants (less than 1000 g) receive at least one transfusion during their hospitalization. Although transfusions are considered the fastest and most effective treatment, they have been associated with a greater risk for adverse outcomes, such as infection transmission, intraventricular

To cite: Brener Dik PH, Galletti MF, Carrascal MP, De Gregorio A, et al. Impact of the volume of blood collected by phlebotomy on transfusion requirements in preterm infants with birth weight of less than 1500 g. A quasi-experimental study. *Arch Argent Pediatr.* 2020; 118(2):109-116.

hemorrhage (IVH), necrotizing enterocolitis (NEC), and bronchopulmonary dysplasia (BPD).⁹⁻¹²

Human recombinant erythropoietin has been widely used for the management of this group of patients;¹³ however, at present, its routine use is not recommended.¹⁴ A non-pharmacological approach, such as reducing blood loss by phlebotomy, may be perceived as simple and evident, although its safety and effectiveness should be studied.¹⁵ Some publications have reported an adequate correlation between the collection and transfusion volumes and/or a reduced number of RBCs when collecting smaller blood volumes for lab tests.^{5,6,16,17}

In 2012, Hospital Italiano de Buenos Aires implemented a strategy to collect a lower blood volume by phlebotomy for the clinical management of these patients: micro-method for blood count; single sample for blood gases, electrolytes, liver function test, kidney function test; a lower volume required for blood culture collection.

Historically, greater blood volumes were sent to the lab. The hospital's NCU is part of the South American Neonatal Network (Neocosur). It reports information about VLBW infants to a prospective collection database,² according to which, 60 % of patients received an average of, at least, three transfusions. The objective of this study was to assess if there was an association

between a lower blood volume collected by phlebotomy and the number of RBCs in VLBW preterm infants.

METHODS


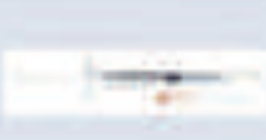




Design: This was a quasi-experimental (before-and-after) study to compare transfusion requirements in a group of VLBW preterm infants, after implementing a strategy for a smaller blood collection volume by phlebotomy, to a group of patients with the same birth weight before such implementation. Infants born between 1/1/2008 and 12/31/2011 were in the group defined as those with a greater collection volume. Infants born between 1/1/2013 and 12/31/2016 were in the other group, defined as those with a lower collection volume. *Figure 1* shows the strategy modification.

Population: Infants born at the hospital with a birth weight < 1500 g were included. Infants referred from another facility, who had congenital malformations, who died in the first month or who were born in 2012 (wash out period, during which both collection modalities may have overlapped) were excluded. Patients were stratified into two groups: <1000 g and 1000-1499 g.

Primary explanatory outcome measure: Blood volume collected by phlebotomy.

Primary outcome variable: Number of RBCs.

FIGURE 1. Strategy for a lower collection volume

	Period of GREATER collection volume	Period of LOWER collection volume
Blood gases, electrolytes, bilirubin, liver/kidney function test	1.5 mL 	0.8 mL 
Blood count/platelets	1 mL 	0.5 mL 
Blood culture	1 mL 	0.5 mL 

Perinatal outcome measures at baseline and related to course: Baseline red series profile (first hemoglobin and hematocrit values) and before each RBCT to compare thresholds, birth weight (BW), gestational age (GA), intrauterine growth restriction (IUGR), sex, antenatal corticosteroids, Neocosur score¹⁸ (likelihood of death), Apgar score, surgical event, confirmed sepsis, confirmed NEC, IVH grade III-IV, moderate/severe BPD, retinopathy of prematurity (ROP), death. Secondary sources (Neocosur collection database) were used for all outcome measures, except for the red series profile (electronic medical record), and data were recorded until hospital discharge.

Statistical analysis: Overall and by stratum. Measures of central tendency and dispersion were described based on distribution. Dichotomous outcome measures were obtained by estimating the percentage of occurrence. A bivariate analysis was performed between both groups comparing continuous outcome measures with the t test or the Mann-Whitney test, and categorical outcome measures, with the χ^2 test or Fisher's test. The correlation between the collection volume and the number of RBCTs was assessed estimating Spearman's coefficient. A multiple linear regression was done initially to adjust for confounders. The statistical assumptions were not met, so the outcome variable was categorized (cut-off point >3 RBCTs as per the clinical criterion and the observation of the upper quartile of the outcome measure distribution) and a logistic regression model was developed. The primary explanatory outcome measure, adjusted for others that were statistically different in the bivariate analysis, and another baseline variable deemed

indispensable due to biological plausibility were included. The goodness of fit for this model and its receiver operating characteristic (ROC) curve were assessed. The crude and adjusted odds ratio (OR) with the corresponding 95 % confidence interval (CI) and the *p* value for each outcome measure were described. A value of *p* < 0.05 was considered statistically significant.

Sample size: It was estimated by stratum because the studied association may have differed. Based on historical data that showed a mean of 0.8 RBCTs per patient (standard deviation [SD]: 0.76), with a reduction to 0.46 RBCTs (SD: 0.5) in a pilot study with a two-tailed $\alpha = 0.05$ and $\beta = 80\%$, 116 patients (58 per group) were required in the upper stratum. In the stratum of smaller patients, based on historical data that showed a mean of 5.5 per patient (SD: 2.8) with a reduction to 3.2 (SD: 2.7), 62 patients (31 per group) were required. Based on the number required per group and stratum, patients were selected by proportional random sampling.

The STATA 13 software was used for statistical analysis. The study was approved by the Ethics Committee for Research Protocols of our hospital.

RESULTS

Figure 2 shows the flow chart of patients. The mean GA was 29.4 weeks (SD: 2.7) and the median BW, 1145 g (25-75 interquartile range [25-75 IQR]: 875-1345). Table 1 compares the baseline perinatal characteristics between both groups, with no differences observed (except for the Apgar score). The total number of RBCTs was 250 and 171 in each group, respectively

TABLE 1. Baseline perinatal characteristics

Outcome measure	Period of greater collection	Period of lower collection	<i>p</i> value
	volume n = 89	volume n = 89	
GA (weeks), mean \pm (SD)	29.1 (2.9)	29.6 (2.6)	0.19*
BW (grams), median (IQR)	1140 (865-1340)	1150 (900-1360)	0.87**
Male sex, n (%)	42 (47.1)	44 (49.4)	0.76 [†]
Apgar score \leq 5 at 1 minute, n (%)	20 (22.5 %)	38 (42.7 %)	0.004 [†]
Antenatal corticosteroids, n (%)	80 (89.9 %)	87 (97.7 %)	0.057 ^{††}
Neocosur score, median (IQR)	0.11 (0.04-0.32)	0.13 (0.05-0.33)	0.51 ^{††}
IUGR, n (%)	36 (40.4 %)	41 (46 %)	0.45 [†]
Hb at birth, median \pm (SD)	15.9 g/dL (1.8)	15.7 g/dL (2.2)	0.52*
Hct at birth, mean \pm (SD)	46.9 % (5.3)	47.5 % (6.7)	0.51*

GA: gestational age; BW: birth weight; IUGR: intrauterine growth restriction; Hb: hemoglobin; Hct: hematocrit; SD: standard deviation; IQR: interquartile range.

*t test. **Mann-Whitney. [†] χ^2 . ^{††}Fisher.

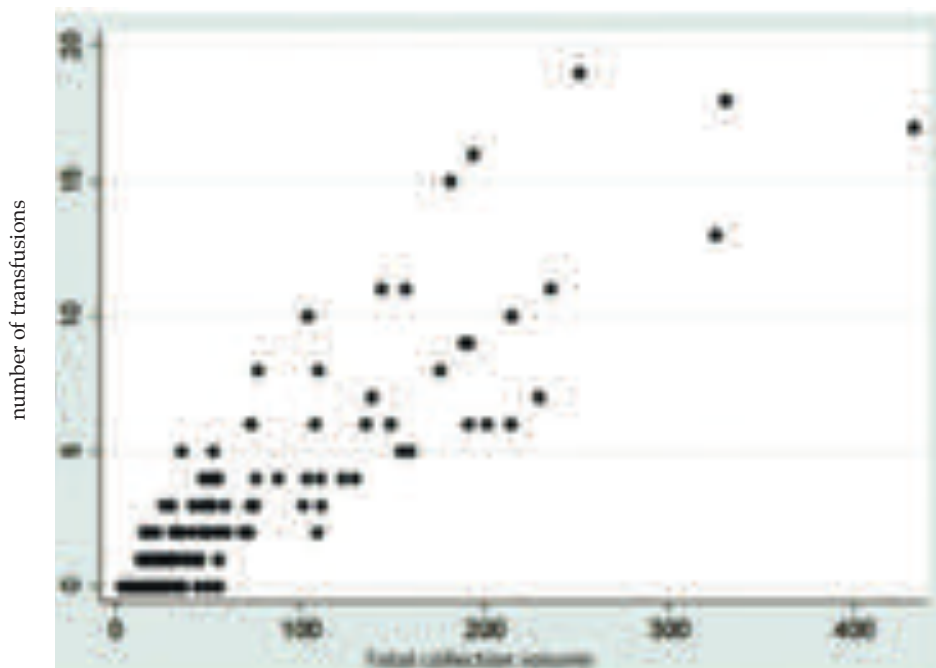
(a 31.6 % reduction). Out of the 178 included patients, 100 (56 %) received at least one RBCT: 56 patients corresponding to the period of greater collection volume (63 %) and 44, to the period of lower collection volume (49 %) ($p = 0.07$). In

total, 32 % of RBCTs were given to patients with mechanical ventilation and 66 %, to patients receiving some type of oxygen therapy, with no differences observed between groups. No statistical difference was either observed when

FIGURE 2. Flow chart of patients



FIGURE 3. Correlation between total collection volume and number of red blood cell transfusions



Spearman's coefficient $r = 0.83$ $p = 0.001$ $n = 178$.

comparing pre-transfusion hematocrit levels: 24.8 % versus 24.2 %. Table 2 compares the characteristics related to patients' course during hospitalization. The number of RBCTs and the transfusion volume decreased significantly. The other characteristics (except for sepsis) related to the course during hospitalization did not show significant differences.

Figure 3 shows the resulting correlation between the collection volume and the number of RBCTs. In the multivariate analysis by logistic regression (Table 3), the collection volume and a BW > 1000 g demonstrated a significant association with the outcome variable, regardless of the other outcome measures included. Each blood milliliter collected by phlebotomy was associated with a 6 % higher chance of receiving > 3 RBCTs.

In the stratum of patients with a BW between 1000 g and 1499 g, the number of RBCTs ($p = 0.05$) and the transfusion volume ($p = 0.14$) decreased, but this was not statistically significant. In the

stratum of patients with a BW < 1000 g, the number of RBCTs ($p = 0.06$) and the transfusion volume ($p = 0.09$) also decreased, and again, this was not statistically significant.

DISCUSSION

This study demonstrates that the group of patients born in the period after implementing the strategy had a lower blood collection volume, less than half, and also required almost one-third fewer RBCTs. Almost 15 % more patients did not receive a RBCT. The perinatal characteristics, such as likelihood of survival and baseline red series profile, were similar in both groups, so they were considered comparable. Regardless of the statistical significance, the results are of great clinical relevance considering that it would be preferable to avoid this practice, but it is however done in more than 50 % of this population.^{7,8,19}

It has been established that RBCTs may be beneficial in severely ill preterm infants because they improve organ oxygenation and

TABLE 2. Characteristics related to course during hospitalization

Outcome measure	Period of greater collection volume n = 89	Period of lower collection volume n = 89	p value
IVH III IV, n (%)	3 (3.4 %)	3 (3.4 %)	1 ^{††}
BPD O ₂ 36 weeks, n (%)	18 (20.2 %)	21 (23.6 %)	0.58 [†]
NEC IIa, n (%)	8 (9 %)	9 (10.1 %)	0.8 [†]
ROP, n (%)	18 (20.2 %)	13 (14.6 %)	0.32 [†]
Sepsis, n (%)	31 (34.8 %)	16 (18 %)	0.01 [†]
Surgical event, n (%)	21 (23.6 %)	17 (19.1 %)	0.46 [†]
Death, n (%)	3 (3.4 %)	3 (3.4 %)	1 ^{††}
Collection volume (mL), median (IQR)	50 (25-109)	21 (15-32)	0.0001*
No. of samples, median (IQR)	60 (29-136)	35 (23-51)	0.0002*
No. of RBCTs, median (IQR)	1 (0-4)	0 (0-2)	0.017*
Transfusion volume (mL), median (IQR)	30 (0-77)	0 (0-43)	0.048*

IVH: intraventricular hemorrhage; BPD: bronchopulmonary dysplasia; NEC: necrotizing enterocolitis;

ROP: retinopathy of prematurity; IQR: interquartile range.

[†] χ^2 . ^{††}Fisher. *Mann-Whitney.

TABLE 3. Multivariate analysis. Variables associated with a requirement of more than three red blood cell transfusions

Outcome measure	Crude OR (95 % CI)	p value	Adjusted OR (95 % CI)	p value
Collection volume	1.07 (1.04-1.09)	0.001	1.06 (1.03-1.08)	0.001
Sepsis	26.3 (10.6-65)	0.001	2.18 (0.43-11.1)	0.34
Apgar score \leq 5 at 1 minute	3.02 (1.46-6.23)	0.003	1.14 (0.23-5.6)	0.87
Weight > 1000 g	0.07 (0.03-0.17)	0.001	0.19 (0.04-0.84)	0.03

n = 178 pseudo-R² = 0.71.

Model adjustment: Hosmer-Lemeshow test, $p = 0.89$; ROC curve: 0.977, 95% CI (0.957-0.996).

OR: odds ratio; CI: confidence interval.

increase the cardiac output.¹⁹ However, the bibliography about transfusion thresholds and their clinical benefit is controversial.¹⁹ Two studies analyzed the transfusion threshold by randomizing preterm infants to liberal or restrictive RBCTs based on a pre-specified Hb level and ventilatory support. Bell et al., showed that the restrictive group was exposed to a smaller number of RBCTs, although they had a greater incidence of apnea, IVH grade IV or periventricular leukomalacia.²⁰ On the contrary, Kirplani et al. reported that the restrictive group was also exposed to less RBCTs, but there were no differences in terms of morbidity and mortality,²¹ and neurodevelopmental follow-up.²² Therefore, the evidence suggests that a restrictive policy reduces the number of RBCTs but poses uncertainty in the short- and long-term outcomes, so future, larger, multicenter studies are required.^{19,23} In the meantime, at the hospital's NICU, this practice is individualized. In this study, respiratory support and pre-transfusion hematocrit level were similar in both periods, so they do not appear to be related to the lower transfusion requirement after the strategy was implemented.

In addition to inherent risks (inadvertent transfusion of incorrect blood, infections, adverse reactions), RBCTs have been associated with a higher incidence of IVH, BPD, ROP, and NEC.^{10-12,24,25}

However, this study found no significant differences in such complications between both groups with different collection volumes and transfusion requirements. Part of the bibliography has described an association between the collection volume by phlebotomy and transfusion requirements.^{5,6} Almost half of RBCTs in this population are given in the first 2 weeks of life in the case of more severe cardiorespiratory disease, with a higher blood sample requirement for lab tests.¹⁶ Weekly losses by phlebotomy have been estimated to account for, in average, 10-30 % of blood volume (10 to 25 mL/kg of weight).¹⁶ Considering the BW of the studied population, the average blood volume lost by phlebotomy during hospitalization decreased from 43 mL/kg to 18 mL/kg after the strategy implementation (from 50 % to 25 % of blood volume). Taking into account that most of the other studied outcome measures were similar between both groups, the lower collection volume may be considered to be critically relevant to reduce transfusion requirements.

It is known that patients with a younger

GA and a lower BW and those who require resuscitation at birth or suffer severe complications, like sepsis or NEC, receive more RBCTs.^{7,19,26} In this study, the group of patients born after the intervention had a lower incidence of sepsis. This may be secondary to the implementation of an Epidemiological Surveillance Program targeted at controlling nosocomial infections.²⁷ It may be speculated that, due to the lower presence of sepsis, this group received fewer transfusions. However, the multivariate analysis showed that only the collection volume by phlebotomy and BW, regardless of adjustment outcome measures, are associated with transfusion requirements. Instead, the outcome measure "sepsis" lost statistical significance. The group of patients born after the strategy was more depressed at birth, and this is probably by chance, because perinatal practices have improved over time.^{1,2} However, this may have resulted in a greater transfusion requirement but, since the opposite occurs, it brings robustness to findings.

This study has limitations and strengths. One of the difficulties when interpreting before-and-after study results is that some health care practices, associated with the primary explanatory outcome measure and the primary outcome variable, may change over time. For example, umbilical cord management at birth. In the case of term infants, delayed clamping has demonstrated to be more beneficial than immediate clamping in relation to the risk for neonatal anemia.^{28,29} In preterm infants, although it is still under investigation with some discrepancy,³⁰ there is also evidence in favor of delayed clamping.³¹ When increasing the hematocrit level at birth, transfusion requirements decrease.³¹ At Hospital Italiano, although there was no protocol implemented during the study period, clinical practice may have changed towards delayed clamping. However, since no differences were observed in the red series profile at birth, clamping does not appear to have affected the study primary outcome.

Given the observational design of this study, it is not possible to ensure causality between both outcome measures of interest. However, several of Hill's criteria for causation are met,³² making the observed association even more robust. There is consistency with previous studies,^{5,6,16,17} temporality and biological plausibility/gradient observed in the adequate correlation between both outcome measures. In addition, quasi-

experimental studies are considered an option to establish a casual association when clinical trials cannot be performed due to ethical, financial or time constraints.³³ They are pragmatic and, therefore, their results sometimes acquire a greater external validity with a better possibility of generalization.³³ Another limitation was observed when quantifying the primary explanatory outcome measure because the phlebotomy volume was not described prospectively, which accounts for a potential information bias, controlled when obtaining the data of each blood sample collection from the results section of the electronic medical record. Knowing the required amount, it was possible to estimate the total collection volume in milliliters for each patient for their entire hospitalization, whose blood samples were collected uniformly by trained staff. In addition, such data collection (as all other variables) was done by double data entry. Therefore, it is unlikely that, if a systematic error had occurred, it may have modified the primary explanatory outcome measure in opposite directions for both comparison groups. Thus, the magnitude of the association should not have been exaggerated or reduced. Finally, the secondary database used to obtain the other outcome measures was developed prospectively, which warrants data reliability and the eligibility of 100 % of patients who met the inclusion criteria.

To conclude, it is possible to establish that a lower blood collection volume for the clinical management of VLBW preterm infants is independently associated with fewer transfusion requirements, with no impact on the other studied clinical outcome measures. ■

Acknowledgments

In loving memory of Carlos Fustiñana, an excellent and everlasting leader, who helped to conceive this research study.

We would like to thank Diego Giunta and Vanina Pagotto for helping us with the analysis.

REFERENCES

1. Fanaroff AA, Stoll BJ, Wright LL, Carlo WA, et al. Trends in neonatal morbidity and mortality for very low birthweight infants. *Am J Obstet Gynecol*. 2007; 196(2):147.e1-8.
2. Fernández R, D'Apremont I, Domínguez MA, Tapia JL, et al. Supervivencia y morbilidad en recién nacidos de muy bajo peso al nacer en una Red Neonatal sudamericana. *Arch Argent Pediatr*. 2014; 112(5):405-12.
3. Aher S, Malwatkar K, Kadam S. Neonatal anemia. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2008; 13(4):239-47.
4. Stockman JA 3rd, Graeber JE, Clark DA, McClellan K, et al. Anemia of prematurity: determinants of the erythropoietin response. *J Pediatr*. 1984; 105(5):786-92.
5. Obladen M, Sachsenweger M, Stahnke M. Blood sampling in very low birth weight infants receiving different levels of intensive care. *Eur J Pediatr*. 1988; 147(4):399-404.
6. Lin JC, Strauss RG, Kulhavy JC, Johnson KJ, et al. Phlebotomy overdraw in the neonatal intensive care nursery. *Pediatrics*. 2000; 106(2):e19.
7. Wang YC, Chan OW, Chiang MC, Yang PH, et al. Red Blood Cell Transfusion and Clinical Outcomes in Extremely Low Birth Weight Preterm Infants. *Pediatr Neonatol*. 2017; 58(3):216-22.
8. Levy GJ, Strauss RG, Hume H, Schloz L, et al. National survey of neonatal transfusion practices: Red blood cell therapy. *Pediatrics*. 1993; 91(3):523-9.
9. Bove JR. Transfusion-associated hepatitis and AIDS. What is the risk? *N Engl J Med*. 1987; 317(4):242-5.
10. Christensen RD, Baer VL, Del Vecchio A, Henry E. Unique risks of red blood cell transfusions in very-low-birth-weight neonates: associations between early transfusion and intraventricular hemorrhage and between late transfusion and necrotizing enterocolitis. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2013; 26(Suppl 2):60-3.
11. Mohamed A, Shah PS. Transfusion associated necrotizing enterocolitis: a meta-analysis of observational data. *Pediatrics*. 2012; 129(3):529-40.
12. Zhang Z, Huang X, Lu H. Association between red blood cell transfusion and bronchopulmonary dysplasia in preterm infants. *Sci Rep*. 2014; 4:4340.
13. Pollak A, Hayde M, Hayn M, Herkner K, et al. Effect of intravenous iron supplementation on erythropoiesis in erythropoietin-treated premature infants. *Pediatrics*. 2001; 107(1):78-85.
14. Aher SM, Ohlsson A. Early versus late erythropoietin for preventing red blood cell transfusion in preterm and/or low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012; 10:CD004865.
15. Carroll PD, Widness JA. Nonpharmacological, blood conservation techniques for preventing neonatal anemia-effective and promising strategies for reducing transfusion. *Semin Perinatol*. 2012; 36(4):232-43.
16. Widness JA, Madan A, Grindeanu LA, Zimmerman MB, et al. Reduction in red blood cell transfusions among preterm infants: results of a randomized trial with an in-line blood gas and chemistry monitor. *Pediatrics*. 2005; 115(5):1299-306.
17. Madan A, Kumar R, Adams MM, Benitz WE, et al. Reduction in red blood cell transfusions using a bedside analyzer in extremely low birth weight infants. *J Perinatol*. 2005; 25(1):21-5.
18. Marshall G, Tapia JL, D'Apremont I, Grandi C, et al. A new score for predicting neonatal very low birth weight mortality risk in the NEOFOSUR South American Network. *J Perinatol*. 2005; 25(9):577-82.
19. Howarth C, Banerjee J, Aladangady N. Red Blood Cell Transfusion in Preterm Infants: Current Evidence and Controversies. *Neonatology*. 2018; 114(1):7-16.
20. Bell EF, Staruss RG, Widness JA, Mahoney LT, et al. Randomized trial of liberal versus restrictive guidelines for red blood cell transfusion in preterm infants. *Pediatrics*. 2005; 115(6):1685-91.
21. Kirpalani H, Whyte RK, Andersen Ch, Asztalos EV, et al. The premature infants in need of transfusion (PINT) study: a randomized, controlled trial of restrictive (low) versus liberal (high) transfusion threshold for extremely low birth weight infants. *J Pediatr*. 2006; 149(3):301-7.
22. Whyte RK, Kirpalani H, Asztalos EV, Andersen Ch, et al. Neurodevelopmental outcome of extremely low birth weight infants randomly assigned to restrictive or liberal hemoglobin thresholds for blood transfusion. *Pediatrics*.

- 2009; 123:207-13.
23. Crowley M, Kirpalani H. A rational approach to red blood cell transfusion in the neonatal ICU. *Curr Opin Pediatr.* 2010;22(2):151-7.
 24. Baer VL, Lambert DK, Henry E, Snow GL, et al. Red blood cell transfusion of preterm neonates with a Grade 1 intraventricular hemorrhage is associated with extension to a Grade 3 or 4 hemorrhage. *Transfusion.* 2011;51(9):1933-9.
 25. Brooks SE, Marcus DM, Gillis D, Pirie E, et al. The effect of blood transfusion protocol on retinopathy of prematurity: a prospective, randomized study. *Pediatrics.* 1999; 104(3 Pt 1):514-8.
 26. Shanmugha Priya RA, Krishnamoorthy R, Panicker VK, Ninan B. Transfusion support in preterm neonates <1500 g and/or <32 weeks in a tertiary care center: A descriptive study. *Asian J Transfus Sci.* 2018; 12(1):34-41.
 27. Fernández Jonusas S, Brener Dik P, Mariani G, Fustiñana C, et al. Infecciones nosocomiales en una Unidad de Cuidados Neonatales: programa de vigilancia epidemiológica. *Arch Argent Pediatr.* 2011; 109(5):398-405.
 28. Hutton EK, Hassan ES. Late vs early clamping of the umbilical cord in full-term neonates systematic review and meta-analysis of controlled trials. *JAMA.* 2007; 297(11):1241-52.
 29. Ceriani Cernadas JM. Tiempo de clampeo del cordón umbilical en recién nacidos de término. *Arch Argent Pediatr.* 2017; 115(2):188-94.
 30. Tarnow-Mordi W, Morris J, Kirby A, Robledo K, et al. Delayed versus Immediate Cord Clamping in Preterm Infants. *N Engl J Med.* 2017; 377(25):2445-55.
 31. Fogarty M, Osborn DA, Askie L, Seidler AL, et al. Delayed versus early umbilical cord clamping for preterm infants: a systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol.* 2018; 218(1):1-18.
 32. Bradford-Hill A. Ambiente y enfermedad: ¿asociación o causación? *Bol Oficina Sanit Panam.* 1992; 113(3):233-42.
 33. Bärnighausen T, Tugwell P, Röttingen JA, Shemilt I, et al. Quasi-experimental study designs series—Paper 4: uses and value. *J Clin Epidemiol.* 2017; 89:21-9.

Referencias de peso, estatura e índice de masa corporal para niñas y niños ecuatorianos de 5 a 19 años de edad

Growth references for weight, height, and body mass index for Ecuadorian children and adolescents aged 5-19 years

MSc. Wilmer Tarupi^a, Dr. Yvan Lepage^b, Dra. María L. Felix^a, Dr. Claude Monnier^b, Dr. Roland Hauspie^(†)^c, Dr. Mathieu Roelants^d, Dr. Ricardo Hidalgo^a y Dra. Martine Vercauteren^b

RESUMEN

Introducción. La evaluación del crecimiento durante la infancia y la adolescencia es un componente fundamental de la atención de salud en todos sus niveles, pues es parte del diagnóstico nutricional y permite la detección oportuna de patologías relacionadas. Ecuador, al no disponer de referencias nacionales de crecimiento, ha adoptado los estándares internacionales de la Organización Mundial de la Salud. El objetivo de este estudio fue construir referencias nacionales de peso, estatura e índice de masa corporal para niños, niñas y adolescentes.

Métodos. Se investigaron escolares y adolescentes ecuatorianos entre 5 y 19 años de edad durante 1999 y 2012. Los centilos 3, 10, 25, 50, 75, 90 y 97 de peso, talla e índice de masa corporal fueron estimados por el método LMS para datos transversales, que utiliza la transformación Box-Cox para normalizar la distribución de los datos a cada edad.

Resultados. Participaron 5934 sujetos sanos (2788 niños y 3146 niñas). Los niños pesaban más y eran más altos que las niñas. En todos los casos, los valores mostraron un aumento creciente conforme la edad avanzaba. A los 18 años, las diferencias entre sexos promediaron 8 kg y 12,5 cm.

Conclusión. Las tablas y curvas producto de este estudio constituyen la primera referencia descriptiva del crecimiento de niños ecuatorianos de 5-19 años. Son un importante instrumento de evaluación nutricional. Su implementación en la atención primaria de salud permitirá complementar el diagnóstico nutricional que, tradicionalmente, se realiza sobre la base de los estándares internacionales de la Organización Mundial de la Salud.

Palabras clave: estatura, índice de masa corporal, adolescente, gráficos de crecimiento, Ecuador.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2020.117>

Texto completo en inglés:

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2020.eng.117>

- Facultad de Ciencias de la Salud Eugenio Espejo, Universidad Tecnológica Equinoccial de Quito (UTE), Quito, Ecuador.
- Laboratoire d'Anthropologie et de Génétique Humaine, Université Libre de Bruxelles, Brussels, Belgium.
- Vrije Universiteit Brussel, Brussels, Belgium.
- Katholieke Universiteit Leuven, Leuven, Belgium.

Correspondencia:

MSc. Wilmer Tarupi:
wtarupi@ute.edu.ec

Financiamiento:

Este estudio fue financiado por la Comisión Universitaria para el Desarrollo (CUD) (Bélgica) y la Universidad UTE (Ecuador). Se declara no tener conflictos de interés y se confirma que el manuscrito fue leído y aprobado por todos los autores.

Conflicto de intereses:

Ninguno que declarar.

Recibido: 26-3-2019

Aceptado: 8-10-2019

INTRODUCCIÓN

El crecimiento físico es una de las herramientas más útiles para la vigilancia de la salud y nutrición del niño en atención primaria.¹ Si bien el patrón de crecimiento para niños menores de 5 años, resultado de un estudio multicéntrico, proporciona una referencia internacional única que corresponde a la mejor descripción del crecimiento fisiológico,² no sucede lo mismo con las referencias de crecimiento para niños y niñas de 5 a 19 años^{3,4} basadas en población de Estados Unidos. Estas últimas curvas estarían muy lejos de mostrar las características del crecimiento de niños y adolescentes, período de la vida en el cual se expresa totalmente la influencia genética, socioeconómica y geográfica. Al respecto, varios estudios muestran como los patrones de crecimiento y maduración a estas edades varían ampliamente entre poblaciones y en su interior.⁵⁻¹¹

La evaluación del crecimiento implica la comparación de las medidas alcanzadas por un individuo con un estándar. Se argumenta que, si están disponibles, los estándares de crecimiento nacionales pueden ser más apropiados para evaluar las desviaciones de crecimiento y el crecimiento anormal.^{10,12}

A diferencia de otros países, como la Argentina,¹³ Venezuela,¹⁴ Colombia,¹⁵ Reino Unido,¹⁶ Japón,¹⁷ Bélgica,¹⁸ hasta el presente, Ecuador no disponía de referencias nacionales de crecimiento para niños de entre 5 y 19 años, por lo cual, en su momento,

Cómo citar: Tarupi W, Lepage Y, Felix ML, Monnier C, et al. Referencias de peso, estatura e índice de masa corporal para niñas y niños ecuatorianos de 5 a 19 años de edad. *Arch Argent Pediatr* 2020; 118(2):117-124.

se recomendó usar las referencias internacionales de crecimiento de origen norteamericano.^{3,4} No existiendo un referente global del crecimiento para el grupo etario de 5-19 años, se considera que es crucial contar con referencias nacionales. En ese sentido, el objetivo de este estudio fue construir referencias nacionales de peso, estatura e índice de masa corporal (IMC) para niños, niñas y adolescentes ecuatorianos de entre 5 y 19 años de edad.

MATERIALES Y MÉTODOS

Muestra

Se efectuó un estudio descriptivo transversal en escolares y adolescentes de entre 5 y 19 años de edad. Los datos fueron recogidos en tres períodos: a) 1999;¹⁹ b) de 2007 a 2009²⁰ y c) de 2011 a 2012,¹¹ en las tres regiones continentales de las cuales el Ecuador estaba integrado: específicamente, en las ciudades de Quito, Tulcán (región Andina), Santa Elena (región Costa) y Tena (región Amazónica). De esta manera, los diferentes grupos étnicos del país y de las regiones (que eran ecológicamente diferentes) estuvieron representados. Galápagos era una cuarta región del Ecuador, con una población muy pequeña. A partir del registro de instituciones suministrado por las direcciones provinciales de educación, se seleccionaron aleatoriamente instituciones educativas, tanto públicas como privadas, en cada ciudad. Los participantes fueron reclutados en las instituciones educativas utilizando un muestreo aleatorio estratificado según la edad, el sexo y el lugar de residencia (Tabla 1).

Las mediciones de peso y estatura de pie fueron realizadas siguiendo la técnica antropométrica propuesta por la Organización Mundial de la Salud (OMS), en los salones de clase.^{21,22} La altura se midió al 1,0 mm más cercano utilizando un estadiómetro portátil (Instrumentos

Antropométricos GPM, Suiza). El peso se midió al 0,1 kg más cercano usando una balanza manual (Health o Meter® HLT scale), calibrada de manera periódica. Durante los dos primeros períodos, las mediciones fueron realizadas por el equipo investigador experto en antropometría, autores de este artículo. Durante el tercer período, se generó un espacio de enseñanza-aprendizaje con estudiantes de la carrera de Medicina de la Universidad Tecnológica Equinoccial de Quito (UTE), quienes realizaron un proceso de entrenamiento previo para realizar las mediciones. El error técnico de medida (ETM) intra- e interobservador fue del 0,54 % y del 1,7 %, respectivamente. Las mediciones fueron tomadas una sola vez. Todos los participantes recibieron la retroalimentación pertinente en cuanto a sus mediciones corporales.

La fecha de nacimiento estaba disponible para la mayoría de los participantes de los registros escolares oficiales. La edad y la información sociodemográfica fueron proporcionadas por padres y adolescentes a través de un cuestionario. El análisis estadístico fue centralizado en la UTE, en donde los datos fueron digitalizados y sometidos a un exhaustivo análisis de calidad. Los valores sospechosos (debido a raras ocasiones de error de medición o errores tipográficos) fueron eliminados o corregidos (siempre que fue posible). El primer paso del procesamiento de datos fue realizar diagramas de dispersión y cuadros para eliminar los valores atípicos. Las observaciones que caían por encima de +3 desvíos estándar (DE) y por debajo de -3 DE de la mediana de la muestra se excluyeron antes de construir las referencias. Como resultado, se excluyeron 26 observaciones para hombres (el 0,9 %) y 49 observaciones para mujeres (el 1,5 %). No se confirmó la información antropométrica de estos participantes por limitaciones logísticas.

Fueron excluidos del trabajo los niños de nacionalidad no ecuatoriana (18 observaciones), con enfermedades crónicas (8 observaciones) o que tomaran medicación que podría afectar el crecimiento (6 observaciones).

Análisis de datos

Para la estimación de los percentiles de peso, estatura e IMC, se utilizó el método *least-mean-square algorithm* (LMS)²³ para datos transversales. Este permitía ajustar la asimetría utilizando la transformación Box-Cox (*L*), que normalizaba la distribución de los datos a cada edad, teniendo en cuenta la mediana (*M*) y el coeficiente de

TABLA 1. Distribución de los individuos según el sexo y el año de observación

Lugares	Niños	Niñas	Total
Quito, 1999	459	629	1088
Quito, 2007	730	520	1250
Quito, 2009	344	381	695
Quito, 2011	256	448	704
Santa Elena, 2011	537	535	1072
Tulcán, 2012	233	209	442
Tena, 2012	229	454	683
Total	2788	3146	5934

variación de la distribución (S). El ajuste de los datos permitía que los valores de L , M y S cambiaran suavemente con la abscisa X (en este caso, la edad), de manera que pudieran ser representativos de la población con curvas suavizadas graficadas en función de la ordenada Y (peso, talla e IMC). A cada edad, la distribución del peso, talla e IMC se resumió en tres coeficientes: L , M y S , en los que L correspondió a la simetría; M , a la mediana, y S , al coeficiente de variación para cada edad y sexo. Estos parámetros se calcularon de acuerdo con el procedimiento de la máxima probabilidad penalizada.²⁴⁻²⁶ Estas curvas se estimaron posteriormente a través de un algoritmo iterativo que utilizaba *splines* cúbicos penalizados, en los que el nivel de suavizado se determinaba al asignar un número de grados de libertad equivalentes (edf).

El número apropiado de grados de libertad equivalentes fue seleccionado según lo descrito por Pan y Cole,²⁷ basados en la desviación,²³ Q -tests²⁸ y el *wormplot*.²⁹ El alisamiento de las curvas LMS y los puntos de aceleración y desaceleración de la curva media se verificaron mediante inspección de sus derivados. Los modelos finales se validaron comparando las proporciones esperadas y observadas de las observaciones dentro de un conjunto de bandas de percentiles por clase de edad, con una prueba de bondad de ajuste χ^2 (*grid test*).³⁰ No se observaron desviaciones significativas de las frecuencias esperadas ($p > 0,1$ para todos los modelos). Todas las curvas se ajustaron y validaron con el paquete de funciones desarrolladas en R.³¹

Se aplicó el test de T para comparar la talla, peso e IMC en los diferentes grupos etarios de las tres muestras. Este análisis estadístico comparativo detallado de los centiles de las tres muestras evidenció que, tanto gráfica como estadísticamente, no existían diferencias significativas en el estado de crecimiento de los niños en estos tres grupos de datos: 1. Quito, 1999, 2. Quito, 2007, y Quito, 2009, y 3. Quito, 2011, Santa Elena, 2011, Tulcán, 2012, y Tena, 2012 ($p \geq 0,05$). Por lo tanto, se juntaron los datos de todas las submuestras para obtener una muestra global más grande que permitiera estimar con mayor precisión las líneas de percentiles.

Consideraciones éticas

El estudio se llevó a cabo de acuerdo con las directrices establecidas en la Declaración de Helsinki, y el consentimiento informado por

escrito se obtuvo de todos los padres o tutores de los niños participantes. El protocolo fue aprobado por los Comités de Ética de ambas instituciones asociadas: la Comisión Universitaria para el Desarrollo (CUD) de Bélgica y la Junta de Revisión de la UTE de Ecuador.

RESULTADOS

La muestra del estudio comprendió 5934 participantes (3146 niñas y 2788 niños) (*Tabla 2*). Los niños pesaban más y eran más altos que las niñas. A los 18 años, las diferencias entre sexos promediaron 8 kg y 12,5 cm.

El grado de suavizado requerido se expresó en términos de grados equivalentes de libertad (edf), que se seleccionaron teniendo en cuenta la desviación mínima penalizada, manteniendo el orden LMS .

Talla (centímetros)

Los niños son más altos que las niñas en todos los rangos de edad; las diferencias son más evidentes a partir de los 13 años. Los percentiles de referencia de talla por edad en niños y niñas se muestran en la *Tabla 3*, junto con los valores M y S , que proporcionaron el mejor ajuste para generar las referencias de crecimiento. Los modelos LMS que proporcionaron el mejor ajuste fueron LMS ($edf(\lambda) = 0$, $edf(\mu) = 5$, $edf(\sigma) = 3$) para niños y LMS ($edf(\lambda) = 3$, $edf(\mu) = 5$, $edf(\sigma) = 3$) para niñas. Las curvas, en niños y en niñas, se modelaron sin sesgo ($edf = 0$, y L se fijó como 1).

TABLA 2. Distribución de los participantes por edad

Edad	Niños	Niñas	Total
5	69	67	130
6	163	187	350
7	149	183	332
8	156	279	435
9	164	209	373
10	213	268	481
11	224	239	463
12	342	323	665
13	306	281	587
14	286	286	572
15	251	253	504
16	188	230	418
17	182	213	395
18	63	88	151
19	32	40	66
Total	2788	3146	5934

Peso (kilogramos)

Los niños pesan más que las niñas en todos los rangos de edad; las diferencias son más evidentes a partir de los 15 años. Los datos de referencia de peso por edad en niños y niñas se muestran en la *Tabla 4*. Los modelos *LMS* que proporcionaron el mejor ajuste para generar las referencias de peso fueron *LMS* ($\text{edf}(\lambda) = 2$, $\text{edf}(\mu) = 5$, $\text{edf}(\sigma) = 3$) para niños y *LMS* ($\text{edf}(\lambda) = 3$, $\text{edf}(\mu) = 5$, $\text{edf}(\sigma) = 3$) para niñas. Se observó una asimetría positiva (L era menor de uno) en todas las edades y ambos sexos, por lo que los centiles inferiores estaban

relativamente más cerca de la mediana, mientras que los percentiles extremos superiores estaban relativamente más alejados de la mediana.

Índice de masa corporal

Los datos de referencia del IMC por edad en niños y niñas se muestran en la *Tabla 5*. Los modelos *LMS* que proporcionaron el mejor ajuste para generar las referencias fueron *LMS* ($\text{edf}(\lambda) = 3$, $\text{edf}(\mu) = 5$, $\text{edf}(\sigma) = 3$) para niños y *LMS* ($\text{edf}(\lambda) = 3$, $\text{edf}(\mu) = 5$, $\text{edf}(\sigma) = 3$) para niñas. En comparación con el peso, el IMC mostró una

TABLA 3. Talla (cm) desde los 5 a los 19 años de edad en niños. Ecuador

EDAD en años	L	M (p50)	S	p3	p10	p25	p75	p90	p97
NIÑOS									
5	1	105,8	0,047	96,4	99,4	102,4	109,2	112,3	115,3
6	1	111,6	0,047	101,7	104,8	108	115,1	118,3	121,5
7	1	117,2	0,047	106,8	110,1	113,5	121	124,4	127,7
8	1	122,8	0,048	111,7	115,2	118,8	126,7	130,3	133,9
9	1	127,8	0,049	115,9	119,7	123,5	132	135,9	139,7
10	1	132,6	0,050	119,9	123,9	128	137,1	141,2	145,2
11	1	137,5	0,051	124,2	128,5	132,8	142,3	146,6	150,8
12	1	142,7	0,052	128,6	133,1	137,7	147,8	152,4	156,9
13	1	148,3	0,054	133,2	138	142,9	153,7	158,6	163,4
14	1	154,9	0,052	139,5	144,4	149,3	160,4	165,4	170,3
15	1	160,5	0,048	145,9	150,5	155,2	165,7	170,4	175
16	1	163,8	0,043	150,3	154,6	159	168,6	173	177,3
17	1	165,4	0,041	152,7	156,7	160,8	170	174,1	178,2
18	1	165,9	0,040	153,4	157,4	161,4	170,4	174,5	178,5
19	1	166,0	0,039	153,6	157,5	161,6	170,5	174,5	178,5
NIÑAS									
5	1	104,2	0,054	93,6	97	100,4	108,1	111,5	114,9
6	1	110,4	0,050	99,9	103,3	106,7	114,2	117,6	120,9
7	1	115,7	0,048	105,2	108,5	111,9	119,5	122,9	126,2
8	1	120,9	0,047	110,1	113,5	117	124,8	128,3	131,7
9	1	126,3	0,047	114,9	118,5	122,2	130,4	134	137,7
10	1	132,2	0,048	120,1	123,9	127,9	136,5	140,4	144,3
11	1	138,9	0,049	126,1	130,1	134,3	143,4	147,6	151,7
12	1	144,5	0,048	131,3	135,5	139,8	149,2	153,4	157,6
13	1	148,8	0,045	136,1	140,1	144,2	153,4	157,5	161,5
14	1	151,4	0,042	139,2	143,1	147	155,8	159,7	163,6
15	1	152,6	0,041	140,7	144,5	148,3	156,8	160,6	164,4
16	1	153,0	0,040	141,2	145	148,8	157,2	161	164,7
17	1	153,1	0,040	141,4	145,1	148,9	157,3	161	164,8
18	1	153,2	0,040	141,5	145,2	149	157,4	161,1	164,9
19	1	153,4	0,040	141,8	145,5	149,3	157,6	161,3	165

cm: centímetros; L: poder en la transformación de Box-Cox; S: coeficiente de variación generalizado; M: percentil 50;

P3: percentil 3; P10: percentil 10; P25: percentil 25; P75: percentil 75; P90: percentil 90; P97: percentil 97.

asimetría más positiva, pero un coeficiente de variación más pequeño.

La información presentada en las tablas fue representada en curvas mediante percentiles³² (Anexos 1, 2, 3 y 4 en formato electrónico). En todos los casos, los valores mostraron un aumento creciente conforme la edad avanzaba. Se utilizó el mismo tipo de diseño de curvas de referencia que ha adoptado Noruega, Luxemburgo y Argelia.

Las curvas de referencia para las niñas también muestran la distribución en centiles de edad en la menarquia para la población ecuatoriana,

utilizando la metodología desarrollada por Lepage.³³ Esta es una herramienta para evaluar la normalidad de la tasa de maduración en las niñas.

DISCUSIÓN

En este documento, se presentan referencias de crecimiento transversal para talla, peso e IMC para la población ecuatoriana, basadas en una muestra representativa de niños, niñas y adolescentes de entre 5 y 19 años de edad. La muestra es representativa, ya que se aplicó una representación social y geográfica adecuada

TABLA 4. Peso (kg) desde los 5 a los 19 años de edad en niños. Ecuador

EDAD en años	L	M (p50)	S	p3	p10	p25	p75	p90	p97
NIÑOS									
5	-1,09	17,6	0,179	13,2	14,3	15,7	20	22,9	26,8
6	-1,01	20,1	0,178	15,1	16,4	18	22,9	26,1	30,3
7	-0,93	22,8	0,178	17	18,5	20,3	25,9	29,5	34,1
8	-0,84	25,5	0,182	18,9	20,6	22,7	29	33,1	38,2
9	-0,74	28,3	0,190	20,6	22,6	25,1	32,4	37,1	42,9
10	-0,62	31,5	0,202	22,4	24,8	27,6	36,3	41,8	48,7
11	-0,49	35,1	0,215	24,3	27,1	30,5	40,8	47,2	55,2
12	-0,37	38,9	0,222	26,4	29,6	33,6	45,4	52,5	61,2
13	-0,29	43	0,218	29,2	32,9	37,3	50	57,6	66,6
14	-0,26	47,9	0,202	33,4	37,3	41,9	55,1	62,7	71,5
15	-0,27	52,6	0,183	37,8	41,9	46,6	59,7	67,1	75,6
16	-0,3	56,1	0,167	41,5	45,6	50,2	62,9	70	78
17	-0,32	58,4	0,152	44,4	48,3	52,8	64,8	71,4	78,8
18	-0,34	59,8	0,140	46,4	50,2	54,4	65,8	71,9	78,8
19	-0,35	60,6	0,132	47,8	51,4	55,5	66,4	72,2	78,7
NIÑAS									
5	-0,91	16,9	0,176	12,6	13,7	15,1	19,1	21,7	25
6	-0,87	19,3	0,172	14,5	15,8	17,3	21,8	24,7	28,2
7	-0,84	21,7	0,171	16,3	17,7	19,4	24,5	27,6	31,6
8	-0,83	24,3	0,177	18,1	19,7	21,7	27,6	31,3	35,9
9	-0,72	27,4	0,191	19,8	21,8	24,2	31,3	35,9	41,5
10	-0,45	31,1	0,208	21,7	24,1	27,1	35,9	41,3	47,8
11	-0,15	35,4	0,216	23,8	27	30,6	41	47	53,8
12	0	39,7	0,213	26,6	30,2	34,4	45,9	52,2	59,4
13	-0,14	43,8	0,196	30,5	34,1	38,4	50	56,6	64
14	-0,37	47	0,174	34,5	37,9	41,9	53,1	59,4	66,8
15	-0,54	49,2	0,158	37,3	40,6	44,4	55	61,1	68,2
16	-0,66	50,6	0,147	39,2	42,3	45,9	56,1	62	68,8
17	-0,72	51,4	0,140	40,3	43,4	46,9	56,7	62,4	69
18	-0,76	51,8	0,137	40,9	43,9	47,4	57	62,6	69,1
19	-0,77	52	0,135	41,2	44,2	47,6	57,2	62,7	69,1

Kg: kilogramos; L: poder en la transformación de Box-Cox; S: coeficiente de variación generalizado; M: percentil 50;

P3: percentil 3; P10: percentil 10; P25: percentil 25; P75: percentil 75; P90: percentil 90; P97: percentil 97.

mediante la aplicación de un esquema de muestreo riguroso.

Los datos en los que se basan estas curvas fueron recopilados en períodos diferentes, lo cual podría considerarse una limitante del estudio. Sin embargo, un análisis estadístico comparativo de los datos de los tres períodos demostró que no existía una diferencia significativa en el patrón de crecimiento de los niños en estos grupos. Adicionalmente, hay antecedentes en la literatura científica de estudios en los cuales se fusionaron muestras poblacionales, como el publicado por

Tanner.³⁴ Por eso, se decidió fusionar los datos de los tres períodos mencionados y se obtuvo con ello una muestra más grande que permitiera estimar con mayor precisión las líneas de los percentiles. De hecho, es posible que, dentro de la población ecuatoriana, no haya una tendencia secular detectable en el período entre las tres encuestas.

Para evaluar la normalidad de la altura/peso de un niño, se necesitan datos de referencia en los que los percentiles P3 y P97 se hayan estimado con la mayor precisión posible. Son precisamente

TABLA 5. Índice de masa corporal (IMC, kg/m²) desde los 5 a los 19 años de edad en niños y niñas. Ecuador

EDAD en años	L	M (p50)	S	p3	p10	p25	p75	p90	p97
NIÑOS									
5	-3,35	15,8	0,094	13,8	14,3	15	17	18,5	20,7
6	-2,74	16,2	0,107	13,8	14,4	15,2	17,6	19,2	21,7
7	-2,23	16,6	0,119	13,8	14,5	15,4	18,1	20	22,7
8	-1,82	17	0,132	13,8	14,6	15,6	18,7	20,8	23,6
9	-1,49	17,4	0,142	13,9	14,8	15,9	19,4	21,6	24,6
10	-1,23	18	0,141	14,1	15,1	16,3	20,1	22,5	25,6
11	-1,04	18,5	0,147	14,3	15,4	16,8	20,7	23,2	26,4
12	-0,91	19	0,148	14,6	15,8	17,2	21,3	23,8	27
13	-0,81	19,5	0,147	15	16,2	17,6	21,8	24,3	27,4
14	-0,73	20	0,142	15,4	16,7	18,1	22,3	24,7	27,6
15	-0,66	20,5	0,146	15,9	17,2	18,6	22,7	25	27,8
16	-0,58	20,9	0,139	16,4	17,6	19,1	23,1	25,3	27,8
17	-0,49	21,3	0,133	16,8	18,1	19,5	23,4	25,5	27,9
18	-0,4	21,7	0,127	17,2	18,5	19,9	23,7	25,7	27,9
19	-0,31	22	0,122	17,6	18,9	20,3	23,9	25,8	27,9
NIÑAS									
5	-1,88	15,6	0,116	12,9	13,6	14,5	16,9	18,6	20,7
6	-1,65	15,9	0,121	13,1	13,9	14,7	17,4	19,1	21,2
7	-1,46	16,3	0,128	13,2	14	15	17,8	19,6	21,9
8	-1,29	16,7	0,136	13,4	14,3	15,3	18,4	20,4	22,8
9	-1,12	17,2	0,144	13,6	14,5	15,7	19,1	21,2	23,8
10	-0,96	17,8	0,130	13,8	14,9	16,1	19,8	22	24,7
11	-0,83	18,4	0,133	14,2	15,3	16,6	20,5	22,8	25,6
12	-0,75	19	0,133	14,7	15,8	17,2	21,2	23,5	26,3
13	-0,69	19,8	0,150	15,3	16,5	17,9	22	24,3	27,1
14	-0,65	20,5	0,145	15,9	17,2	18,6	22,7	25	27,7
15	-0,62	21,1	0,139	16,5	17,8	19,2	23,2	25,5	28,1
16	-0,58	21,6	0,134	17	18,3	19,8	23,7	25,9	28,3
17	-0,54	21,9	0,129	17,5	18,7	20,2	24	26,1	28,5
18	-0,5	22,2	0,124	17,8	19,1	20,5	24,2	26,3	28,5
19	-0,47	22,5	0,120	18,1	19,4	20,8	24,4	26,4	28,6

L: poder en la transformación de Box-Cox; S: coeficiente de variación generalizado; M: percentil 50; P3: percentil 3; P10: percentil 10; P25: percentil 25; P75: percentil 75; P90: percentil 90; P97: percentil 97.

estos percentiles extremos los que se utilizan para derivar a un niño para un posible examen médico adicional. El conjunto de datos en el que se basan las referencias es lo suficientemente grande y representativo de la población en estudio para garantizar la mejor estimación posible de las líneas de percentiles P3 y P97. Además, los percentiles en las curvas de referencia actuales se han estimado sobre la base de las técnicas más avanzadas, a saber, el método *LMS* desarrollado por Tim Cole.²³

Las referencias de crecimiento brindan a las autoridades información sobre el estado de crecimiento de los niños y son fundamentales para identificar grupos e individuos con riesgo de enfermedad o que requieren atención urgente.³⁵ Las curvas de crecimiento se utilizan para la detección, la vigilancia y el seguimiento de la salud de niños y adolescentes, y son adecuadas para detectar trastornos nutricionales.³⁶ Estas referencias sirven como una herramienta para el diagnóstico estático y dinámico de trastornos del crecimiento, para rastrear el crecimiento en los sistemas de vigilancia y analizar e informar datos y tendencias de crecimiento en varias poblaciones.³⁷

Las curvas de referencia, desarrolladas para la población ecuatoriana, permiten detectar a niños con su altura/peso por encima o por debajo de la "variación normal" (por lo general, se considera por encima o por debajo de P97 o P3, respectivamente). Tales curvas son una herramienta confiable solo cuando representan a la población de manera correcta, es decir, cuando los datos pueden considerarse como una muestra representativa de la población. Esta es la razón por la que las curvas de referencia basadas en la población en estudio siempre tienen un mejor desempeño que cualquier otro tipo de curvas.

Las curvas de referencia publicadas por la OMS son de gran valor como referencia global común que permite a los países situar allí el estado de crecimiento. Sin embargo, estas, difícilmente, puedan ser representativas de todas las demás poblaciones, en especial, en la pubertad y adolescencia, cuando se expresan de manera plena las diferencias influenciadas por variaciones genéticas, geográficas y socioeconómicas. Estas son muy útiles para los países que no cuentan con datos propios de crecimiento para construir curvas de referencia local.¹²

Cabe señalar algunas limitaciones de este trabajo, como el menor número de datos en las edades extremas (5 años y 19 años), lo que no

impidió lograr un buen ajuste. De hecho, según el análisis estadístico, los modelos satisfacen la presunción de normalidad después de realizar la transformación de potencia.

No existiendo, al momento, una referencia global del crecimiento para este grupo etario, estas nuevas curvas deberían ser utilizadas en la práctica clínica ecuatoriana para complementar la evaluación del crecimiento que se realiza, hasta el momento, exclusivamente con instrumentos internacionales.

CONCLUSIÓN

Las tablas y curvas producto de este estudio constituyen la primera referencia descriptiva del crecimiento de niños ecuatorianos de 5-19 años; por ende, pueden usarse como un instrumento nacional que complemente la evaluación del crecimiento y son un punto de partida para nuevas investigaciones sobre el tema en el Ecuador.

Agradecimiento

Cabe expresar nuestro agradecimiento a los más de 6000 niños, niñas y sus padres que participaron en la encuesta, las instituciones educativas y las autoridades locales de las ciudades de Tulcán, Tena, Quito y Santa Elena. También a los estudiantes de la carrera de Medicina de la Facultad de Ciencias de la Salud Eugenio Espejo, de la UTE, por su colaboración en la recolección de mediciones antropométricas.

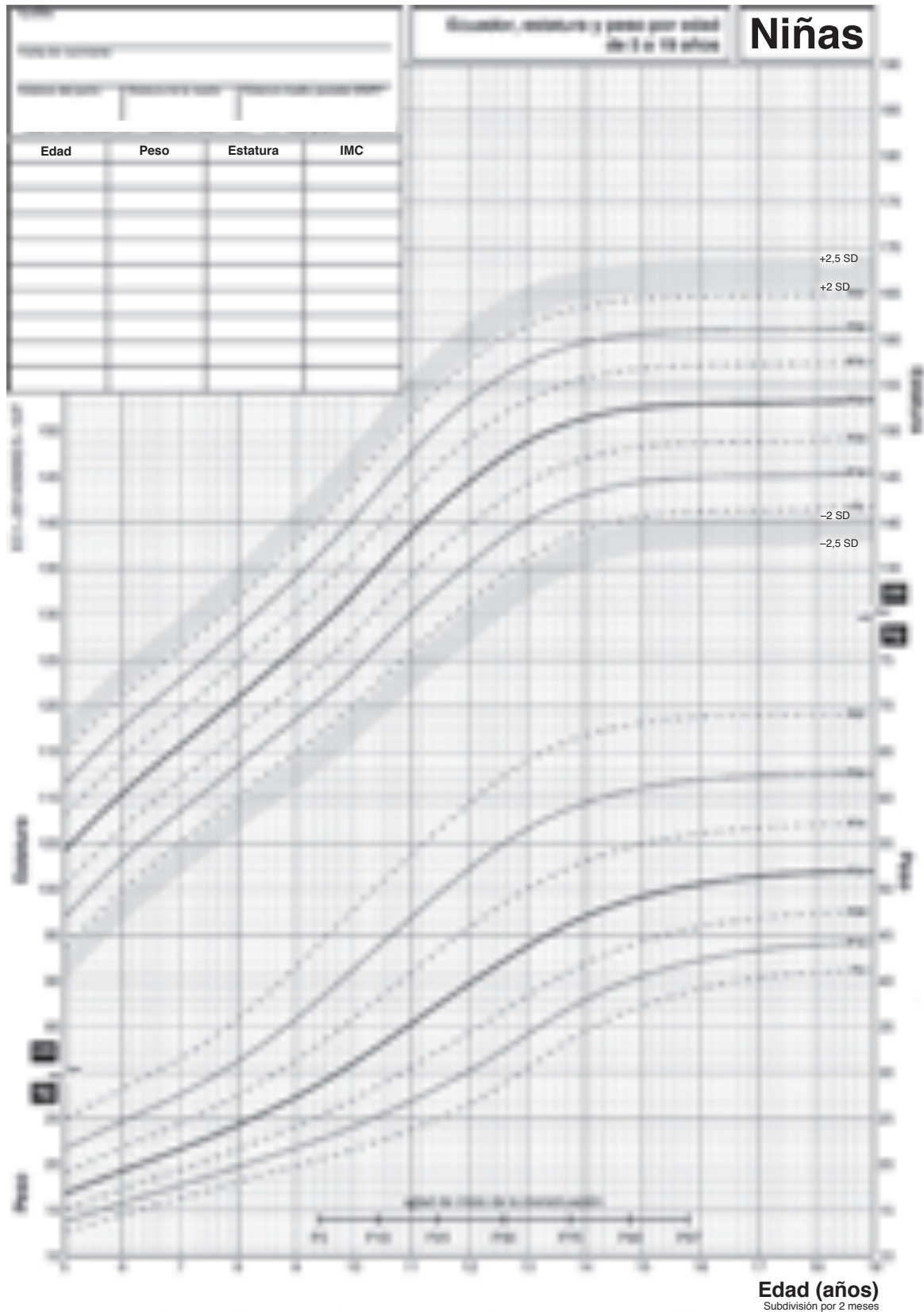
Finalmente, al Profesor Horacio Lejarraga, por sus contribuciones al manuscrito final. ■

REFERENCIAS

1. Lejarraga H. Consideraciones sobre el uso de tablas de crecimiento en Argentina. *Arch Argent Pediatr.* 2007; 105(6):545-51.
2. WHO Multicentre Growth Reference Study Group. WHO Child Growth Standards based on length/height, weight and age. *Acta Paediatr.* 2006; (Suppl 450):76-85.
3. Hamill PV, Drizd T, Johnson CL, Reed RB, et al. NCHS Growth Curves for children, Birth-18 years. United States. *Vital Health Stat 11.* 1977; (165):1-74.
4. De Onis M, Onvango AW, Borghi E, Sivam A, et al. Development of a WHO growth references for school-aged children and adolescents. *Bull World Health Organ.* 2007; 85(9):660-7.
5. Kulaga Z, Litwin M, Tkaczyk M, Rózdzyńska A, et al. The height-, weight-, and BMI-for-age of Polish school-aged children and adolescents relative to international and local growth references. *BMC Public Health.* 2010; 10:109.
6. Rosario AS, Schienkiewitz A, Neuhauser H. German height references for children aged 0 to under 18 years compared to WHO and CDC growth charts. *Ann Hum Biol.* 2011; 38(2):121-30.
7. Sánchez González E, Carrascosa Lezcano A, Fernández

- García JM, Ferrández Longás A, et al. Estudios españoles de decrecimiento: situación actual, utilidad y recomendaciones de uso. *An Pediatr (Barc)*. 2011; 74(3):193.e1-16.
8. So HK, Nelson EA, Sung RY, Ng PC. Implications of using World Health Organization growth reference (2007) for identifying growth problems in Hong Kong children aged 6 to 18 years. *Hong Kong Med J*. 2011; 17(3):174-9.
 9. Atalah S, Loaiza S, Taibo M. Estado nutricional en escolares chilenos según la referencia NCHS y OMS 2007. *Nutr Hosp*. 2012; 27(1):1-6.
 10. Orden A, Apezteguía M. Weight and height centiles of Argentinian children and adolescents: a comparison with WHO and national growth references. *Ann Hum Biol*. 2016; 43(1):9-17.
 11. Tarupi WA, Lepage Y, Hauspie R, Félix ML, et al. Estudio transversal del crecimiento infantil y de adolescentes en Ecuador. *Rev Argent Antropol Biol*. 2019; 21(2):e006.
 12. Milani S, Buckler JM, Kelnar CHJ, Benso L, et al. The use of local reference growth charts for clinical use or a universal standard: a balanced appraisal. *J Endocrinol Invest*. 2012; 35(2):224-6.
 13. Lejarraga H, Orfila G. Estándares de peso y estatura para niñas y niños argentinos desde el nacimiento hasta la madurez. *Arch Argent Pediatr*. 1987; 85(4):209-22.
 14. López de Blanco M, Izaguirre de Espinoza I, Macías de Tomei C. Crecimiento y maduración física, bases para el diagnóstico y seguimiento clínico. Madrid: Panamericana; 2013.
 15. Duran P, Merker A, Briceño G, Colón E, et al. Colombian References growth curves for height, weight, body mass index and head circumference. *Acta Paediatr*. 2016; 105(3):116-25.
 16. Wright CM, Booth IW, Buckler JMH, Cameron N, et al. Growth reference charts for use in the United Kingdom. *Arch Dis Child*. 2002; 86(1):11-4.
 17. Kagawa M, Tahara Y, Moji K, Nakao R, et al. Secular changes in growth among Japanese children over 100 years (1900-2000). *Asia Pac J Clin Nutr*. 2011; 20(2):180-9.
 18. Roelants M, Hauspie R, Hoppenbrouwers K. References for growth and pubertal development from birth to 21 years in Flanders, Belgium. *Ann Hum Biol*. 2009; 36(6):680-94.
 19. Monnier C, Vercauteren M, Susanne C. Estudio de crecimiento de la población escolar de Quito (Ecuador). *Antropo*. 2003; 5:9-20.
 20. Monnier C, Hauspie R, Cruz Albornoz J. Estudio del crecimiento y desarrollo de niños ecuatorianos residentes en Quito, según su origen social. *Tsafiqui*. 2011; 2(2):129-42.
 21. World Health Organization. Physical status: the use of and interpretation of anthropometry: Report of a WHO Expert Committee. Geneva: WHO; 1995.
 22. World Health Organization. Multicentre Growth references Study Group. WHO child growth standards: length/height-for-age, weight-for-age, weight-for-length, weight-for-height, and body mass index-for age: methods and development. Geneva: WHO; 2006.
 23. Cole TJ, Green PJ. Smoothing reference centile curves: the LMS method and penalised likelihood. *Stat Med*. 1992; 11(10):1305-19.
 24. Cole TJ. Using the LMS method to measure skewness in the NCHS and Dutch national height standards. *Ann Hum Biol*. 1989; 16(5):407-19.
 25. Cole TJ. The LMS method for constructing normalized growth standards. *Eur J Clin Nutr*. 1990; 44(1):45-60.
 26. Cole TJ. Constructing growth charts smoothed across time and space. En Hauspie R, Lindgren G, Falkner F. *Essays on Auxology presented to James Mourilyan Tanner*. UK: Castlemead; 1995. Págs.76-88.
 27. Pan H, Cole TJ. A comparison of goodness of fit tests for age-related reference ranges. *Stat Med*. 2004; 23(11):1749-65.
 28. Royston P, Wright EM. Goodness-of-fit statistics for age-specific reference intervals. *Stat Med*. 2000; 19(21):2943-62.
 29. Van Buuren S, Fredriks M. Worm plot: A simple diagnostic device for modelling growth reference curves. *Stat Med*. 2001; 20(8):1259-77.
 30. Healy M, Rasbash J, Yang M. Distribution-free estimation of age-related centiles. *Ann Hum Biol*. 1988; 15(1):17-22.
 31. R Core Team. R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. 2018. [Acceso: 9 de septiembre de 2019]. Disponible en: <https://www.R-project.org/>.
 32. Lejarraga H. ¿Qué son los percentilos? *Rev Hosp Niños (B Aires)*. 1974; 16(63):45-7.
 33. Lepage Y, Tarupi W, Campbell J, Monnier C, et al. Edad de la menarquia en Ecuador. *Antropo*. 2014; 31:1-8.
 34. Tanner J, Whitehouse R, Takaishi M. Standards from birth to maturity for height, weight, height velocity and weight velocity: British children, 1965. II. *Arch Dis Child*. 1966; 41(220):613-35.
 35. De Onis M, Garza C, Victoria CG, Onyango AW, et al. The WHO Multicentre Growth References Study: Planning, study design, and methodology. *Food Nutr Bull*. 2004; 25(1 Suppl.):S15-26.
 36. Fayter D, Nixon J, Hartley S, Rithalia A, et al. Effectiveness and cost-effectiveness of height-screening programmes during the primary school years: a systematic review. *Arch Dis Child*. 2008; 93(4):278-84.
 37. De Onis M, Garza C, Victoria CG, Bhan MK, et al. The WHO Multicentre Growth Reference Study: Rationale, planning, and implementation. *Food Nutr Bull*. 2004; 25(Suppl 1):S3-89.

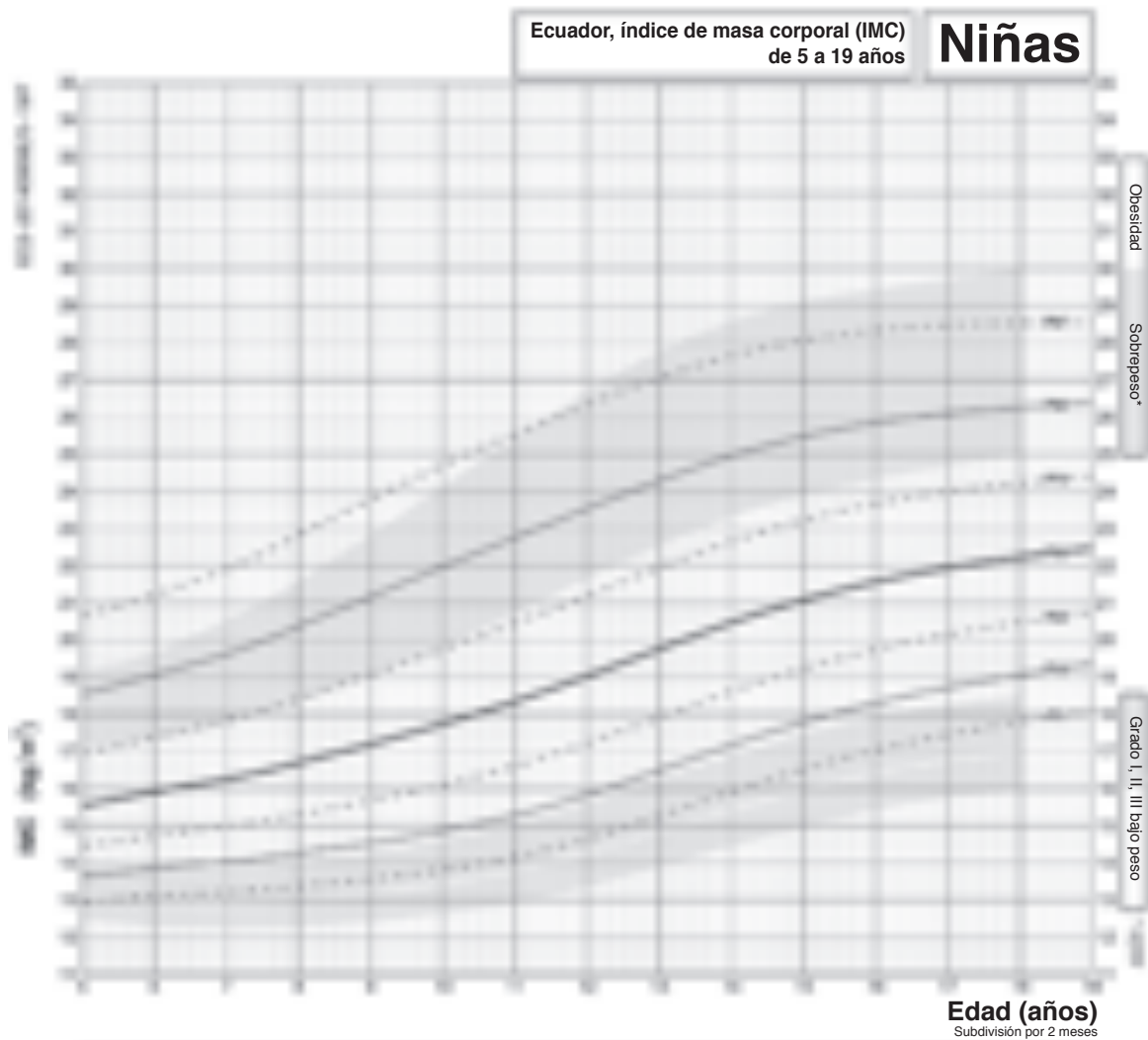
ANEXO 1. Ecuador, estatura y peso por edad, de 5 a 19 años. NIÑAS



Curva de crecimiento de niñas (5-19 años), Ecuador, 2014 ULB, VUB & UTE © 2014

* Estatura media parental (EMP) = (estatura del padre + madre - 13)/2; rango genético = EPM ± 9 cm

ANEXO 2. Ecuador, índice de masa corporal, de 5 a 19 años. NIÑAS



Curva de crecimiento de niñas (5-19 años), Ecuador, 2014 ULB, VUB & UTE © 2014

Normas de estatura y peso⁽¹⁾

C. Monnier, M. Roelants, W. Tarupi, Y. Lepage, R. Hauspie, J. Campbell, M.L. Félix, R. Hidalgo y M. Vercauteren.

Las curvas adjuntas trazan el crecimiento de la estatura y del peso de un grupo de más de 6000 niños y niñas ecuatorianas de edades situadas en 5 y 19 años. Las encuestas biométricas, de tipo transversal, fueron realizadas en Quito (1999, 2007, 2009 y 2011), Santa Elena (2011), Tulcán (2012) y Tena (2012) a alumnos y alumnas de escuelas públicas y privadas.⁽²⁾ Los niños y niñas medidos pertenecen a diferentes grupos socio-económicos. El nivel de estudios y actividades profesionales de los padres reflejan la diversidad de las poblaciones ecuatorianas.

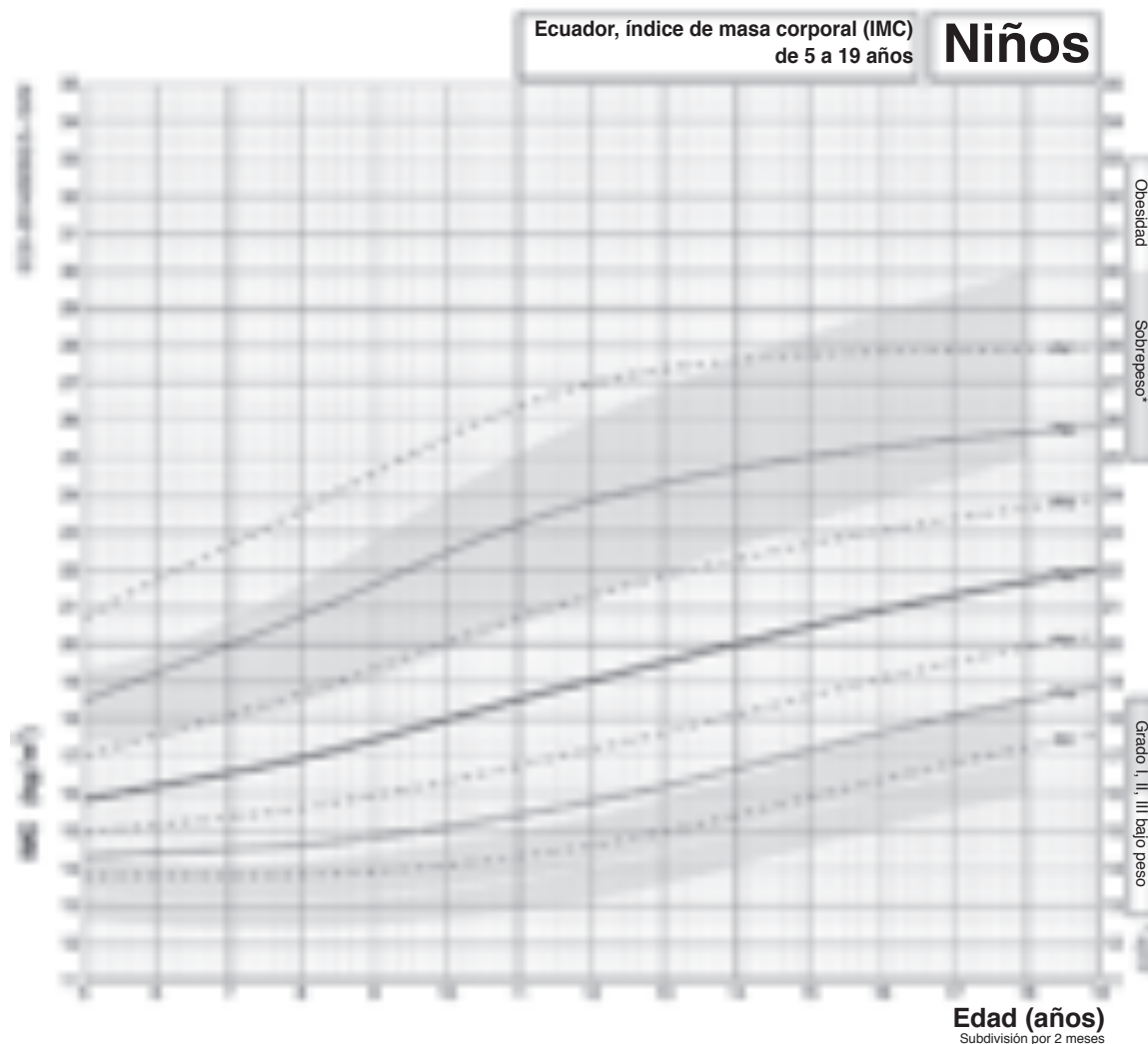
Lectura de los gráficos: Las curvas expresan la distribución de una medida en un grupo de niños y permiten visualizar la posición de un individuo en el seno de este grupo. Por encima del percentil 50 –que corresponde a la mediana– ubica 50 % del grupo por debajo y 50 % por encima. Por ejemplo: el percentil 10 representa, para cada edad, el valor bajo el cual se sitúan 10 % de la población. Los individuos que se encuentran fuera de los percentiles 2,5 y 97,5 se apartan de más de 2 desviaciones estándar de la mediana. Se recomienda vigilar a estos niños o niñas, ya que corren el riesgo de tener un desarrollo patológico, al igual que los individuos que desvían su curva de crecimiento antes de la pubertad.

Técnica de medida: Peso. El niño es pesado con una prenda interior ligera, sin zapatos. **Estatura.** El niño debe mantenerse en pie, la espalda contra el tallímetro, recto pero no en posición rígida; los talones deben estar juntos; los brazos y las manos deben colgar a lo largo del cuerpo. El cuello no debe estar encurvado; la mirada debe ser horizontal. Se debe descender la parte móvil del tallímetro sobre el vértex (la cumbre del cráneo), sin ser presionada. **IMC** (índice de masa corporal). La masa o peso (en kilogramos) dividido por el cuadrado de la estatura (en metros), kilogramos/metros.⁽²⁾

⁽¹⁾ Proyecto realizado con la colaboración de: Universidad Libre de Bruxelles (ULB), Vrije Universiteit Brussel (VUB) y Universidad Tecnológica Equinoccial (UTE Quito) y un programa CUD.

⁽²⁾ La recolección de información fue realizada por: C. Monnier, Y. Lepage, G. Pierard, A. Lepage, C. Reynaerts, J. Cruz-Albornoz (logística), R. Buitron, W. Tarupi, J. Campbell; y los estudiantes del quinto y sexto semestre académico 2011-2012 de la carrera de Medicina de la Facultad de Ciencias de la Salud Eugenio Espejo.

ANEXO 4. Ecuador, índice de masa corporal, de 5 a 19 años. NIÑOS



Curva de crecimiento de niñas (5-19 años), Ecuador: 2014 ULB, VUB & UTE © 2014

Normas de estatura y peso⁽¹⁾

C. Monnier, M. Roelants, W. Tarupi, Y. Lepage, R. Hauspie, J. Campbell, M.L. Félix, R. Hidalgo y M. Vercauteren.

Las curvas adjuntas trazan el crecimiento de la estatura y del peso de un grupo de más de 6000 niños y niñas ecuatorianas de edades situadas en 5 y 19 años. Las encuestas biométricas, de tipo transversal, fueron realizadas en Quito (1999, 2007, 2009 y 2011), Santa Elena (2011), Tulcán (2012) y Tena (2012) a alumnos y alumnas de escuelas públicas y privadas.⁽²⁾ Los niños y niñas medidos pertenecen a diferentes grupos socio-económicos. El nivel de estudios y actividades profesionales de los padres reflejan la diversidad de las poblaciones ecuatorianas.

Lectura de los gráficos: Las curvas expresan la distribución de una medida en un grupo de niños y permiten visualizar la posición de un individuo en el seno de este grupo. Por encima del percentil 50 –que corresponde a la mediana– ubica 50 % del grupo por debajo y 50 % por encima. Por ejemplo: el percentil 10 representa, para cada edad, el valor bajo el cual se sitúan 10 % de la población. Los individuos que se encuentran fuera de los percentiles 2,5 y 97,5 se apartan de más de 2 desviaciones estándar de la mediana. Se recomienda vigilar a estos niños o niñas, ya que corren el riesgo de tener un desarrollo patológico, al igual que los individuos que desvían su curva de crecimiento antes de la pubertad.

Técnica de medida: Peso. El niño es pesado con una prenda interior ligera, sin zapatos. **Estatura.** El niño debe mantenerse en pie, la espalda contra el tallímetro, recto pero no en posición rígida; los talones deben estar juntos; los brazos y las manos deben colgar a lo largo del cuerpo. El cuello no debe estar encurvado; la mirada debe ser horizontal. Se debe descender la parte móvil del tallímetro sobre el vértex (la cumbre del cráneo), sin ser presionada. **IMC** (índice de masa corporal). La masa o peso (en kilogramos) dividido por el cuadrado de la estatura (en metros), kilogramos/metros.⁽²⁾

⁽¹⁾ Proyecto realizado con la colaboración de: Universidad Libre de Bruxelles (ULB), Vrije Universiteit Brussel (VUB) y Universidad Tecnológica Equinoccial (UTE Quito) y un programa CUD.

⁽²⁾ La recolección de información fue realizada por: C. Monnier, Y. Lepage, G. Pierard, A. Lepage, C. Reynaerts, J. Cruz-Albornoz (logística), R. Buitron, W. Tarupi, J. Campbell; y los estudiantes del quinto y sexto semestre académico 2011-2012 de la carrera de Medicina de la Facultad de Ciencias de la Salud Eugenio Espejo.

Growth references for weight, height, and body mass index for Ecuadorian children and adolescents aged 5-19 years

Wilmer Tarupi, MSc.^{a*}, Yvan Lepage, M.D.^b, María L. Felix, M.D.^a, Claude Monnier, M.D.^b, Roland Hauspie, M.D.^{(†)c}, Mathieu Roelants, M.D.^d, Ricardo Hidalgo, M.D.^a and Martine Vercauteren, M.D.^b

ABSTRACT

Introduction. The assessment of growth during childhood and adolescence is a critical component of health care at all levels, but it is also part of nutritional status diagnosis and the timely detection of related conditions. Ecuador lacks national growth references, so it has decided to adopt the international standards proposed by the World Health Organization. The objective of this study was to develop national references for weight, height, and body mass index for children and adolescents.

Methods. Ecuadorian schoolchildren and adolescents aged 5-19 years were studied between 1999 and 2012. The LMS method for cross-sectional data, which uses the Box-Cox transformation to normalize data distribution at each age, was applied to estimate the 3rd, 10th, 25th, 50th, 75th, 90th, and 97th centiles for weight, height, and body mass index.

Results. A total of 5934 healthy subjects (2788 boys and 3146 girls) participated. Boys were heavier and taller than girls. In all cases, values increased with age. At 18 years old, the differences between sexes averaged 8 kg and 12.5 cm.

Conclusion. The tables and curves obtained with this study are the first descriptive growth references for Ecuadorian children and adolescents aged 5-19 years. They are relevant for nutritional assessment. Their use at the primary level of care will aid in nutritional status diagnosis, which has traditionally been done based on the World Health Organization's international standards.

Key words: height, body mass index, adolescent, growth charts, Ecuador.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2020.eng.117>

To cite: Tarupi W, Lepage Y, Felix M L, Monnier C, et al. Growth references for weight, height, and body mass index for Ecuadorian children and adolescents aged 5-19 years. *Arch Argent Pediatr*. 2020;118(2):117-124.

- a. School of Health Sciences Eugenio Espejo, Universidad Tecnológica Equinoccial de Quito (UTE), Quito, Ecuador.
- b. Laboratoire d'Anthropologie et de Génétique Humaine, Université Libre de Bruxelles, Brussels, Belgium.
- c. Vrije Universiteit Brussel, Brussels, Belgium.
- d. Katholieke Universiteit Leuven, Leuven, Belgium.

E-mail address:
Wilmer Tarupi, MSc.:
wtarupi@ute.edu.ec

Funding:
This study was funded by the University Development Commission (Commission Universitaire pour le Développement, CUD) (Belgium) and Universidad UTE (Ecuador). There are no conflicts of interest, and the manuscript was read and approved by all authors.

Conflict of interest:
None.

Received: 3-26-2019
Accepted: 10-8-2019

INTRODUCTION

Physical growth is one of the most useful instruments in the nutritional and health surveillance of children at the primary level of care.¹ Although the growth pattern for children younger than 5 years, resulting from a multicenter study, provides a single international reference corresponding to the best description of physiological growth,² this is not the case of growth references for children and adolescents aged 5-19 years^{3,4} based on the United States population. These curves are far from depicting the growth characteristics of childhood and adolescence, a period of life during which genetic, socioeconomic, and geographical influences are fully expressed. In this regard, several studies have demonstrated how growth and maturation patterns at this age vary greatly among and within populations.⁵⁻¹¹

Growth assessment implies comparing the measures reached by an individual based on a standard. It has been argued that, if available, national growth standards may be more adequate to assess growth deviations and abnormal growth.^{10,12}

Unlike other countries, like Argentina,¹³ Venezuela,¹⁴ Colombia,¹⁵ the United Kingdom,¹⁶ Japan,¹⁷ and Belgium,¹⁸ to date, Ecuador lacked national growth references for children and adolescents aged 5-19 years; therefore, at the time, the United States international growth standards were recommended for their use in this country.^{3,4} Since there is no global growth reference for the 5-19 age group, the availability of national references is considered

critical. In this regard, the objective of this study was to develop national references for weight, height, and body mass index (BMI) for Ecuadorian children and adolescents aged 5-19 years.

MATERIALS AND METHODS

Sample

This was a descriptive, cross-sectional study done in schoolchildren and adolescents aged 5 to 19 years. Data were collected across three periods: a) 1999;¹⁹ b) 2007-2009,²⁰ and c) 2011-2012,¹¹ in the three continental regions of Ecuador, specifically, the cities of Quito and Tulcán (Andean region), Santa Elena (coastal region), and Tena (Amazon region). This way, the different Ecuadorian and regional ethnic groups (with their ecological differences) would be represented. Galápagos is the fourth region of Ecuador, but its population is very small. Both public and private schools in each city were randomly selected based on the school registry provided by the provincial education boards. Participants were recruited at the schools using a random sample stratified by age, sex, and place of residence (Table 1).

Weight and standing height were measured inside the classroom using the anthropometric technique proposed by the World Health Organization (WHO).^{21,22} Height was measured to the nearest 1.0 mm using a portable stadiometer (GPM Anthropological Instruments, Switzerland). Weight was measured at the nearest 0.1 kg using a manual scale (Health-o-Meter® HLT Scale), which was periodically calibrated. During the first two periods, measurements were obtained by the research team members and authors of this article, who were experienced in anthropometry. During the third period, there was room for the creation of a learning-teaching space with students from the school of medicine

of Universidad Tecnológica Equinoccial de Quito (UTE), who received previous training on how to make the measurements. The intra- and inter-observer technical error of measurement (TEM) was 0.54 % and 1.7 %, respectively. Measurements were obtained only once. All participants received the relevant feedback about their body measurements.

The date of birth was available for most participants in the official school records. Age and sociodemographic data were provided by parents and adolescents through a questionnaire. The central statistical analysis was done at the UTE, where data were digitalized and subjected to a comprehensive quality analysis. Suspicious values (due to rare measurement or typographical errors) were eliminated or corrected (as long as possible). The first step in data processing was to create dispersion plots and charts to exclude atypical values. Any observation above +3 standard deviations (SDs) and below -3 SDs of the sample median value was excluded before developing the growth references. As a result, 26 observations for males (0.9 %) and 49 observations for females (1.5 %) were excluded. Due to logistic limitations, the anthropometric data of these participants were not confirmed.

Children who were not of Ecuadorian nationality (18 observations), who had chronic conditions (8 observations) or who were receiving medications that may affect growth (6 observations) were excluded from the study.

Data analysis

The Least-Mean-Square algorithm (LMS) method²³ for cross-sectional data was used to estimate weight, height, and BMI percentiles. This allowed to adjust the asymmetry using a Box-Cox transformation (L), which normalized data distribution at each age, considering the median (M) and the coefficient of variation of distribution (S). Data adjustment allowed for L, M, and S values to change smoothly at the x-axis (in this case, age), so that they could be representative of the population with smoothed curves plotted based on the y-axis (weight, height, and BMI). At each age, weight, height, and BMI distribution was summarized into three coefficients: L, M, and S, where L accounted for the symmetry; M, for the median; and S, for the coefficient of variation for each age and sex. These parameters were estimated based on the penalized maximum likelihood method.²⁴⁻²⁶ These curves were then estimated using an iterative

TABLE 1. Distribution of individuals by sex and year of observation

Place	Boys	Girls	Total
Quito, 1999	459	629	1088
Quito, 2007	730	520	1250
Quito, 2009	344	381	695
Quito, 2011	256	448	704
Santa Elena, 2011	537	535	1072
Tulcán, 2012	233	209	442
Tena, 2012	229	454	683
Total	2788	3146	5934

algorithm that included penalized cubic splines, where the smoothing level was determined by assigning the number of equivalent degrees of freedom (edf).

The adequate number of edf was selected as per Pan and Cole's description,²⁷ based on deviation,²³ Q-tests,²⁸ and the worm plot.²⁹ LMS curves smoothing and the acceleration and deceleration points of the mean curve were verified by inspecting their derivatives. The final models were validated by comparing the expected and observed proportions of observations in a set of percentile bands by age class, with a chi-square goodness-of-fit test (grid test).³⁰ No significant deviations in expected frequencies were observed ($p > 0.1$ for all models). All curves were adjusted and validated with the package of functions in R.³¹

The T test was done to compare height, weight, and BMI in the different age groups of the three samples. Such detailed, comparative statistical analysis of the centiles in the three samples showed that, both graphically and statistically, there were no significant differences in the growth status of children in these three data groups: 1. Quito, 1999, 2. Quito, 2007, and Quito, 2009, and 3. Quito, 2011, Santa Elena, 2011, Tulcán, 2012, and Tena, 2012 ($p \geq 0.05$). Therefore, data from all sub-samples were combined to obtain an overall, larger sample that would allow to estimate the percentile lines more accurately.

Ethical considerations

The study was carried out in accordance with the guidelines established by the Declaration of Helsinki, and a written informed consent was obtained from all participating children's and adolescents' parents or legal guardians. The protocol was approved by the Ethics Committee of both associated institutions: the University Development Commission (Commission Universitaire pour le Développement, CUD) from Belgium and the UTE Review Board from Ecuador.

RESULTS

The study sample was made up of 5934 participants (3146 girls and 2788 boys) (Table 2). Boys were heavier and taller than girls. At 18 years old, the differences between sexes averaged 8 kg and 12.5 cm.

The required level of smoothing was described in terms of edf, which were selected considering the penalized minimum deviation and maintaining the LMS order.

Height (centimeters)

Boys are taller than girls in all age ranges; the difference is more evident as of 13 years old. The reference percentiles for height-for-age in boys and girls are shown in Table 3, together with the M and S values, which provided the best fit to develop the growth references. The LMS models that provided the best fit were LMS (edf(λ) = 0, edf(μ) = 5, edf(σ) = 3) for boys and LMS (edf(λ) = 3, edf(μ) = 5, edf(σ) = 3) for girls. The curves for boys and girls were modeled without bias (edf = 0, and L was set at 1).

Weight (kilograms)

Boys are heavier than girls in all age ranges; the difference is more evident as of 15 years old. The references for weight-for-age in boys and girls are shown in Table 4. The LMS models that provided the best fit to develop the weight references were LMS (edf(λ) = 2, edf(μ) = 5, edf(σ) = 3) for boys and LMS (edf(λ) = 3, edf(μ) = 5, edf(σ) = 3) for girls. A positive asymmetry (L was below 1) was observed at all ages and in both sexes, so the lower centiles were relatively closer to the median, whereas the upper extreme percentiles were relatively more distant from the median.

Body mass index

The references for BMI-for-age in boys and girls are shown in Table 5. The LMS models that provided the best fit to develop the BMI references were LMS (edf(λ) = 3, edf(μ) = 5, edf(σ) = 3) for

TABLE 2. Distribution of participants by age

Age	Boys	Girls	Total
5	69	67	130
6	163	187	350
7	149	183	332
8	156	279	435
9	164	209	373
10	213	268	481
11	224	239	463
12	342	323	665
13	306	281	587
14	286	286	572
15	251	253	504
16	188	230	418
17	182	213	395
18	63	88	151
19	32	40	66
Total	2788	3146	5934

boys and LMS ($\text{edf}(\lambda) = 3$, $\text{edf}(\mu) = 5$, $\text{edf}(\sigma) = 3$) for girls. Compared to weight, BMI showed a more positive asymmetry but a smaller coefficient of variation.

The information included in the tables was represented in curves using percentiles³² (*Annexes 1, 2, 3, and 4*). In all cases, values increased with age. The design of the reference curves was the same as that adopted in Norway, Luxembourg, and Algeria.

The reference curves for girls also show the distribution in age centiles at the time of

menarche in the Ecuadorian population, based on the methodology developed by Lepage.³³ This tool helps to assess the normality of the maturation rate in girls.

DISCUSSION

In this article, we present cross-sectional growth references for height, weight, and BMI for the Ecuadorian population based on a representative sample of children and adolescents aged 5-19 years. The sample was representative because it provided an adequate social and

TABLE 3. Height (cm) of children aged 5-19 years, Ecuador

AGE in years	L	M (p50)	S	p3	p10	p25	p75	p90	p97
BOYS									
5	1	105.8	0.047	96.4	99.4	102.4	109.2	112.3	115.3
6	1	111.6	0.047	101.7	104.8	108	115.1	118.3	121.5
7	1	117.2	0.047	106.8	110.1	113.5	121	124.4	127.7
8	1	122.8	0.048	111.7	115.2	118.8	126.7	130.3	133.9
9	1	127.8	0.049	115.9	119.7	123.5	132	135.9	139.7
10	1	132.6	0.050	119.9	123.9	128	137.1	141.2	145.2
11	1	137.5	0.051	124.2	128.5	132.8	142.3	146.6	150.8
12	1	142.7	0.052	128.6	133.1	137.7	147.8	152.4	156.9
13	1	148.3	0.054	133.2	138	142.9	153.7	158.6	163.4
14	1	154.9	0.052	139.5	144.4	149.3	160.4	165.4	170.3
15	1	160.5	0.048	145.9	150.5	155.2	165.7	170.4	175
16	1	163.8	0.043	150.3	154.6	159	168.6	173	177.3
17	1	165.4	0.041	152.7	156.7	160.8	170	174.1	178.2
18	1	165.9	0.040	153.4	157.4	161.4	170.4	174.5	178.5
19	1	166.0	0.039	153.6	157.5	161.6	170.5	174.5	178.5
GIRLS									
5	1	104.2	0.054	93.6	97	100.4	108.1	111.5	114.9
6	1	110.4	0.050	99.9	103.3	106.7	114.2	117.6	120.9
7	1	115.7	0.048	105.2	108.5	111.9	119.5	122.9	126.2
8	1	120.9	0.047	110.1	113.5	117	124.8	128.3	131.7
9	1	126.3	0.047	114.9	118.5	122.2	130.4	134	137.7
10	1	132.2	0.048	120.1	123.9	127.9	136.5	140.4	144.3
11	1	138.9	0.049	126.1	130.1	134.3	143.4	147.6	151.7
12	1	144.5	0.048	131.3	135.5	139.8	149.2	153.4	157.6
13	1	148.8	0.045	136.1	140.1	144.2	153.4	157.5	161.5
14	1	151.4	0.042	139.2	143.1	147	155.8	159.7	163.6
15	1	152.6	0.041	140.7	144.5	148.3	156.8	160.6	164.4
16	1	153.0	0.040	141.2	145	148.8	157.2	161	164.7
17	1	153.1	0.040	141.4	145.1	148.9	157.3	161	164.8
18	1	153.2	0.040	141.5	145.2	149	157.4	161.1	164.9
19	1	153.4	0.040	141.8	145.5	149.3	157.6	161.3	165

cm: centimeters; L: Box-Cox power transformation; S: generalized coefficient of variation; M: 50th percentile; P3: 3rd percentile; P10: 10th percentile; P25: 25th percentile; P75: 75th percentile; P90: 90th percentile; P97: 97th percentile.

geographical representation by means of a strict sampling design.

The data used to develop these curves were collected in different periods, and this may be considered a limitation of the study. However, a comparative statistical analysis of data from the three periods showed that there was no significant difference in the growth pattern of the children in these groups. In addition, the scientific literature provides a history of studies that combined population samples, as the one published by Tanner.³⁴ For this reason,

we decided to combine the data from the three periods mentioned above to obtain a larger sample that would allow to estimate percentile lines in a more accurate manner. Actually, most likely, the Ecuadorian population does not show a detectable secular trend in the period between the three surveys.

To assess the normality of a child's height/weight, it is necessary to have reference data for percentiles P3 and P97 estimated as accurately as possible. Precisely, such extreme percentiles are the ones used to refer a child for a potential

TABLE 4. Weight (kg) of children aged 5-19 years, Ecuador

AGE in years	L	M (p50)	S	p3	p10	p25	p75	p90	p97
BOYS									
5	-1.09	17.6	0.179	13.2	14.3	15.7	20	22.9	26.8
6	-1.01	20.1	0.178	15.1	16.4	18	22.9	26.1	30.3
7	-0.93	22.8	0.178	17	18.5	20.3	25.9	29.5	34.1
8	-0.84	25.5	0.182	18.9	20.6	22.7	29	33.1	38.2
9	-0.74	28.3	0.190	20.6	22.6	25.1	32.4	37.1	42.9
10	-0.62	31.5	0.202	22.4	24.8	27.6	36.3	41.8	48.7
11	-0.49	35.1	0.215	24.3	27.1	30.5	40.8	47.2	55.2
12	-0.37	38.9	0.222	26.4	29.6	33.6	45.4	52.5	61.2
13	-0.29	43	0.218	29.2	32.9	37.3	50	57.6	66.6
14	-0.26	47.9	0.202	33.4	37.3	41.9	55.1	62.7	71.5
15	-0.27	52.6	0.183	37.8	41.9	46.6	59.7	67.1	75.6
16	-0.3	56.1	0.167	41.5	45.6	50.2	62.9	70	78
17	-0.32	58.4	0.152	44.4	48.3	52.8	64.8	71.4	78.8
18	-0.34	59.8	0.140	46.4	50.2	54.4	65.8	71.9	78.8
19	-0.35	60.6	0.132	47.8	51.4	55.5	66.4	72.2	78.7
GIRLS									
5	-0.91	16.9	0.176	12.6	13.7	15.1	19.1	21.7	25
6	-0.87	19.3	0.172	14.5	15.8	17.3	21.8	24.7	28.2
7	-0.84	21.7	0.171	16.3	17.7	19.4	24.5	27.6	31.6
8	-0.83	24.3	0.177	18.1	19.7	21.7	27.6	31.3	35.9
9	-0.72	27.4	0.191	19.8	21.8	24.2	31.3	35.9	41.5
10	-0.45	31.1	0.208	21.7	24.1	27.1	35.9	41.3	47.8
11	-0.15	35.4	0.216	23.8	27	30.6	41	47	53.8
12	0	39.7	0.213	26.6	30.2	34.4	45.9	52.2	59.4
13	-0.14	43.8	0.196	30.5	34.1	38.4	50	56.6	64
14	-0.37	47	0.174	34.5	37.9	41.9	53.1	59.4	66.8
15	-0.54	49.2	0.158	37.3	40.6	44.4	55	61.1	68.2
16	-0.66	50.6	0.147	39.2	42.3	45.9	56.1	62	68.8
17	-0.72	51.4	0.140	40.3	43.4	46.9	56.7	62.4	69
18	-0.76	51.8	0.137	40.9	43.9	47.4	57	62.6	69.1
19	-0.77	52	0.135	41.2	44.2	47.6	57.2	62.7	69.1

kg: kilograms; L: Box-Cox power transformation; S: generalized coefficient of variation; M: 50th percentile; P3: 3rd percentile; P10: 10th percentile; P25: 25th percentile; P75: 75th percentile; P90: 90th percentile; P97: 97th percentile.

additional medical examination. The data set on which references were based is large and representative enough of the study population to warrant the best estimation possible of the P3 and P97 percentile lines. In addition, the percentiles used in the current reference curves have been estimated based on the most advanced techniques, i.e., the LMS method developed by Tim Cole.²³

Growth references provide authorities with information about children's growth status and are critical to identify groups and individuals at

risk for disease or requiring urgent care.³⁵ Growth curves are used in the detection, surveillance, and follow-up of children's and adolescents' health, and are adequate to detect nutritional disorders.³⁶ These references are a useful tool for the static and dynamic diagnosis of growth disorders, to track growth in surveillance systems, and analyze and report growth data and trends in different populations.³⁷

Reference curves, developed for the Ecuadorian population, allow to detect children whose height/weight is above or below the

TABLE 5. Body mass index (BMI, kg/m²) of children aged 5-19 years, Ecuador

AGE in years	L	M (p50)	S	p3	p10	p25	p75	p90	p97
BOYS									
5	-3.35	15.8	0.094	13.8	14.3	15	17	18.5	20.7
6	-2.74	16.2	0.107	13.8	14.4	15.2	17.6	19.2	21.7
7	-2.23	16.6	0.119	13.8	14.5	15.4	18.1	20	22.7
8	-1.82	17	0.132	13.8	14.6	15.6	18.7	20.8	23.6
9	-1.49	17.4	0.142	13.9	14.8	15.9	19.4	21.6	24.6
10	-1.23	18	0.141	14.1	15.1	16.3	20.1	22.5	25.6
11	-1.04	18.5	0.147	14.3	15.4	16.8	20.7	23.2	26.4
12	-0.91	19	0.148	14.6	15.8	17.2	21.3	23.8	27
13	-0.81	19.5	0.147	15	16.2	17.6	21.8	24.3	27.4
14	-0.73	20	0.142	15.4	16.7	18.1	22.3	24.7	27.6
15	-0.66	20.5	0.146	15.9	17.2	18.6	22.7	25	27.8
16	-0.58	20.9	0.139	16.4	17.6	19.1	23.1	25.3	27.8
17	-0.49	21.3	0.133	16.8	18.1	19.5	23.4	25.5	27.9
18	-0.4	21.7	0.127	17.2	18.5	19.9	23.7	25.7	27.9
19	-0.31	22	0.122	17.6	18.9	20.3	23.9	25.8	27.9
GIRLS									
5	-1.88	15.6	0.116	12.9	13.6	14.5	16.9	18.6	20.7
6	-1.65	15.9	0.121	13.1	13.9	14.7	17.4	19.1	21.2
7	-1.46	16.3	0.128	13.2	14	15	17.8	19.6	21.9
8	-1.29	16.7	0.136	13.4	14.3	15.3	18.4	20.4	22.8
9	-1.12	17.2	0.144	13.6	14.5	15.7	19.1	21.2	23.8
10	-0.96	17.8	0.130	13.8	14.9	16.1	19.8	22	24.7
11	-0.83	18.4	0.133	14.2	15.3	16.6	20.5	22.8	25.6
12	-0.75	19	0.133	14.7	15.8	17.2	21.2	23.5	26.3
13	-0.69	19.8	0.150	15.3	16.5	17.9	22	24.3	27.1
14	-0.65	20.5	0.145	15.9	17.2	18.6	22.7	25	27.7
15	-0.62	21.1	0.139	16.5	17.8	19.2	23.2	25.5	28.1
16	-0.58	21.6	0.134	17	18.3	19.8	23.7	25.9	28.3
17	-0.54	21.9	0.129	17.5	18.7	20.2	24	26.1	28.5
18	-0.5	22.2	0.124	17.8	19.1	20.5	24.2	26.3	28.5
19	-0.47	22.5	0.120	18.1	19.4	20.8	24.4	26.4	28.6

L: Box-Cox power transformation; S: generalized coefficient of variation; M: 50th percentile; P3: 3rd percentile; P10: 10th percentile; P25: 25th percentile; P75: 75th percentile; P90: 90th percentile; P97: 97th percentile

“normal variation” (in general, above or below the P97 or P3, respectively). Such curves constitute a reliable tool only if they correctly represent the population, i.e., if data may be considered a representative sample of the population. For this reason, reference curves based on a study population always have a better performance than any other type of curves.

The reference curves published by the WHO are of great value as a common global reference that enables countries to establish their growth status. However, the WHO curves may hardly be representative of all other populations, especially during puberty and adolescence, when genetic, geographical, and socioeconomic differences are fully expressed. They are very useful for countries that lack their own growth data to develop local reference curves.¹²

It is worth noting some of the limitations of this study, such as the small number of data corresponding to the extreme ages (5 and 19 years), which did not prevent us from achieving a good fit. In fact, based on the statistical analysis, the models meet the assumption of normality after performing the power transformation.

Since at that time there was no global growth reference for this age group, these new curves should be used in the clinical practice in Ecuador as a complement of growth assessment, which, to date, has been done based exclusively on international tools.

CONCLUSION

The tables and curves obtained with this study are the first descriptive growth references for Ecuadorian children and adolescents aged 5-19 years; therefore, they may be used as a national, supplementary instrument for growth assessment and serve as the starting point for further research about this topic in Ecuador. ■

Acknowledgments

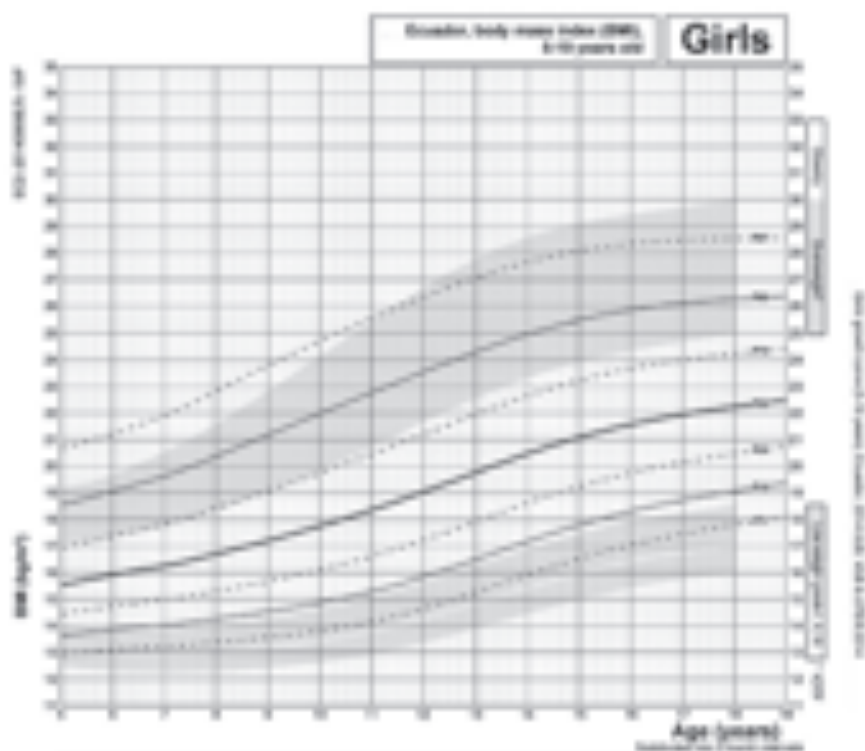
We would like to thank the more than 6000 children and adolescents, and their parents, for participating in the surveys, the schools, and the local authorities of the cities of Tulcán, Tena, Quito, and Santa Elena. Also, we want to thank the students of the school of medicine of the School of Health Sciences Eugenio Espejo, UTE, for their help with the collection of anthropometric measurements. Finally, we thank Professor Horacio Lejarraga for his contributions to the final manuscript.

REFERENCES

1. Lejarraga H. Consideraciones sobre el uso de tablas de crecimiento en Argentina. *Arch Argent Pediatr.* 2007; 105(6):545-51.
2. WHO Multicentre Growth Reference Study Group. WHO Child Growth Standards based on length/height, weight and age. *Acta Paediatr.* 2006; (Suppl 450):76-85.
3. Hamill PV, Drizd T, Johnson CL, Reed RB, et al. NCHS Growth Curves for children, Birth-18 years. United States. *Vital Health Stat 11.* 1977; (165):1-74.
4. De Onis M, Onvango AW, Borghi E, Sivam A, et al. Development of a WHO growth references for school-aged children and adolescents. *Bull World Health Organ.* 2007; 85(9):660-7.
5. Kulaga Z, Litwin M, Tkaczyk M, Rózdzyńska A, et al. The height-, weight-, and BMI-for-age of Polish school-aged children and adolescents relative to international and local growth references. *BMC Public Health.* 2010; 10:109.
6. Rosario AS, Schienkiewitz A, Neuhauser H. German height references for children aged 0 to under 18 years compared to WHO and CDC growth charts. *Ann Hum Biol.* 2011; 38(2):121-30.
7. Sánchez González E, Carrascosa Lezcano A, Fernández García JM, Ferrández Longás A, et al. Estudios españoles de crecimiento: situación actual, utilidad y recomendaciones de uso. *An Pediatr (Barc).* 2011; 74(3):193.e1-16.
8. So HK, Nelson EA, Sung RY, Ng PC. Implications of using World Health Organization growth reference (2007) for identifying growth problems in Hong Kong children aged 6 to 18 years. *Hong Kong Med J.* 2011; 17(3):174-9.
9. Atalah S, Loaiza S, Taibo M. Estado nutricional en escolares chilenos según la referencia NCHS y OMS 2007. *Nutr Hosp.* 2012; 27(1):1-6.
10. Orden A, Apezteguía M. Weight and height centiles of Argentinian children and adolescents: a comparison with WHO and national growth references. *Ann Hum Biol.* 2016; 43(1):9-17.
11. Tarupi WA, Lepage Y, Hauspie R, Félix ML, et al. Estudio transversal del crecimiento infantil y de adolescentes en Ecuador. *Rev Argent Antropol Biol.* 2019; 21(2):e006.
12. Milani S, Buckler JM, Kelnar CHJ, Benso L, et al. The use of local reference growth charts for clinical use or a universal standard: a balanced appraisal. *J Endocrinol Invest.* 2012; 35(2):224-6.
13. Lejarraga H, Orfila G. Estándares de peso y estatura para niñas y niños argentinos desde el nacimiento hasta la madurez. *Arch Argent Pediatr.* 1987; 85(4):209-22.
14. López de Blanco M, Izaguirre de Espinoza I, Macías de Tomei C. Crecimiento y maduración física, bases para el diagnóstico y seguimiento clínico. Madrid: Panamericana; 2013.
15. Duran P, Merker A, Briceño G, Colón E, et al. Colombian References growth curves for height, weight, body mass index and head circumference. *Acta Paediatr.* 2016; 105(3):116-25.
16. Wright CM, Booth IW, Buckler JMH, Cameron N, et al. Growth reference charts for use in the United Kingdom. *Arch Dis Child.* 2002; 86(1):11-4.
17. Kagawa M, Tahara Y, Moji K, Nakao R, et al. Secular changes in growth among Japanese children over 100 years (1900-2000). *Asia Pac J Clin Nutr.* 2011; 20(2):180-9.
18. Roelants M, Hauspie R, Hoppenbrouwers K. References for growth and pubertal development from birth to 21 years in Flanders, Belgium. *Ann Hum Biol.* 2009; 36(6):680-94.
19. Monnier C, Vercauteren M, Susanne C. Estudio de crecimiento de la población escolar de Quito (Ecuador). *Antropo.* 2003; 5:9-20.

20. Monnier C, Hauspie R, Cruz Albornoz J. Estudio del crecimiento y desarrollo de niños ecuatorianos residentes en Quito, según su origen social. *Tsafiqui*, 2011; 2(2):129-42.
21. World Health Organization. Physical status: the use of and interpretation of anthropometry: Report of a WHO Expert Committee. Geneva: WHO; 1995.
22. World Health Organization. Multicentre Growth references Study Group. WHO child growth standards: length-for-age, weight-for-age, weight-for-length, weight-for-height, and body mass index-for age: methods and development. Geneva: WHO; 2006.
23. Cole TJ, Green PJ. Smoothing reference centile curves: the LMS method and penalised likelihood. *Stat Med*. 1992; 11(10):1305-19.
24. Cole TJ. Using the LMS method to measure skewness in the NCHS and Dutch national height standards. *Ann Hum Biol*. 1989; 16(5):407-19.
25. Cole TJ. The LMS method for constructing normalized growth standards. *Eur J Clin Nutr*. 1990; 44(1):45-60.
26. Cole TJ. Constructing growth charts smoothed across time and space. In: Hauspie R, Lindgren G, Falkner F. *Essays on Auxology presented to James Mourilyan Tanner*. UK: Castlemead; 1995. Pages 76-88.
27. Pan H, Cole TJ. A comparison of goodness of fit tests for age-related reference ranges. *Stat Med*. 2004; 23(11):1749-65.
28. Royston P, Wright EM. Goodness-of-fit statistics for age-specific reference intervals. *Stat Med*. 2000; 19(21):2943-62.
29. Van Buuren S, Fredriks M. Worm plot: A simple diagnostic device for modelling growth reference curves. *Stat Med*. 2001; 20(8):1259-77.
30. Healy M, Rasbash J, Yang M. Distribution-free estimation of age-related centiles. *Ann Hum Biol*. 1988; 15(1):17-22.
31. R Core Team. R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. 2018. [Accessed on: September 9th, 2019]. Available at: <https://www.R-project.org/>.
32. Lejarraga H. ¿Qué son los percentilos? *Rev Hosp Niños (B Aires)*. 1974; 16(63):45-7.
33. Lepage Y, Tarupi W, Campbell J, Monnier C, et al. Edad de la menarquia en Ecuador. *Antropo*. 2014; 31:1-8.
34. Tanner J, Whitehouse R, Takaishi M. Standards from birth to maturity for height, weight, height velocity and weight velocity: British children, 1965. II. *Arch Dis Child*. 1966; 41(220):613-35.
35. De Onis M, Garza C, Victoria CG, Onyango AW, et al. The WHO Multicentre Growth References Study: Planning, study design, and methodology. *Food Nutr Bull*. 2004; 25(1 Suppl.):S15-26.
36. Fayter D, Nixon J, Hartley S, Rithalia A, et al. Effectiveness and cost-effectiveness of height-screening programmes during the primary school years: a systematic review. *Arch Dis Child*. 2008; 93(4):278-84.
37. De Onis M, Garza C, Victoria CG, Bhan MK, et al. The WHO Multicentre Growth Reference Study: Rationale, planning, and implementation. *Food Nutr Bull*. 2004; 25(Suppl 1):S3-89.

ANNEX 2. Ecuador, body mass index, 5-19 years old. GIRLS



Height and weight standards*

© *Ministerio de Educación del Ecuador* y *Organización Mundial de la Salud*. All rights reserved.
 The attached curves show the height and weight growth in a group of more than 5000 Ecuadorian children and adolescents aged 5 to 19 years. (Ecuadorian cross-sectional surveys were administered in July (2000, 2007, 2010 and 2015), June (2011), October (2012), and June (2013) to students from public and private schools.)¹ Measured children came from different socioeconomic groups. Their parents' level of education and occupation reflect the diversity of Ecuadorian populations.

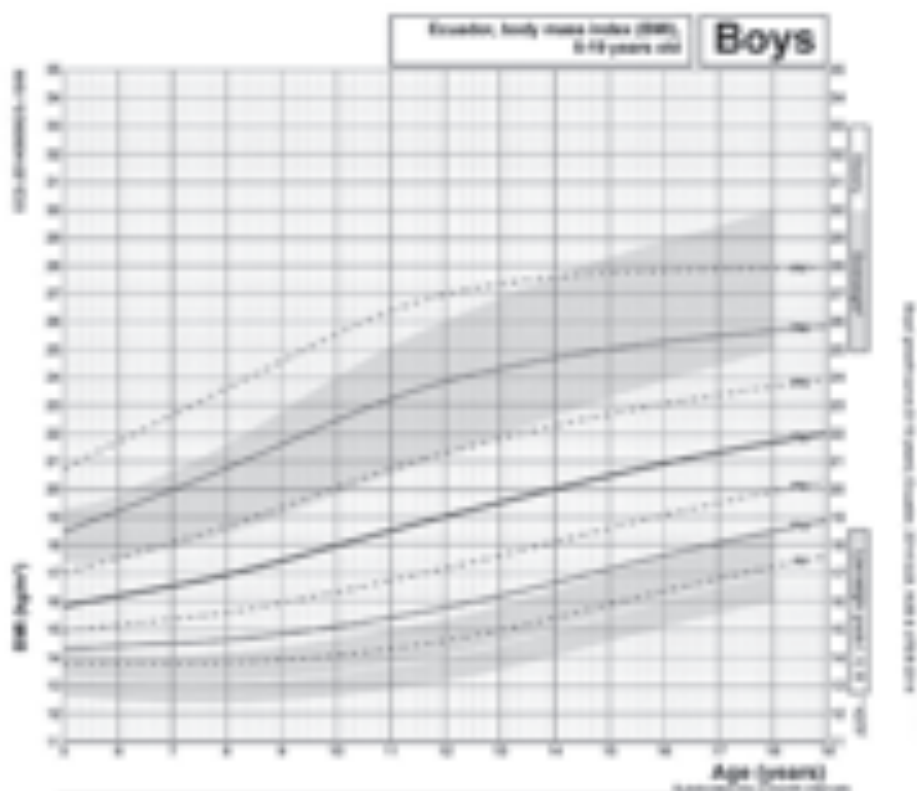
Chart interpretation: The curves show a measurement distribution in a group of children and allow to see the position of an individual within each group. Above the 50th percentile, which corresponds to the median, you can locate 50% of the group below and 50% of the group above. For example, the 10th percentile represents, at each age, the value below which 10% of the population is located; individuals outside the 10th and 90th percentiles are more than 2 standard deviations away from the median. It is recommended to consult these children because they are at risk for developing a disease, as well as those whose growth curve is deviated without injury.

Measurement technique: **Weight:** The child is weighed wearing light underwear and with no shoes on. **Height:** The child lies on the standing height bed not rigidly, with the back against the padlock, the back together, and the arms and legs hanging on the sides of the body. The head should rest on the bar and the child has to be looking straight ahead. The middle point of the padlock should be moved towards the vertex point of the head, without pressing down. **BMI (body mass index):** Mass (weight) in kilograms, divided by the square of the height (in meters), (kg/m²).²

¹ This project was conducted with the help of Universidad César de Velasco (2005), Viga Universidad Bruni (2006) and Universidad Tecnológica Equinoccia (2010 study series) and program.

² Data were collected by: © *Ministerio de Educación del Ecuador* y *Organización Mundial de la Salud*. © *Ministerio de Educación del Ecuador*, © *Organización Mundial de la Salud* and with permission students for the 2011-2012 academic year of the school of teachers of the School of Health Sciences Eugenio Espejo.

ANNEX 4. Ecuador, body mass index, 5-19 years old. BOYS



Height and weight standards¹

© Monica M. Kuczmarski, W. Taylor F. Johnson, R. Johnson, J. Campbell, W. Flegal, R. Flegal, and M. Hernandez. The attached curves reflect the height and weight growth of a group of more than 1000 Ecuadorian children and adolescents aged 5–19 years. However, cross-sectional curves were administered in July (1998, 2007, 2008, and 2011), March (2005, 2010), June (2010), and June (2012) to students from public and private schools.¹ Observed values were from different socioeconomic groups. Their parents' level of education and occupation reflect the diversity of Ecuadorian populations.

Chart interpretation: The curves show a measurement distribution in a group of children and allow to see the position of an individual within each group. Above the 50th percentile, which corresponds to the median, you can locate 50% of the group below and 50% of the group above. For example, the 10th percentile represents, at each age, the value below which 10% of the population is located. Individuals outside the 5th and 95th percentiles are more than 2 standard deviations away from the median. It is recommended to correct these children because they are at risk for developing a disease, as well as those whose growth curve is decelerating before puberty.

Measurement technique: Weight: The child is weighed wearing light underwear and with no shoes on. Height: The child lies on the stadiometer upright but not rigidly, with the back against the stadiometer, the feet together, and the arms and hands hanging on the side of the body. The head should not be bent forward and the child looks at looking straight ahead. The middle point of the stadiometer should be centered exactly the center point of the head, without crossing over. BMI (body mass index): Mass in weight (in kilograms) divided by the square of the height (in meters). $\text{BMI} = \frac{\text{kg}}{\text{m}^2}$.

¹This project was conducted with the help of Universidad San de Guayaquil (USG), Viga Universidad Guayaquil (VUG) and Universidad Tecnológica Equinoccial (UTE) Guayaquil, and a UNICEF program.

²Data were collected by: E. Morona, T. Lajuga, G. Paredes, A. Lajuga, C. Morona, J. Cruz-Alfaro, J. Guzmán, R. Guzmán, W. Tarazon, J. Campobasso, and 10th and 11th grade students for the 2011–2012 academic year of the school of medicine of the School of Health Sciences (FESPE).

Universidad San de Guayaquil (USG), Viga Universidad Guayaquil (VUG), Universidad Tecnológica Equinoccial de Guayaquil (UTE).

Adaptación y validación de la versión argentina de un instrumento para evaluar actividades de desarrollo profesional continuo

Adaptation and validation of the Argentine version of an instrument to assess continuing professional development activities

Méd. Laura Fraguas^a, Méd. Valeria Vietto^a, Mgtr. Dolores Arceo^a,
Dr. Fernando Vázquez Peña^a y Dr. Eduardo Durante^a

RESUMEN

Introducción. Investigadores canadienses desarrollaron un cuestionario autoadministrado para indagar sobre la intención de los participantes de actividades de desarrollo profesional continuo (DPC) de transferir los conocimientos adquiridos en ámbitos áulicos a la práctica clínica. Su uso podría facilitar los procesos de mejora de la calidad en dichas actividades de DPC.

Objetivo. Realizar la traducción y adaptación transcultural y validación del cuestionario REACTION (*A theory-based instrument to assess the impact of continuing professional development activities on professional behavior change*) para su uso en la Argentina, a partir de la versión original en inglés.

Población y métodos. Se realizó la traducción y adaptación transcultural de los 12 ítems del instrumento, con un proceso de cinco pasos. La validez de constructo se exploró mediante el análisis factorial exploratorio, y la confiabilidad, a través del coeficiente de Cronbach y el coeficiente G.

Resultados. La versión final del cuestionario se aplicó a una muestra de 133 médicos asistentes a 9 actividades presenciales de DPC de un hospital universitario de la Ciudad de Buenos Aires (edad promedio: 38 años; el 23,3 %, hombres; el 76 %, médicos de familia). El análisis factorial exploratorio arrojó 3 factores (influencia social, confianza en las capacidades propias y criterio ético). El coeficiente de Cronbach fue 0,82 y el coeficiente G fue 0,72.

Conclusiones. Se realizó la adaptación y validación de la versión argentina del instrumento REACTION para evaluar el impacto del DPC enfocado en el entrenamiento de habilidades clínicas en la intención de los médicos de implementarlo en su práctica.

Palabras clave: educación médica, educación, actitud del personal de salud, encuestas y cuestionarios, actitud.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2020.125>

Texto completo en inglés:

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2020.eng.125>

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

Correspondencia:
Méd. Laura Fraguas:
laura.fraguas@hospitalitaliano.org.ar

Financiamiento:
El presente trabajo de investigación fue realizado, en parte, con el apoyo de las Becas SALUD INVESTIGA "Dr. Abraam Sonis", otorgadas por el Ministerio de Salud de la Nación Argentina, a través de la Dirección de Investigación para la Salud.

Conflicto de intereses:
Ninguno que declarar.

Recibido: 6-2-2019
Aceptado: 17-10-2019

Cómo citar: Fraguas L, Vietto V, Arceo D, Vázquez Peña F, Durante E. Adaptación y validación de la versión argentina de un instrumento para evaluar actividades de desarrollo profesional continuo. *Arch Argent Pediatr* 2020;118(2):125-129.

INTRODUCCIÓN

Existe un creciente interés en impulsar iniciativas que permitan la transferencia del conocimiento (*knowledge translation*) para reducir la brecha entre la generación del conocimiento científico y la mejoría de los cuidados de la salud de la población.¹ En este proceso, dinámico e iterativo, interactúan múltiples actores en distintos niveles (individual, social y organizacional): pacientes, investigadores, educadores, decisores de políticas y profesionales de la salud.

Un componente del complejo sistema de la transferencia del conocimiento es el desarrollo profesional continuo (DPC), que involucra el mantenimiento y la adquisición de nuevas competencias, acompañado de una práctica reflexiva y de la consideración de factores contextuales, en una comunidad de práctica.^{2,3}

El impacto de las actividades de DPC en el desempeño de los profesionales depende, en parte, de las estrategias empleadas en su diseño. Las sesiones interactivas, que involucran técnicas participativas y enfocadas en la oportunidad de practicar habilidades, promueven un mayor grado de cambio en la práctica profesional en comparación con las actividades más tradicionales, en las que la interacción, la discusión y la aplicación del nuevo conocimiento son escasas.⁴

Además, la transferencia del nuevo conocimiento a la práctica clínica depende de las decisiones

individuales de los profesionales, que son influidas por factores sociocognitivos. Si bien se han propuesto diversos marcos teóricos que podrían explicar la conducta profesional, las variables identificadas como más relevantes para predecir su comportamiento incluyen la confianza en las capacidades propias, las creencias sobre las posibles consecuencias, las normas morales, las influencias sociales y los hábitos.⁵

Estos aspectos fueron tenidos en cuenta por un grupo de investigadores canadienses, quienes desarrollaron un cuestionario que permitía evaluar la intención de los participantes en actividades de DPC de implementar las habilidades adquiridas en su propia práctica.^{6,7} El cuestionario *REACTION (A theory-based instrument to assess the impact of continuing professional development activities on professional behavior change)* es una herramienta autoadministrada, sencilla y breve, que podría proporcionar información para facilitar los procesos de mejora de la calidad de las actividades de DPC. Esta investigación tuvo como objetivo realizar la traducción y adaptación transcultural de este cuestionario para su uso en la Argentina, a partir de la versión original en inglés, y aportar evidencia de su validez y confiabilidad.

POBLACIÓN Y MÉTODO

El *REACTION* es un cuestionario multidimensional conformado por 12 ítems, que responden a 5 constructos: confianza en las capacidades propias, creencias sobre las posibles consecuencias, normas morales, intención e influencias sociales. Cada elemento de la herramienta se evalúa mediante una escala de tipo Likert con 7 puntos, a excepción del ítem número 2, el cual presenta 5 opciones.⁷

Luego de obtener la autorización de los autores originales,⁷ se realizó un proceso de traducción y adaptación transcultural del cuestionario *REACTION* siguiendo la secuencia de pasos descrita por Ramada-Rodilla.⁸ Primero, dos traductores bilingües no matriculados realizaron, en forma independiente, la traducción directa de la herramienta al idioma español (versión argentina). Tras realizar la síntesis de ambas traducciones, se desarrolló la traducción inversa. Después, se reunió un panel de expertos, conformado por los investigadores y los traductores participantes, para consolidar la versión argentina prefinal. Esta fue empleada en una prueba piloto con el fin de evaluar su aplicabilidad.

En una segunda etapa, se evaluó la validez del instrumento, mediante un estudio analítico de corte transversal. Se realizó un muestreo consecutivo y se invitó a participar a médicos que habían asistido a actividades de DPC enfocadas en el entrenamiento en una habilidad profesional.

Las actividades de DPC elegibles fueron aquellas desarrolladas en modalidad presencial, en grupos no mayores de 50 participantes, cuyos objetivos de aprendizaje se encontraban enfocados en un cambio de conducta, sobre temas clínicos o quirúrgicos. Estas actividades debían consistir en una intervención única, que incluyera, al menos, el 25% de interactividad (considerada en términos de duración en tiempo del intercambio activo de los participantes entre sí y con el instructor), con una duración mínima de una hora y máxima de tres.⁶

Los datos recolectados sobre los participantes fueron sexo, edad y especialidad médica. Además, se registraron la habilidad a la que se dirigía la sesión de entrenamiento, su ámbito de aplicación, la duración en horas de la actividad y los recursos de enseñanza utilizados.

Se aplicó la versión de la herramienta *REACTION* obtenida en la primera fase del estudio, en forma anónima, autoadministrada y en soporte impreso, con la obtención previa del consentimiento informado oral de los participantes. El estudio se llevó a cabo entre junio de 2017 y abril de 2018.

Análisis estadístico

Se realizó la tabulación y estadística descriptiva de las variables demográficas de los participantes. Para las variables numéricas continuas, se calcularon las medidas de estimación central y dispersión correspondientes según su distribución, y las variables categóricas se describieron como proporciones.

La validez de constructo del cuestionario se examinó a través de un análisis factorial exploratorio (AFE), por el método de componentes principales y empleando la rotación Varimax. La confiabilidad se evaluó mediante el estadístico alfa de Cronbach (considerándose un valor aceptable entre 0,70 y 0,90)⁹ y el coeficiente de generalizabilidad (G). Para estos análisis, se emplearon los *softwares* PSPP y EduG 6.1e. Se utilizó un diseño de generalizabilidad de dos facetas –observaciones (O), como faceta de diferenciación, e ítems (I), como faceta de generalizabilidad–: O/I. Este diseño permitió la estimación de los componentes de varianza de

dichas fuentes, así como de la interacción entre las observaciones y los ítems. Dado que el 10 % de los cuestionarios tenían algún dato faltante y para darle mayor estabilidad al análisis del coeficiente G, se imputaron los valores faltantes mediante la técnica de sustitución por la media de los valores válidos.¹⁰

Sobre la base de un total de 12 ítems que formaban el cuestionario, y considerando necesario contar con, al menos, 10 observaciones para cada uno de ellos para realizar el AFE, se estimó un tamaño muestral de 120 sujetos.¹⁰

Consideraciones éticas

El protocolo de este estudio fue aprobado por el Comité de Ética de Protocolos de Investigación del Hospital Italiano de Buenos Aires (HIBA), con el número de protocolo 2864.

RESULTADOS

Fase I: traducción y adaptación transcultural

Tras completar los pasos del proceso de traducción y adaptación transcultural, se obtuvo el cuestionario consolidado en español, versión argentina, que se adjunta como *Anexo* (véase en formato electrónico). La prueba piloto se realizó con 25 médicos que habían asistido a una actividad de DPC dirigida a la capacitación en indicaciones y colocación del implante anticonceptivo subdérmico. Los encuestados no realizaron sugerencias de nuevos cambios al instrumento. El análisis de confiabilidad, a través del coeficiente G, fue de 0,87, con una varianza de los participantes del 36 %.

Fase II: evaluación de la validez del instrumento

Se aplicó el cuestionario a 133 médicos asistentes a nueve actividades de DPC. El promedio de edad fue de 38 años (desvío estándar -DE- 9). El 23 % de los encuestados fueron hombres, y el 76 %, médicos de familia. Todas las actividades tuvieron una duración de dos horas. Se utilizaron diversas estrategias educativas,

como discusión en grupos, discusión de casos clínicos, juego de roles y uso de simuladores (véase la Tabla 1).

El número de cuestionarios completos para el AFE fue 120. Si bien, en el cuestionario original,⁸ se describieron cinco factores, en nuestro análisis, los ítems se agruparon en tres factores. El coeficiente alfa de Cronbach tuvo un valor de 0,827. En la Tabla 2, se muestran las saturaciones del AFE para cada uno de los ítems y los coeficientes alfa para cada factor. El coeficiente G absoluto fue de 0,72. La varianza asociada a la faceta observaciones fue del 17,3 %.

DISCUSIÓN

Esta investigación desarrolló un proceso de traducción y adaptación transcultural del cuestionario *REACTION*, desarrollado por un equipo canadiense de expertos en DPC y transferencia del conocimiento, y aportó pruebas de su validez para ser usado en la Argentina. Luego de administrar el instrumento consolidado en la versión argentina a 133 participantes en 9 actividades interactivas de DPC, se observó que su confiabilidad, medida tanto por el coeficiente alfa de Cronbach como por el coeficiente G, fue adecuada. En el AFE, los doce ítems que componían el cuestionario saturaron en grado aceptable en tres factores, a los que se denominó influencia social, confianza en las capacidades propias y criterio ético.

En el factor que representaba la **influencia social**, saturaron los tres ítems 2, 6 y 9, que respondían al mismo constructo en el cuestionario original.⁷ El dominio **confianza en las capacidades propias** estuvo representado por los ítems pertenecientes a *intención* (1 y 7), a *creencia en las propias capacidades* (3, 5 y 11) y por un elemento del constructo *norma moral* (10) del cuestionario original. Por último, en **criterio ético**, saturaron las preguntas del dominio *creencia en las consecuencias* (8 y 12) y el ítem restante del constructo *norma moral* (4).

TABLA 1. Características de las actividades de desarrollo profesional continuo evaluadas

Actividad	Nº de actividades	Nº de participantes N (%)
Implante subdérmico de etonogestrel	3	50 (38 %)
Sistema intrauterino liberador de levonorgestrel	1	13 (10 %)
Insulinización	3	42 (31 %)
Vértigo posicional paroxístico benigno	1	19 (14 %)
Síndrome miofascial del trapecio superior	1	9 (7 %)

Si bien la diferencia en el número de factores identificados en nuestro estudio con respecto al cuestionario original podría considerarse una limitación, se cree que la reagrupación de los elementos se debe a la complejidad del marco teórico que le da sustento a la herramienta, cuya naturaleza repetitiva¹¹ podría dificultar la discriminación de ciertos constructos. La confluencia de elementos relacionados con la intención, las creencias en las capacidades propias y la norma moral en un mismo factor podría explicarse desde el marco teórico integrado propuesto por Godin y col.,⁷ y estaría en concordancia con el concepto de autoeficacia percibida, acuñado por Bandura. Este autor denomina con este término la confianza de una persona en su capacidad para lograr los resultados deseados al llevar a cabo una tarea específica y sostiene que constituye un determinante mayor de la intención.¹²

Además, la convergencia de los ítems vinculados con las *creencias en las consecuencias* y la *norma moral* en el factor que se denomina **criterio ético** podría relacionarse con el principio moral de no maleficencia.¹³ Debido a que los ítems 12 y

8 indagan sobre la apreciación de la conducta a la que se enfoca la actividad de DPC como dañina/beneficiosa o como útil/inútil, respectivamente, parece aceptable que hayan saturado en el mismo factor que el ítem 4, que interroga si el profesional considera esa conducta como ética o no ética.

El cuestionario *REACTION* permite evaluar la intención de los profesionales de la salud de aplicar los conocimientos adquiridos en una sesión de DPC y facilitar una práctica docente reflexiva. Si bien este es un paso fundamental para el proceso de transferencia de conocimiento, es necesario tener en cuenta que la herramienta no permite medir el grado de implementación real en la práctica clínica o la calidad de atención que reciben los pacientes.

Como limitación de nuestro estudio, es necesario destacar que, para el proceso de validación, se aplicó el cuestionario en diversas actividades de DPC de un solo centro universitario de la Ciudad de Buenos Aires. Sería recomendable su aplicación en otros ámbitos de formación continua del país para documentar información adicional sobre su validez en diferentes entornos académicos.

TABLA 2. Análisis factorial exploratorio: saturación de los ítems en cada factor

Ítem	Pregunta	Dominio en el cuestionario original	Dominios en la versión argentina del cuestionario		
			Confianza en las propias capacidades	Criterio ético	Influencia social
1	Me propongo (conducta).	Intención	0,657		
3	Estoy seguro de que podría (conducta) si quisiera.	Creencia en las propias capacidades	0,776		
5	Para mí, (conducta) sería...	Creencia en las propias capacidades	0,616		
7	Yo planeo (conducta).	Intención	0,556		
10	Sería aceptable (conducta).	Norma moral	0,515		
11	Tengo la habilidad de (conducta).	Creencia en las propias capacidades	0,718		
4	(Conducta) es la conducta ética para seguir.	Norma moral		0,629	
8	En general, pienso que (conducta) es...	Creencia en las consecuencias		0,865	
12	En general, pienso que (conducta) es...	Creencia en las consecuencias		0,844	
2	A mi entender, el porcentaje de mis colegas que (conducta) es...	Influencia social			0,588
6	Ahora, piense en un compañero/a de trabajo a quien respete como profesional. En su opinión, le parece que él/ella (conducta).	Influencia social			0,718
9	La mayoría de las personas que son importantes para mí en mi profesión (conducta).	Influencia social			0,815
Alfa de Cronbach			0,791	0,715	0,630

Mediante futuras investigaciones, se podría ampliar el espectro de destinatarios para su uso, que incluyera otras profesiones de la salud que, habitualmente, requieren actividades de DPC para mantener las competencias clínicas. Asimismo, como lo sugieren los desarrolladores del instrumento,¹⁰ se podría evaluar su aplicación en otras actividades de DPC enfocadas en el cambio de conductas y no solo en el entrenamiento en habilidades específicas. Además, teniendo en cuenta la redundancia aparente de algunos ítems¹¹ y la confluencia de factores observada en nuestro estudio, se podría desarrollar una versión simplificada del instrumento para facilitar su aplicabilidad.

CONCLUSIONES

Mediante esta investigación, se obtuvo una versión argentina del instrumento *REACTION* para evaluar el impacto de las actividades de DPC enfocadas en el entrenamiento de habilidades clínicas en la intención de los médicos de implementarlas en su práctica. ■

Agradecimientos

Fundación MF, Servicio de Medicina Familiar y Comunitaria del HIBA, Servicio de Ginecología del HIBA, Instituto Universitario del HIBA, Comité de Residentes del HIBA, Federación Argentina de Medicina Familiar y General (FAMFyG), Programa de Educación Continua en Salud Familiar, Ambulatoria y Comunitaria (PROFAM), Dr. Sergio Giannasi, Dra. Lorena Bozza, Dr. Rafael Pérez Vidal, Dra. Sofía Catoggio, Dra. Yamila Mahumud, Dra. Verónica Kojdamanian, Dr. Manuel Rodríguez, Dra. María José Salas, Dr. Facundo Pelorosso, Dra. Victoria Salgado, Dr. Santiago Esteban.

REFERENCIAS

1. Straus SE, Tetroe J, Graham ID (eds.). *Knowledge Translation in health care: moving from evidence to practice*. 2nd ed. Toronto: Wiley Blackwell; 2013.
2. Davis D, Barnes BE, Fox R (eds.). *The continuing professional development of physicians: from research to practice*. Chicago: American Medical Association; 2003.
3. Prior Filipe H, Gwen Mack H, Golnik KC. Continuing professional development: progress beyond continuing medical education. *Ann Eye Sci*. 2017; 2:46.
4. Davis D, O'Brien MAT, Freemantle N, Wolf FM, et al. Impact of Formal Continuing Medical Education Do Conferences, Workshops, Rounds, and Other Traditional Continuing Education Activities Change Physician Behavior or Health Care Outcomes? *JAMA*. 1999; 282(9):867-74.
5. Godin G, Belanger-Gravel A, Eccles M, Grimshaw J. Healthcare professionals' intentions and behaviours: a systematic review of studies based on social cognitive theories. *Implement Sci*. 2008; 3:36.
6. Légaré F, Borduas F, Jacques A, Laprise R, et al. Developing a theory-based instrument to assess the impact of continuing professional development activities on clinical practice: a study protocol. *Implement Sci*. 2011; 6:17.
7. Légaré F, Borduas F, Freitas A, Jacques A, et al. Development of a simple 12-item theory-based instrument to assess the impact of continuing professional development on clinical behavioral intentions. *PLoS One*. 2014; 9(3):e91013.
8. Ramada-Rodilla JM, Serra-Pujadas C, Delclós-Clanchet GL. Adaptación cultural y validación de cuestionarios de salud: revisión y recomendaciones metodológicas. *Salud Pública Méx*. 2013; 55(1):57-66.
9. Hair J, Black W, Babin B, Anderson RE. *Multivariate Data Analysis*. 8th ed. Andover: Cengage Learning EMEA; 2018.
10. Streiner D, Norman G. *Biostatistics the bare essentials*. 3rd ed. New York: BC Decker; 2008.
11. Legare F, Freitas A, Turcotte S, Borduas F, et al. Responsiveness of a simple tool for assessing change in behavioral intention after continuing professional development activities. *PLoS ONE*. 2017; 12(5):e0176678.
12. Bandura A. Guide for constructing self-efficacy scales. In: Caprara GV (ed.). *La valutazione dell'autoefficacia* [The assessment of self-efficacy]. Trento: Erickson. 2001. Págs.15-37.
13. Beauchamp T, Childress J. *Principios de Ética Biomédica*. Barcelona: Masson SA; 1999.

Adaptation and validation of the Argentine version of an instrument to assess continuing professional development activities

Laura Fraguas, M.D.^a, Valeria Vietto, M.D.^a, Dolores Arceo, Master^a,
Fernando Vázquez Peña, M.D.^a and Eduardo Durante, M.D.^a

ABSTRACT

Introduction. Canadian researchers developed a self-administered questionnaire to ask participants of continuing professional development (CPD) activities about their intention to translate the knowledge acquired in the classroom into clinical practice. The questionnaire may facilitate quality improvement processes in such CPD activities.

Objective. To translate, cross-culturally adapt and validate the original English REACTION questionnaire (A theory-based instrument to assess the impact of continuing professional development activities on professional behavior change) for its use in Argentina.

Population and methods. The 12 questionnaire items were translated and cross-culturally adapted using a five-step process. The construct validity was assessed using an exploratory factor analysis, whereas reliability, with Cronbach's coefficient and the G coefficient.

Results. The final questionnaire version was administered to a sample of 133 physicians who attended 9 CPD activities at a teaching hospital in the Autonomous City of Buenos Aires (average age: 38 years; 23.3%, men; 76%, family physicians). The exploratory factor analysis showed 3 factors (social influence, confidence in one's abilities, and ethical judgment). Cronbach's coefficient was 0.82 and the G coefficient, 0.72.

Conclusions. The Argentine version of the REACTION questionnaire was adapted and validated to assess the impact of CPD centered on clinical skills training on physicians' intention to implement it in their practice.

Key words: medical education, education, health care providers' attitude, surveys and questionnaires, attitude.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2020.eng.125>

To cite: Fraguas L, Vietto V, Arceo D, Vázquez Peña F, Durante E. Adaptation and validation of the Argentine version of an instrument to assess continuing professional development activities. *Arch Argent Pediatr* 2020;118(2):125-129.

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

E-mail address:

Laura Fraguas, M.D.:
laura.fraguas@hospitalitaliano.org.ar

Funding:

This research study was conducted partially with the support of the Health Research Scholarship "Dr. Abraam Sonis," granted by the National Ministry of Health of Argentina through the Department of Health Research.

Conflict of interest:

None.

Received: 2-6-2019

Accepted: 10-17-2019

INTRODUCTION

There is a growing interest in the promotion of initiatives that allow knowledge translation in order to bridge the gap between the generation of scientific knowledge and the improvement of health care for the population.¹ This dynamic and iterative process involves multiple actors at different levels (individual, social, and organizational): patients, investigators, educators, policy-makers, and health care providers.

A component of the complex knowledge translation system is continuing professional development (CPD), which implies the acquisition and maintenance of new skills, together with a reflective practice and the consideration of contextual factors, in a practice community.^{2,3}

The impact of CPD activities on the performance of health care providers depends, in part, on the strategies used for their design. Interactive sessions, including participatory techniques focused on the opportunity of practicing skills, promote a greater change in professional practice compared to more traditional activities, where interaction, discussion, and the implementation of new knowledge are scarce.⁴

In addition, the translation of new knowledge into clinical practice depends on health care providers' individual decisions, which are influenced by social and cognitive factors. Although different theoretical frameworks have been proposed that may account for professional behavior, the variables that have been identified as more relevant to predict behavior include confidence in one's abilities, beliefs about potential consequences,

moral standards, social influences, and habits.⁵

These aspects were considered by a group of Canadian investigators, who developed a questionnaire to assess the intention of CPD activities participants to implement acquired skills in their own practice.^{6,7} The REACTION questionnaire (A theoRy-basEd instrument to assess the impACT of continuing professional development activities on professional behavIOr chaNge) is a simple, short and self-administered instrument that may provide information to facilitate quality improvement processes in CPD activities. The objective of this study was to translate and cross-culturally adapt this questionnaire for its use in Argentina, based on the original English version, and provide evidence about its validity and reliability.

POPULATION AND METHOD

The REACTION questionnaire is a multidimensional instrument made up of 12 items corresponding to 5 constructs: confidence in one's abilities, beliefs about potential consequences, moral standards, intention, and social influences. Each item in the instrument is assessed using a 7-point Likert-like scale, except for item 2, which includes 5 options.⁷

After obtaining the permission of the original authors,⁷ we translated and cross-culturally adapted the REACTION questionnaire in accordance with the step sequence described by Ramada-Rodilla.⁸ First, two non-licensed, bilingual translators independently translated the instrument directly into Spanish (Argentine version). After both translations were synthesized, the text was back-translated into English. Then, an expert panel made up of the participating investigators and translators gathered to obtain the pre-final, consolidated Argentine version. This version was administered in a pilot test to assess its applicability.

During the second stage, the instrument's validity was assessed in a cross-sectional, analytical study. Physicians who had been part of CPD activities centered on training a single professional skill were selected by consecutive sampling and invited to participate.

Eligible CPD activities were those that took place in person, in groups of not more than 50 participants, with learning objectives focused on behavior change, and about clinical or surgical topics. These activities had to include a single intervention, with at least 25 % of interaction (considered in terms of active exchange among

participants and with the trainer), with a duration of, at least, 1 hour and, at most, 3 hours.⁶

The following participant data were registered: sex, age, and medical specialty. The ability targeted during the training session, the scope of implementation, the duration of the activity in hours, and any educational resource used were also recorded.

The REACTION questionnaire version obtained in the first stage of this study was completed, in paper format, in an anonymous and self-administered manner by participants, whose oral informed consent had been obtained in advance. The study was conducted between June 2017 and April 2018.

Statistical analysis

Data tabulation and descriptive statistics of the participants' demographic outcome measures were established. For continuous numerical outcome measures, the measures of central tendency and dispersion were estimated according to their distribution, whereas categorical outcome measures were described as proportions.

The questionnaire's construct validity was analyzed using an exploratory factor analysis (EFA), with the principal components technique and the Varimax rotation. Reliability was assessed using Cronbach's alpha coefficient (where a value between 0.70 and 0.90 was considered acceptable)⁹ and the generalizability (G) coefficient. The PSPP and the EduG 6.1e software programs were used. A two-facet generalizability design was used: observations (O), as a differentiation facet, and items (I), as a generalizability facet: O/I. Such design allowed to estimate the variance components of these sources, as well as the interaction between observations and items. Since 10 % of questionnaires had missing data, and to provide more stability to the G coefficient, missing values were imputed using the mean substitution technique for valid values.¹⁰

Based on a total of 12 items included in the questionnaire, and considering that at least 10 observations were required for each item to perform the EFA, the sample size was estimated at 120 subjects.¹⁰

Ethical considerations

The protocol of this study was approved by the Research Protocol Ethics Committee of Hospital Italiano de Buenos Aires (HIBA) under protocol number 2864.

RESULTS

Stage I: Translation and cross-cultural adaptation

After completing the translation and cross-cultural adaptation process, the Spanish, consolidated Argentine version of the questionnaire was obtained (see *Annex*). The pilot test was done in 25 physicians who had attended a CPD activity aimed at providing training in subdermal contraceptive implant indications and insertion. Survey respondents did not suggest any changes to the questionnaire. The reliability analysis, through the G coefficient, showed a value of 0.87, with a variance of 36 % among participants.

Stage II: Instrument validity assessment

The questionnaire was administered to 133 physicians who attended 9 CPD activities. Participants' average age was 38 years (standard deviation [SD]: 9). Besides, 23 % were males and 76 %, family physicians. All activities lasted 2 hours. Different education strategies were implemented, including group discussions, clinical case discussions, role-playing, and use of manikins (*Table 1*).

A total of 120 complete questionnaires were included in the EFA. Although the original questionnaire⁸ described 5 factors, in our analysis, items were grouped into 3 factors. Cronbach's alpha coefficient was 0.827. *Table 2* shows the EFA saturations for each item and alpha's coefficients for each factor. The absolute G coefficient was 0.72. The variance associated with the observation facet was 17.3 %.

DISCUSSION

This study established the translation and cross-cultural adaptation process of the REACTION questionnaire, originally developed by a team of Canadian experts on CPD and knowledge translation, and provided evidence on its validity for its use in Argentina. After

administering the consolidated Argentine version of the instrument to 133 participants of 9 interactive CPD activities, it was observed that its reliability, measured based on Cronbach's alpha coefficient and the G coefficient, was adequate. In the EFA, the 12 items included in the questionnaire showed an acceptable saturation in 3 factors, called social influence, confidence in one's abilities, and ethical judgment.

In the factor that accounted for **social influence**, items 2, 6, and 9 showed saturation; these 3 items corresponded to the same construct in the original questionnaire.⁷ The **confidence in one's abilities** domain was represented by the items corresponding to *intention* (1 and 7), *belief in one's abilities* (3, 5, and 11) and one element of the *moral standard* construct (10) of the original questionnaire. Lastly, in relation to **ethical judgment**, the items about *beliefs about consequences* (8 and 12) and the remaining item of the *moral standard* construct (4) showed an adequate saturation.

Although the difference between the number of factors identified in our study and those of the original questionnaire may be considered a limitation, it is believed that item regrouping is the result of the complex theoretical framework supporting this instrument, whose repetitive nature¹¹ may hinder the discrimination of certain constructs. The convergence of items related to intention, beliefs in one's abilities, and moral standard under the same factor may be explained by the integrated theoretical framework proposed by Godin et al.,⁷ and may be consistent with the perceived self-efficacy concept. This term was coined by Bandura to describe a person's reliability in their ability to achieve the desired outcomes when performing a specific task, and the author claims it is a major determinant of intention.¹²

In addition, the convergence of items related to *beliefs about consequences* and *moral standard* under the factor called **ethical judgment** may

TABLE 1. Characteristics of assessed continuing professional development activities

Activity	No. of activities	No. of participants N (%)
Etonogestrel subdermal implant	3	50 (38 %)
Levonorgestrel-releasing intrauterine system	1	13 (10 %)
Insulinization	3	42 (31 %)
Benign paroxysmal positional vertigo	1	19 (14 %)
Myofascial pain syndrome of the upper trapezius	1	9 (7 %)

be associated with the moral principle of nonmaleficence.¹³ Since items 12 and 8 ask about the consideration of a behavior that is the target of a CPD activity as harmful/beneficial or useful/useless, respectively, it seems acceptable that they both showed saturation in the same factor as item 4, which asks about considering such behavior as ethical or unethical.

The REACTION questionnaire allows to assess health care providers' intention to implement knowledge acquired in a CPD session and facilitate a reflective teaching practice. Although this is a critical step in the knowledge translation process, it is necessary to bear in mind that this instrument does not measure the actual extent of implementation in clinical practice or the quality of care received by patients.

In relation to the limitations of this study, it is worth noting that, for the validation process, the questionnaire was administered in the setting of different CPD activities offered by a single university center in the Autonomous City of Buenos Aires. It would be advisable to administer it in other continuous training

settings of Argentina to document additional information about its validity in different academic environments.

Future studies would allow to broaden the range of recipients so that the questionnaire could be used in other health professions that usually require CPD activities for the maintenance of clinical skills. In addition, as suggested by the instrument authors,¹⁰ it could be assessed for its implementation in other CPD activities focused on behavior change, not only on specific skills training. Also, and considering the apparent redundancy of certain items¹¹ and the convergence of factors observed in our study, a simplified version of the questionnaire may be developed to facilitate its applicability.

CONCLUSIONS

This study allowed to obtain the Argentine version of the REACTION questionnaire to assess the impact of CPD activities centered on clinical skills training on physicians' intention to implement them in their practice. ■

TABLE 2. Exploratory factor analysis: saturation of the items in each factor

Item	Question	Original questionnaire domain	Argentine version questionnaire domain		
			Confidence in one's abilities	Ethical judgment	Social influence
1	I intend to (<i>behavior</i>).	Intention	0.657		
3	I am confident that I could (<i>behavior</i>) if I wanted to.	Belief in one's abilities	0.776		
5	For me, (<i>behavior</i>) would be...	Belief in one's abilities	0.616		
7	I plan to (<i>behavior</i>).	Intention	0.556		
10	It would be acceptable to (<i>behavior</i>).	Moral standard	0.515		
11	I have the ability to (<i>behavior</i>).	Belief in one's abilities	0.718		
4	(<i>Behavior</i>) is the ethical thing to do.	Moral standard		0.629	
8	Overall, I think that (<i>behavior</i>) is...	Belief about consequences		0.865	
12	Overall, I think that (<i>behavior</i>) is...	Belief about consequences		0.844	
2	To the best of my knowledge, the percentage of my colleagues who (<i>behavior</i>) is...	Social influence			0.588
6	Now think about a co/worker whom you respect as a professional. In your opinion, does he/she (<i>behavior</i>)?	Social influence			0.718
9	Most people who are important to me in my profession (<i>behavior</i>).	Social influence			0.815
Cronbach's alpha			0.791	0.715	0.630

Acknowledgments

Fundación MF, Department of Family and Community Medicine of HIBA, Department of Gynecology of HIBA, Instituto Universitario of HIBA, Committee of Residents of HIBA, Federación Argentina de Medicina Familiar y General (Argentine Federation of Family and General Medicine, FAMFyG), Programa de Educación Continua en Salud Familiar, Ambulatoria y Comunitaria (Program for Ongoing Education on Family, Outpatient, and Community Medicine, PROFAM), Sergio Giannasi, M.D., Lorena Bozza, M.D., Rafael Pérez Vidal, M.D., Sofía Catoggio, M.D., Yamila Mahumud, M.D., Verónica Kojdamanian, M.D., Manuel Rodríguez, M.D., María José Salas, M.D., Facundo Pelorosso, M.D., Victoria Salgado, M.D., Santiago Esteban, M.D.

REFERENCES

1. Straus SE, Tetroe J, Graham ID (eds.). *Knowledge Translation in health care: moving from evidence to practice*. 2nd ed. Toronto: Wiley Blackwell; 2013.
2. Davis D, Barnes BE, Fox R (eds.). *The continuing professional development of physicians: from research to practice*. Chicago: American Medical Association; 2003.
3. Prior Filipe H, Gwen Mack H, Golnik KC. Continuing professional development: progress beyond continuing medical education. *Ann Eye Sci*. 2017; 2:46.
4. Davis D, O'Brien MAT, Freemantle N, Wolf FM, et al. Impact of Formal Continuing Medical Education Do Conferences, Workshops, Rounds, and Other Traditional Continuing Education Activities Change Physician Behavior or Health Care Outcomes? *JAMA*. 1999; 282(9):867-74.
5. Godin G, Belanger-Gravel A, Eccles M, Grimshaw J. Healthcare professionals' intentions and behaviours: a systematic review of studies based on social cognitive theories. *Implement Sci*. 2008; 3:36 AM.
6. Légaré F, Borduas F, Jacques A, Laprise R, et al. Developing a theory-based instrument to assess the impact of continuing professional development activities on clinical practice: a study protocol. *Implement Sci*. 2011; 6:17.
7. Légaré F, Borduas F, Freitas A, Jacques A, et al. Development of a simple 12-item theory-based instrument to assess the impact of continuing professional development on clinical behavioral intentions. *PLoS One*. 2014; 9(3):e91013.
8. Ramada-Rodilla JM, Serra-Pujadas C, Delclós-Clanchet GL. Adaptación cultural y validación de cuestionarios de salud: revisión y recomendaciones metodológicas. *Salud Pública Méx*. 2013; 55(1):57-66.
9. Hair J, Black W, Babin B, Anderson RE. *Multivariate Data Analysis*. 8th ed. Andover: Cengage Learning EMEA; 2018.
10. Streiner D, Norman G. *Biostatistics the bare essentials*. 3rd ed. New York: BC Decker; 2008.
11. Legare F, Freitas A, Turcotte S, Borduas F, et al. Responsiveness of a simple tool for assessing change in behavioral intention after continuing professional development activities. *PLoS ONE*. 2017; 12(5):e0176678.
12. Bandura A. Guide for constructing self-efficacy scales. In: Caprara GV (ed.). *La valutazione dell'autoefficacia* [The assessment of self-efficacy]. Trento: Erickson. 2001. Pages 15-37.
13. Beauchamp T, Childress J. *Principios de Ética Biomédica*. Barcelona: Masson SA; 1999.

Factores que impactan sobre la percepción de la menstruación en las adolescentes

Factors that impact on the perception of menstruation among female adolescents

Dra. Juana Serret-Montoya^a, Dr. Miguel A. Villasís-Keever^b,
Dra. María O. Mendoza-Rojas^a, Dra. Flor Granados-Canseco^c,
Dra. Eira A. Zúñiga-Partida^c y Dra. Jessie N. Zurita-Cruz^d

RESUMEN

Introducción. Se ha descrito que la menstruación se percibe como un evento natural pero molesto, con un impacto negativo en la vida diaria de la mujer. El objetivo del estudio fue identificar la percepción de la menstruación en adolescentes y los factores que podían influir sobre esta.

Material y métodos. Estudio transversal observacional comparativo en adolescentes posmenárquicas con y sin enfermedades crónicas, en 2 hospitales pediátricos y 2 escuelas de nivel primario y secundario. Se recabaron los datos de edad, escolaridad, tipo de población, fecha de menarca y presencia de dismenorrea. Se aplicó un cuestionario previamente validado para evaluar la percepción sobre la menstruación.

Resultados. Se incluyó un total de 346 adolescentes. Se encontró que la percepción más frecuente hacia la menstruación fue la negativa en un 65,6 % (n = 227), positiva en el 16 % (n = 55), sigilosa en el 13 % (n = 45) e indeterminada en el 5,4 % (n = 19). La presencia de enfermedad crónica demostró ser un factor protector de la percepción negativa de la menstruación (*odds ratio* 0,4 [intervalo de confianza del 95 %: 0,20-0,78], p = 0,007).

Conclusiones. Más de la mitad de las adolescentes presentaron una actitud negativa hacia la menstruación, pero la presencia de una enfermedad crónica la mejoró.

Palabras clave: *adolescentes, percepción, menstruación, enfermedad crónica.*

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2020.e126>

Texto completo en inglés:

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2020.eng.e126>

Cómo citar: Serret-Montoya J, Villasís-Keever MA, Mendoza-Rojas MO, Granados-Canseco F, et al. Factores que impactan sobre la percepción de la menstruación en las adolescentes. *Arch Argent Pediatr* 2020;118(2):e126-e134.

- a. Servicio de Adolescentes, Hospital Infantil de México Federico Gómez.
- b. Unidad Médica de Investigación en Epidemiología, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social.
- c. Departamento de Pediatría, Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social.
- d. Unidad de Investigación en Nutrición Médica, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social. Ciudad de México, México.

Correspondencia:
Dra. Jessie N. Zurita-Cruz:
zuritajn@hotmail.com

Financiamiento:
Ninguno.

Conflicto de intereses:
Ninguno que declarar.

Recibido: 8-3-2019
Aceptado: 17-9-2019

INTRODUCCIÓN

La percepción de las mujeres sobre la menstruación es variada y depende de muchos factores, entre los que se destacan la edad de las mujeres,¹⁻³ las actividades diarias,⁴ la presencia de dismenorrea,^{5,6} las condiciones culturales y familiares.^{7,8} Los estudios realizados en mujeres adultas reportaron que casi un tercio de las mujeres estudiadas había informado que el sangrado menstrual tenía un gran impacto negativo en su vida diaria, particularmente, con respecto a su vida sexual y a la realización de deportes.⁹

La percepción sobre la menstruación en adolescentes depende de la actitud que se tenga al inicio de la esta; ya sea negativa o positiva, será la misma que presentarán en los próximos ciclos menstruales. Las mujeres que tenían actitudes positivas en su imagen corporal y en su comportamiento ante la salud tuvieron una percepción hacia la menstruación positiva.¹⁰

Para evaluar el impacto de la menstruación en las mujeres, se han realizado múltiples cuestionarios,^{8,11,12} pero, particularmente, el de "Creencias y actitud hacia la menstruación", que se ha utilizado en varios estudios^{1,2,12,13} (Anexo). Identifica percepciones negativas, positivas y de sigilo, que equivalen a vergüenza, pena o secreto. Una percepción de pena o secreto hacia la menstruación podría condicionar que las mujeres, al no querer hablar del tema, no pudieran identificar la diferencia entre condiciones normales y patológicas de la menstruación.¹²

Las adolescentes con enfermedades crónicas, al estar en contacto con personal de salud, pueden tener una mejor percepción de la menstruación por estar mejor informadas. No existen estudios que hayan analizado si la percepción hacia la menstruación se ve afectada cuando el estado de salud de las mujeres está modificado por el antecedente de una enfermedad crónica, etapa de la pubertad y tipo de vivienda (rural/urbana).

El objetivo de nuestro estudio fue identificar la percepción de la menstruación en adolescentes y los factores que podían influir sobre esta, y, particularmente, entre adolescentes con y sin enfermedades crónicas.

MÉTODOS Y MATERIALES

Mujeres adolescentes de 10 a 18 años de edad.

Este estudio se realizó en el período de enero a junio de 2017 en 2 hospitales pediátricos de tercer nivel que atendían a pacientes con enfermedades crónicas (Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional Siglo XXI y Hospital Infantil de México Federico Gómez) y en 2 escuelas públicas de nivel primario y secundario en la Ciudad de México. Las escuelas fueron seleccionadas por conveniencia, debido a la cercanía de los hospitales pediátricos incluidos en el estudio.

Todas las pacientes incluidas fueron seleccionadas por muestreo no probabilístico. El diseño del estudio fue transversal comparativo en un grupo de mujeres adolescentes. Los criterios de inclusión fueron adolescentes de 10 a 18 años de edad y que ya hubieran presentado menarca al momento de contestar el cuestionario. Se excluyeron aquellas pacientes que no aceptaron participar, que no supieran leer o escribir, o tuvieran el cuestionario incompleto.

Las adolescentes con enfermedades crónicas fueron invitadas a participar en la sala de espera antes de pasar a la consulta médica en cada uno de los hospitales participantes. El médico pediatra realizó la entrevista. Se recabaron los datos de edad, escolaridad, tipo de población, fecha de menarca, presencia de dismenorrea y enfermedad crónica.

La enfermedad crónica se definió como una enfermedad de más de 3 meses de evolución.^{14,15} La etapa de la adolescencia se clasificó en temprana (de 10 a 13 años), media (de 14 a 16 años) y tardía (de 17 a 18 años de edad). La dismenorrea se definió como la presencia de dolor durante la menstruación. El tipo de

población se definió como urbano cuando las pacientes vivían en una población mayor de 5000 habitantes sin actividad agrícola, y rural cuando la población era menor de 5000 habitantes con actividad agrícola.

La encuesta previamente mencionada contó con 25 ítems y el llenado del cuestionario duró 15 minutos aproximadamente. Se aplicó en un cuarto tranquilo, sin ruidos o distractores. Cada ítem tenía la intención de evocar una actitud hacia la menstruación mediante una escala de Likert; 10 ítems se referían a actitudes positivas hacia la menstruación; nueve, a negativas, y seis, a actitudes de vergüenza.^{2,12} Este cuestionario fue validado en adolescentes de habla hispana y, específicamente, en mexicanas.¹⁴

El protocolo de investigación fue aprobado por el Comité de Ética e Investigación del Hospital con el folio R-2014-3603-21. Se obtuvo el permiso de las autoridades educativas para realizar la entrevista y la encuesta en las escuelas participantes. Los padres firmaron el consentimiento informado, y las adolescentes, el asentimiento de acuerdo con las recomendaciones de la Declaración de Helsinki.

Análisis estadístico

El análisis descriptivo se presentó, para las variables cualitativas, como frecuencias absolutas y porcentajes. Se aplicó la prueba de Shapiro-Wilk para variables cuantitativas; se demostró una distribución normal, por lo que se calculó la media y la desviación estándar.

Se dividieron las adolescentes, de acuerdo con la percepción de la menstruación, en 3 grupos: indeterminada, positiva y negativa o vergüenza. Para comparar las variables cuantitativas entre los grupos, se aplicó la prueba de análisis de la varianza (*analysis of variance*; ANOVA, por sus siglas en inglés) y Bonferroni, mientras que, para las cualitativas, se utilizó χ^2 . Se consideró estadísticamente significativa una $p < 0,05$. Se usó el programa estadístico STATA v.11.

RESULTADOS

De las pacientes con enfermedades crónicas, 132 cumplieron con los criterios de selección; sin embargo, 19 fueron excluidas debido a que ocho pacientes no sabían leer ni escribir, nueve no habían aceptado participar y dos cuestionarios estaban incompletos. De las adolescentes sanas, 237 cumplieron con los criterios de selección, y cuatro pacientes fueron excluidas debido a que los cuestionarios no estaban completos (*Figura 1*).

De las 346 adolescentes incluidas, el promedio de la edad fue $13,5 \pm 1,3$ años. De acuerdo con la etapa de la adolescencia, la mitad de las adolescentes se ubicó en la etapa temprana (el 49,4 %, $n = 171$) y la otra mitad, en la etapa intermedia (el 49,4 %, $n = 171$), mientras que solo el 1,2 % ($n = 4$), en la etapa tardía. La gran mayoría (el 80,3 %) cursaba escolaridad secundaria. Hubo predominio de adolescentes provenientes del medio urbano (el 82,9 %, $n = 287$) respecto al medio rural (Tabla 1).

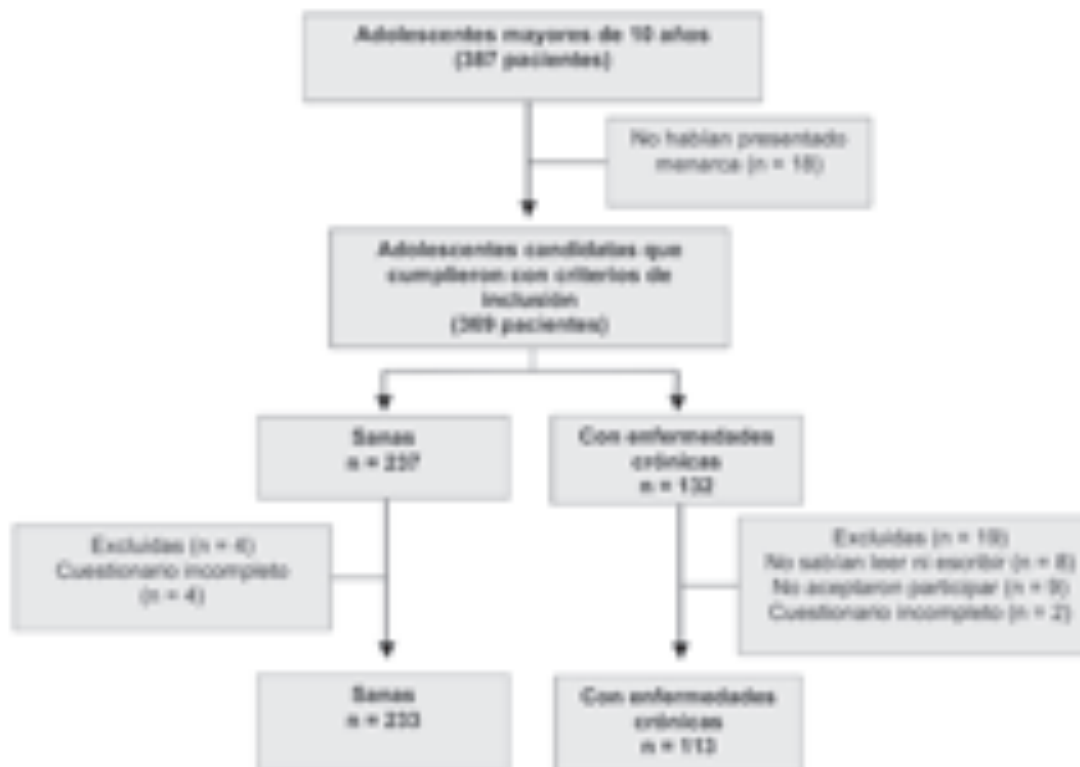
A todas las adolescentes a las que se les aplicó la encuesta se les preguntó la edad de su menarca y, por medio de ella, se determinó su edad ginecológica. El promedio de la edad de la menarca fue de $11,5 \pm 1,1$ años, mientras que el 84,4 % ($n = 292$) de las adolescentes tenían una edad ginecológica menor de 3 años (edad ginecológica < 1 año: $n = 145$; de 2 a 3 años: $n = 147$; > 3 años: $n = 54$). Otro aspecto considerado en el interrogatorio fue la presencia de dismenorrea durante sus ciclos menstruales, lo cual estuvo presente en 240 (el 69,4 %).

La escolaridad de las adolescentes con enfermedades crónicas era, en un 25 %, de

nivel preparatoria y el tipo de población era rural en la mitad de las pacientes. En cuanto a los servicios tratantes de las pacientes con enfermedades crónicas, hubo prácticamente de todas las especialidades, pero un poco más de la mitad se concentró en los servicios de Nefrología ($n = 15$, el 13,3 %), Oncología ($n = 14$, el 12,4 %), Pediatría ($n = 13$, el 11,5 %), Reumatología ($n = 12$, el 10,6 %), Hematología ($n = 10$, el 8,8 %), Endocrinología ($n = 9$, el 8 %), Neurología ($n = 6$, el 5,3 %), Gastroenterología ($n = 6$, el 5,3 %) y otras ($n = 26$, el 23 %). El tiempo de evolución de las enfermedades fue de menos de un año hasta un tiempo máximo de 17 años, con un promedio de 4,5 años.

Con respecto a las respuestas de los cuestionarios, se ponderaron y se evaluó la predominancia de una percepción hacia la menstruación, y se encontró que fue más común la percepción negativa o la vergüenza, con una frecuencia del 78,6 % ($n = 272$), seguida de la percepción positiva en el 15,9 % ($n = 55$). En el 5,5 % ($n = 19$) de las adolescentes, no se pudo determinar una percepción preponderante, ya que sus puntuaciones para cada actitud en la

FIGURA 1. Flujograma de las pacientes



encuesta original fueron igual de bajas para las tres percepciones consideradas, por lo que se debió clasificar a estas pacientes con una percepción indeterminada hacia la menstruación (Tabla 2).

Las características generales de las adolescentes que se usaron para comparar la percepción de la menstruación fueron la edad, el tipo de población,

la etapa de la adolescencia, la escolaridad, la edad ginecológica, la presencia de dismenorrea y la presencia de enfermedades crónicas. Se observó que las adolescentes que vivían en una población de tipo urbano (el 86,4 % vs. el 69,1 %, $p = 0,004$) y aquellas sin enfermedades crónicas (el 71,3 % vs. el 28,7 %, $p < 0,009$) tenían una mayor percepción negativa (Tabla 2).

TABLA 1. Características demográficas de las 346 pacientes encuestadas

Características		Todas n = 346 n (%)
Edad (años)*		13,5 ± 1,3
Etapa de la adolescencia	Temprana (9-13 años)	171 (49,4)
	Intermedia (14-16 años)	171 (49,4)
	Tardía (17-20 años)	4 (1,2)
Escolaridad	Primaria	39 (11,3)
	Secundaria	278 (80,3)
	Preparatoria	29 (8,4)
Tipo de población	Rural	287 (82,9)
	Urbano	59 (17,1)
Edad ginecológica	< 1 año	145 (41,9)
	2-3 años	147 (42,5)
	> 3 años	54 (15,6)
Presencia de dismenorrea		240 (69,4)
Enfermedad crónica	Sin	233 (67,3)
	Con	113 (32,7)

* Media ± desviación estándar.

TABLA 2. Percepción de la menstruación de acuerdo con las características generales de las 346 adolescentes

Características		Indeterminada n = 19 5,5 % n (%)	Positiva n = 55 15,9 %	Negativa o vergüenza n = 272 78,6 %	p
Edad (años)*		13,6 ± 1,4	13,5 ± 1,3	13,4 ± 1,3	0,17
Etapa de la adolescencia	Temprana	6 (31,6)	24 (43,6)	141 (51,8)	0,25
	Intermedia	13 (68,4)	31 (56,4)	127 (46,7)	
	Tardía	-	-	4 (1,5)	
Escolaridad	Primaria	4 (21)	7 (12,7)	28 (10,3)	0,008
	Secundaria	12 (63,2)	41 (74,6)	225 (82,7)	
	Preparatoria	3 (15,8)	7 (12,7)	19 (7)	
Tipo de población	Urbano	14 (73,7)	38 (69,1)	235 (86,4)	0,004
	Rural	5 (26,3)	17 (30,9)	37 (13,6)	
Edad ginecológica	< 1 año	10 (52,6)	19 (34,5)	116 (42,6)	0,072
	2-3 años	7 (36,9)	32 (58,2)	108 (39,7)	
	> 3 años	6 (31,6)	17 (30,1)	48 (17,7)	
Presencia de dismenorrea		13 (68,4)	38 (69,1)	189 (69,5)	0,99
Enfermedad crónica	Sin	11 (4,7)	28 (12)	194 (71,3)	0,009
	Con	8 (7,1)	27 (23,9)	78 (28,7)	

* Media ± desviación estándar.

Análisis de la varianza (*analysis of variance*; ANOVA, por sus siglas en inglés) en años.

Chi² en proporciones.

Al comparar la percepción de la menstruación negativa entre las adolescentes con y sin enfermedades crónicas, se pudo observar una diferencia estadísticamente significativa en la edad, la etapa de la adolescencia, el nivel escolar de secundaria, el tipo de población, la edad ginecológica y la presencia de dismenorrea; y, al realizar el análisis multivariado, se identificó que la presencia de una enfermedad crónica fue un factor protector para presentar una percepción negativa de la menstruación (*odds ratio* -OR- 0,4 [intervalo de confianza -IC- 95 %: 0,20-0,78], $p = 0,007$) (Tabla 3).

DISCUSIÓN

Se encontró que la percepción negativa fue menor en las adolescentes con enfermedades crónicas en comparación con las sanas. En la literatura, se menciona que las actitudes hacia la menstruación son variadas y depende de la edad, de los factores socioeconómicos, entre otros.^{10,15-17} En un estudio realizado en ocho países diferentes, se encontró que solo un tercio de las mujeres encuestadas reportaba un impacto negativo de la menstruación en sus vidas, mientras que, en otro estudio realizado en mujeres que tomaban anticonceptivos, las mujeres que vivían en países predominantemente católicos y las mujeres jóvenes preferían presentar amenorrea que ciclos menstruales regulares.^{9,18}

Con respecto a la influencia de la dismenorrea sobre la percepción de la menstruación, en 2013, Pitanguy y cols., realizaron un estudio en adolescentes en Brasil, en el que encontraron que, de 218 adolescentes sanas, el 73 % refería dismenorrea.⁴

En el estudio de Houston y colaboradores, se encuestaron 184 adolescentes y se reportó una frecuencia de dismenorrea del 65 %.⁵ En nuestro estudio, se pudo observar que las adolescentes sanas tenían una frecuencia semejante de

dismenorrea a lo reportado en los otros estudios, mientras que las pacientes con enfermedades crónicas tenían una frecuencia menor, lo que pudo influenciar la percepción de la menstruación, ya que, particularmente, hubo un mayor porcentaje de actitudes negativas en aquellas adolescentes sanas con dismenorrea en comparación con las adolescentes con enfermedades crónicas.

Brooks-Gunn y colaboradores¹⁹ evaluaron la percepción de la menstruación en adolescentes antes y después de la menarca, y observaron que fue mejor después de la menarca. De la misma forma, Marván y cols.,² describieron, en las adolescentes sanas (desde quinto de primaria hasta preparatoria), que quienes tuvieron menarca a una edad menor de 11 años tenían más frecuentemente percepción negativa o de vergüenza, en comparación con las que presentaron la menarca a mayor edad. Esto fue semejante a lo encontrado en nuestro estudio, que, a menor edad, las adolescentes tendían a presentar una actitud más negativa. Se puede decir que la percepción de la menstruación es diferente según la edad de menarca; es decir, a mayor edad, las adolescentes tuvieron mejor aceptación de la menstruación.

Además, un hallazgo relevante durante el análisis de las respuestas de las adolescentes fue que un 13 % no pudo determinar la presencia de una actitud o percepción positiva, negativa o de vergüenza, ya que sus respuestas no se orientaban hacia ninguna de las tres. Al respecto de esta situación, el método de evaluación utilizado en el presente estudio no pareciera ser tan adecuado para nuestro grupo de estudio, ya que la población incluyó las tres etapas de la adolescencia, con un mayor porcentaje de adolescentes en la etapa intermedia. En los estudios en los que se validó la encuesta, se realizó en un grupo de menor edad, que se encontraba, principalmente, en la etapa inicial de la adolescencia.

Tabla 3. Análisis multivariado de los factores relacionados con la percepción negativa o vergüenza de la menstruación en las adolescentes analizadas

	OR	IC 95 %)		p
Enfermedad crónica	0,4	0,20	0,78	0,007
Edad (años)	1,06	0,70	1,60	0,780
Etapa de la adolescencia	0,51	0,20	1,25	0,144
Escolaridad	1,23	0,61	2,46	0,549
Tipo de población	0,65	0,30	1,40	0,278
Edad ginecológica (años)	1,26	0,80	1,99	0,299
Dismenorrea	1,08	0,64	1,82	t0,763

OR: *odds ratio*; IC: intervalo de confianza.

Es importante recalcar que se debe considerar que existen otros factores que pueden afectar la percepción de la menstruación y que no pudieron ser evaluados en el presente estudio. Como se ha mencionado antes, las fuentes de información con las cuales las adolescentes forman una idea de la menstruación afectan de modo directo esta configuración. Se sabe que una de las principales fuentes de información es la familia, específicamente, las madres, por lo que se podría comparar su percepción con la de las adolescentes y tomarlo en cuenta para estudios próximos. Otros factores relevantes para considerar son la etapa del ciclo menstrual en la que la paciente se encuentra, ya que se ha observado, en algunos estudios, que, dependiendo de los niveles hormonales que tengan las mujeres durante las distintas fases de la menstruación, su percepción sobre diferentes situaciones puede modificarse,²⁰ y la presencia de síndrome premenstrual, del que, probablemente, muchas de estas adolescentes desconocen sus signos y síntomas por falta de información y de conocimiento de sus cuerpos y esto impacta de manera aún más negativa en la percepción.

Este estudio muestra que las adolescentes tienen percepción distinta de la menstruación, dados ciertos factores alrededor de ellas. Por ejemplo, las que padecen una enfermedad crónica perciben la menstruación, preferentemente, como un evento positivo. Esto puede estar relacionado con que tienen más contacto con profesionales de la salud. En este sentido, conviene señalar que, en los hospitales donde se incluyeron estas adolescentes, contaban con una clínica de adolescentes. Así, una de las actividades en estas clínicas era explicar que la menstruación es parte del desarrollo normal de la pubertad y que presentarla indicaba un adecuado estado de salud y, en forma indirecta, un mejor control de la enfermedad crónica. Lo anterior supone crear un ambiente de confianza que se tiene en la consulta médica, en la que las adolescentes puedan expresar sus dudas, particularmente, en aspectos de la menstruación.

En general, se puede decir que se identificó una percepción negativa elevada, debido a la insuficiente información que recibían las adolescentes sobre el proceso de la menstruación.²¹ En México, se otorga educación sexual integral (ESI) en la etapa escolar de secundaria, a una edad de entre 12 y 16 años, y, de acuerdo con lo reportado, solo lo recibe un 55 % de los adolescentes, por lo que es mayor

la proporción de la ESI en las zonas urbanas.²² Este bajo porcentaje de adolescentes con ESI explica por qué un evento tan natural y que forma parte de la vida de una mujer tiene un alto porcentaje de adolescentes con una percepción negativa o de vergüenza. Como consecuencia, las adolescentes están perdiendo la oportunidad de recibir orientación sobre problemas relacionados con la menstruación, el diagnóstico temprano y el tratamiento especializado.

En este contexto, se propone utilizar rutinariamente un cuestionario estandarizado sobre la percepción de la menstruación en la atención de las adolescentes en los hospitales pediátricos y, en las escuelas, promover pláticas sobre la menstruación como un evento natural y que refleja un adecuado estado de salud en las mujeres.

CONCLUSIONES

En general, más de la mitad de las adolescentes presentan una actitud negativa hacia la menstruación; sin embargo, la presencia de una enfermedad crónica mejora esta actitud. ■

REFERENCIAS

1. Marván ML, Molina-Abolnik M. Mexican adolescents' experience of menarche and attitudes toward menstruation: role of communication between mothers and daughters. *J Pediatr Adolesc Gynecol.* 2012; 25(6):358-63.
2. Marván ML, Vácio A, García-Yañez G, Espinosa-Hernández G. Attitudes toward menarche among Mexican preadolescents. *Women Health.* 2007; 46(1):7-23.
3. Jarrah S, Kamel A. Attitudes and practices of school-aged girls towards menstruation. *Int J Nurs Pract.* 2012; 18(3):308-15.
4. Pitanguí A, Gomes M, Lima A, Shwingel P, et al. Menstruation disturbances: prevalence, characteristics, and effects on the activities of daily living among adolescent girls from Brazil. *J Pediatr Adolesc Gynecol.* 2013; 26(3):148-52.
5. Houston A, Abraham A, Huang Z, Angelo L. Knowledge, attitudes, and consequences of menstrual health in urban adolescent females. *J Pediatr Adolesc Gynecol.* 2006; 19(4):271-5.
6. Szűcs M, Bitó T, Csíkos C, Párducz Szöllösi A, et al. Knowledge and attitudes of female university students on menstrual cycle and contraception. *J Obstet Gynaecol.* 2017; 37(2):210-4.
7. Roberts T. Female trouble: the menstrual self-evaluation scale and women's self-objectification. *Psychol Women Q.* 2004; 28(1):22-6.
8. Bramwell R, Biswas E, Anderson C. Using de menstrual attitude questionnaire with a british and an indian sample. *J Reprod Infant Psychol.* 2002; 20(3):159-70.
9. Szarewski A, VonStenglin A, Rybowski S. Women's attitudes towards monthly bleeding: results of a global population-based survey. *Eur J Contracept Reprod Health Care.* 2012; 17(4):270-83.
10. McPherson M, Korfine L. Menstruation across time: Menarche, menstrual attitudes, experiences, and behaviors.

- Womens Health Issues*. 2004; 14(6):193-200.
11. Chrisler JC, Marván ML, Gorman JA, Rossini M. Body appreciation and attitudes toward menstruation. *Body Image*. 2015; 12:78-81.
 12. Marván ML, Ramírez-Esparza D, Cortés-Iniestra S, Chrisler J. Development of a new scale to measure Beliefs about and Attitudes Toward Menstruation (BATM): data from Mexico and the United States. *Health Care Women Int*. 2006; 27(5):453-73.
 13. Marván ML, Bejarano J. Premenarcheal Mexican girls' and their teachers' perceptions of preparation students receive about menstruation at school. *J Sch Health*. 2005; 75(3):86-9.
 14. Marván M, Molina Abolnik M. Validación en México de un cuestionario de actitudes hacia la menstruación dirigido a adolescentes posmenarcas. *Psicol Salud*. 2002; 12(2):173-8.
 15. Metusela C, Ussher J, Perz J, Hawkey A, et al. "In My Culture, We Don't Know Anything About That": Sexual and Reproductive Health of Migrant and Refugee Women. *Int J Behav Med*. 2017; 24(6):836-45.
 16. Sveinsdóttir H. Menstruation, objectification and health-related quality of life: A questionnaire study. *J Clin Nurs*. 2018; 27(3-4):e503-13.
 17. Tan DA, Haththotuwa R, Fraser I. Cultural aspects and mythologies surrounding menstruation and abnormal uterine bleeding. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2017; 40:121-33.
 18. Fiala C, Chabbert-Buffet N, Häusler G, Jamin C, et al. Women's preferences for menstrual bleeding frequency in 12 European countries: the Inconvenience Due to Women's Monthly Bleeding (ISY) survey. *Eur J Contracept Reprod Health Care*. 2017; 22(4):268-73.
 19. Brooks-Gunn J, Ruble D. The development of menstrual-related beliefs and behaviors during early adolescence. *Chil Dev*. 1982; 53(6):1567-77.
 20. American Academy of Pediatrics Committee on Adolescence; American College of Obstetricians and Gynecologists Committee on Adolescent Health Care, Diaz A, Laufer MR, Breech L. Menstruation in girls and adolescents: using the menstrual cycle as a vital sign. *Pediatrics*. 2006; 118(5):2245-50.
 21. Chandra-Mouli V, Patel S. Mapping the knowledge and understanding of menarche, menstrual hygiene and menstrual health among adolescent girls in low- and middle-income countries. *Reprod Health*. 2017; 14(1):30.
 22. Rojas R, Castro F, Villalobos A, Allen-Leigh B, et al. Educación sexual integral: cobertura, homogeneidad, integralidad y continuidad en las escuelas de México. *Salud Pública Méx*. 2017; 59(1):19-27.

ANEXO.

Cuestionario "Creencias y actitud hacia la menstruación"

Nombre:..... Fecha:.....

Instrucciones: Marca con una X lo que mejor describa cómo te sientes al respecto de cada oración.

No hay respuestas buenas ni malas.

- | | | | | | | |
|----|------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------|--------------------------------------------------|----------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|----------------------------------------------------|
| 1 | Me siento orgullosa cuando estoy reglando. | <input type="checkbox"/> Totalmente de acuerdo. | <input type="checkbox"/> Ligeramente de acuerdo. | <input type="checkbox"/> Ni de acuerdo ni en desacuerdo. | <input type="checkbox"/> Ligeramente en desacuerdo. | <input type="checkbox"/> Totalmente en desacuerdo. |
| 2 | Me hace sentir muy contenta saber que estoy reglando. | <input type="checkbox"/> Totalmente de acuerdo. | <input type="checkbox"/> Ligeramente de acuerdo. | <input type="checkbox"/> Ni de acuerdo ni en desacuerdo. | <input type="checkbox"/> Ligeramente en desacuerdo. | <input type="checkbox"/> Totalmente en desacuerdo. |
| 3 | Me siento contenta cuando pienso en mi regla. | <input type="checkbox"/> Totalmente de acuerdo. | <input type="checkbox"/> Ligeramente de acuerdo. | <input type="checkbox"/> Ni de acuerdo ni en desacuerdo. | <input type="checkbox"/> Ligeramente en desacuerdo. | <input type="checkbox"/> Totalmente en desacuerdo. |
| 4 | Cuando reglo me siento bien. | <input type="checkbox"/> Totalmente de acuerdo. | <input type="checkbox"/> Ligeramente de acuerdo. | <input type="checkbox"/> Ni de acuerdo ni en desacuerdo. | <input type="checkbox"/> Ligeramente en desacuerdo. | <input type="checkbox"/> Totalmente en desacuerdo. |
| 5 | Me siento bien cuando tengo mi regla. | <input type="checkbox"/> Totalmente de acuerdo. | <input type="checkbox"/> Ligeramente de acuerdo. | <input type="checkbox"/> Ni de acuerdo ni en desacuerdo. | <input type="checkbox"/> Ligeramente en desacuerdo. | <input type="checkbox"/> Totalmente en desacuerdo. |
| 6 | Me siento emocionada cuando tengo mi regla. | <input type="checkbox"/> Totalmente de acuerdo. | <input type="checkbox"/> Ligeramente de acuerdo. | <input type="checkbox"/> Ni de acuerdo ni en desacuerdo. | <input type="checkbox"/> Ligeramente en desacuerdo. | <input type="checkbox"/> Totalmente en desacuerdo. |
| 7 | Me siento especial cuando tengo mi regla. | <input type="checkbox"/> Totalmente de acuerdo. | <input type="checkbox"/> Ligeramente de acuerdo. | <input type="checkbox"/> Ni de acuerdo ni en desacuerdo. | <input type="checkbox"/> Ligeramente en desacuerdo. | <input type="checkbox"/> Totalmente en desacuerdo. |
| 8 | Esperaba con ganas tener mi primera regla. | <input type="checkbox"/> Totalmente de acuerdo. | <input type="checkbox"/> Ligeramente de acuerdo. | <input type="checkbox"/> Ni de acuerdo ni en desacuerdo. | <input type="checkbox"/> Ligeramente en desacuerdo. | <input type="checkbox"/> Totalmente en desacuerdo. |
| 9 | Me sentí contenta cuando me enteré de que existía la regla. | <input type="checkbox"/> Totalmente de acuerdo. | <input type="checkbox"/> Ligeramente de acuerdo. | <input type="checkbox"/> Ni de acuerdo ni en desacuerdo. | <input type="checkbox"/> Ligeramente en desacuerdo. | <input type="checkbox"/> Totalmente en desacuerdo. |
| 10 | Estoy contenta porque ya he madurado lo suficiente para reglar. | <input type="checkbox"/> Totalmente de acuerdo. | <input type="checkbox"/> Ligeramente de acuerdo. | <input type="checkbox"/> Ni de acuerdo ni en desacuerdo. | <input type="checkbox"/> Ligeramente en desacuerdo. | <input type="checkbox"/> Totalmente en desacuerdo. |
| 11 | Cuando las muchachas tienen su regla, se les debería dejar quedarse en casa. | <input type="checkbox"/> Totalmente de acuerdo. | <input type="checkbox"/> Ligeramente de acuerdo. | <input type="checkbox"/> Ni de acuerdo ni en desacuerdo. | <input type="checkbox"/> Ligeramente en desacuerdo. | <input type="checkbox"/> Totalmente en desacuerdo. |
| 12 | Me siento distinta cuando reglo. | <input type="checkbox"/> Totalmente de acuerdo. | <input type="checkbox"/> Ligeramente de acuerdo. | <input type="checkbox"/> Ni de acuerdo ni en desacuerdo. | <input type="checkbox"/> Ligeramente en desacuerdo. | <input type="checkbox"/> Totalmente en desacuerdo. |
| 13 | El solo hecho de tener mi regla me hace sentir incómoda. | <input type="checkbox"/> Totalmente de acuerdo. | <input type="checkbox"/> Ligeramente de acuerdo. | <input type="checkbox"/> Ni de acuerdo ni en desacuerdo. | <input type="checkbox"/> Ligeramente en desacuerdo. | <input type="checkbox"/> Totalmente en desacuerdo. |

- | | | | | | | |
|----|----------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------|--------------------------------------------------|----------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|----------------------------------------------------|
| 14 | Está bien que alguien falte a la escuela si tiene cólicos durante su regla. | <input type="checkbox"/> Totalmente de acuerdo. | <input type="checkbox"/> Ligeramente de acuerdo. | <input type="checkbox"/> Ni de acuerdo ni en desacuerdo. | <input type="checkbox"/> Ligeramente en desacuerdo. | <input type="checkbox"/> Totalmente en desacuerdo. |
| 15 | Cada vez que las muchachas empiezan a reglar, se les debería permitir faltar a clases de deportes. | <input type="checkbox"/> Totalmente de acuerdo. | <input type="checkbox"/> Ligeramente de acuerdo. | <input type="checkbox"/> Ni de acuerdo ni en desacuerdo. | <input type="checkbox"/> Ligeramente en desacuerdo. | <input type="checkbox"/> Totalmente en desacuerdo. |
| 16 | Durante la regla, hay algo que funciona mal. | <input type="checkbox"/> Totalmente de acuerdo. | <input type="checkbox"/> Ligeramente de acuerdo. | <input type="checkbox"/> Ni de acuerdo ni en desacuerdo. | <input type="checkbox"/> Ligeramente en desacuerdo. | <input type="checkbox"/> Totalmente en desacuerdo. |
| 17 | Me siento asustada porque no sé qué está pasando cuando reglo. | <input type="checkbox"/> Totalmente de acuerdo. | <input type="checkbox"/> Ligeramente de acuerdo. | <input type="checkbox"/> Ni de acuerdo ni en desacuerdo. | <input type="checkbox"/> Ligeramente en desacuerdo. | <input type="checkbox"/> Totalmente en desacuerdo. |
| 18 | Las muchachas deben preocuparse cuando están reglando. | <input type="checkbox"/> Totalmente de acuerdo. | <input type="checkbox"/> Ligeramente de acuerdo. | <input type="checkbox"/> Ni de acuerdo ni en desacuerdo. | <input type="checkbox"/> Ligeramente en desacuerdo. | <input type="checkbox"/> Totalmente en desacuerdo. |
| 19 | Me preocupa mucho que empiece mi regla sin esperarla. | <input type="checkbox"/> Totalmente de acuerdo. | <input type="checkbox"/> Ligeramente de acuerdo. | <input type="checkbox"/> Ni de acuerdo ni en desacuerdo. | <input type="checkbox"/> Ligeramente en desacuerdo. | <input type="checkbox"/> Totalmente en desacuerdo. |
| 20 | Me siento incómoda cuando hablo con mis amigos o amigas acerca de la regla. | <input type="checkbox"/> Totalmente de acuerdo. | <input type="checkbox"/> Ligeramente de acuerdo. | <input type="checkbox"/> Ni de acuerdo ni en desacuerdo. | <input type="checkbox"/> Ligeramente en desacuerdo. | <input type="checkbox"/> Totalmente en desacuerdo. |
| 21 | Me aterra que la gente sepa que estoy reglando. | <input type="checkbox"/> Totalmente de acuerdo. | <input type="checkbox"/> Ligeramente de acuerdo. | <input type="checkbox"/> Ni de acuerdo ni en desacuerdo. | <input type="checkbox"/> Ligeramente en desacuerdo. | <input type="checkbox"/> Totalmente en desacuerdo. |
| 22 | Es penoso hacer preguntas acerca de la regla. | <input type="checkbox"/> Totalmente de acuerdo. | <input type="checkbox"/> Ligeramente de acuerdo. | <input type="checkbox"/> Ni de acuerdo ni en desacuerdo. | <input type="checkbox"/> Ligeramente en desacuerdo. | <input type="checkbox"/> Totalmente en desacuerdo. |
| 23 | Cuando estoy reglando me da miedo que los muchachos se enteren. | <input type="checkbox"/> Totalmente de acuerdo. | <input type="checkbox"/> Ligeramente de acuerdo. | <input type="checkbox"/> Ni de acuerdo ni en desacuerdo. | <input type="checkbox"/> Ligeramente en desacuerdo. | <input type="checkbox"/> Totalmente en desacuerdo. |
| 24 | Las muchachas se sienten incómodas cuando ven el tema de la regla en la escuela. | <input type="checkbox"/> Totalmente de acuerdo. | <input type="checkbox"/> Ligeramente de acuerdo. | <input type="checkbox"/> Ni de acuerdo ni en desacuerdo. | <input type="checkbox"/> Ligeramente en desacuerdo. | <input type="checkbox"/> Totalmente en desacuerdo. |
| 25 | Cada vez que la gente menciona la palabra "regla", me pongo nerviosa. | <input type="checkbox"/> Totalmente de acuerdo. | <input type="checkbox"/> Ligeramente de acuerdo. | <input type="checkbox"/> Ni de acuerdo ni en desacuerdo. | <input type="checkbox"/> Ligeramente en desacuerdo. | <input type="checkbox"/> Totalmente en desacuerdo. |

Factors that impact on the perception of menstruation among female adolescents

Juana Serret-Montoya, M.D.^a, Miguel A. Villasís-Keever, M.D.^b,
María O. Mendoza-Rojas, M.D.^a, Flor Granados-Canseco, M.D.^c,
Eira A. Zúñiga-Partida, M.D.^c and Jessie N. Zurita-Cruz, M.D.^d

ABSTRACT

Introduction. It has been described that menstruation is perceived as a natural but cumbersome event, with a negative impact on women's daily life. The objective of this study was to identify the perception of menstruation among female adolescents and the factors that may affect it.

Material and methods. Observational, cross-sectional, comparative study in postmenarcheal adolescents with and without chronic conditions in two children's hospitals and two primary and secondary schools. Age, education level, type of population, date of menarche, and presence of dysmenorrhea were recorded. A previously validated questionnaire was administered to assess the perception of menstruation.

Results. A total of 346 female adolescents were included. The most common perception of menstruation was negative in 65.6 % (n = 227), positive in 16 % (n = 55), discreet in 13 % (n = 45), and indefinite in 5.4 % (n = 19). The presence of a chronic condition demonstrated to be a protective factor against a negative perception of menstruation (odds ratio: 0.4 [95 % confidence interval: 0.20-0.78], p = 0.007).

Conclusions. More than half of female adolescents had a negative attitude toward menstruation, but the presence of a chronic condition improved it.

Key words: adolescents, perception, menstruation, chronic condition.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2020.eng.e126>

To cite: Serret-Montoya J, Villasís-Keever MA, Mendoza-Rojas MO, Granados-Canseco F, et al. Factors that impact on the perception of menstruation among female adolescents. *Arch Argent Pediatr* 2020;118(2):e126-e134.

- a. Department of Adolescents, Hospital Infantil de México Federico Gómez.
- b. Medical Unit for Research in Epidemiology, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Mexican Institute of Social Security.
- c. Department of Pediatrics, Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Mexican Institute of Social Security.
- d. Unit for Research in Medical Nutrition, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Mexican Institute of Social Security, Mexico City, Mexico.

E-mail address:

Jessie N. Zurita-Cruz, M.D.:
zuritajn@hotmail.com

Funding:

None.

Conflict of interest:

None.

Received: 3-8-2019

Accepted: 9-17-2019

INTRODUCTION

Women's perception of menstruation is varied and depends on many factors, particularly women's age,¹⁻³ daily activities,⁴ the presence of dysmenorrhea,^{5,6} and cultural and family conditions.^{7,8} The studies done in adult women revealed that almost one third of studied women had reported that their menstrual period had a major negative impact on their daily life, especially in relation to their sex life and the practice of sports.⁹

The perception of menstruation among adolescents depends on their attitude at its onset; whether it is negative or positive, it will remain the same for the subsequent menstrual cycles. Women who had a positive attitude toward their body image and health behaviors had a positive perception of menstruation.¹⁰

Multiple questionnaires have been developed to assess the impact of menstruation on women;^{8,11,12} the "Beliefs About and Attitudes Toward Menstruation (BATM)" has been particularly used in several studies^{1,2,12,13} (*Annex*). It identifies negative, positive, and discreet perceptions that are equivalent to embarrassment, shame or secrecy. A perception of shame or secrecy toward menstruation may condition women to misidentify –because they do not want to talk about it– the difference between normal and pathological conditions related to menstruation.¹²

Female adolescents with chronic conditions are in contact with health care providers, so they may have a better perception of menstruation because they are better informed. No studies have analyzed whether the perception of menstruation is affected

when women's health is modified by the history of a chronic condition, the stage of puberty, and the type of population (rural/urban).

The objective of this study was to identify the perception of menstruation among female adolescents and the factors that may affect it, especially among adolescents with and without chronic conditions.

METHODS AND MATERIALS

This study was conducted between January and June 2017 at two tertiary care children's hospitals that provide services to patients with chronic conditions (Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional Siglo XXI, and Hospital Infantil de México Federico Gómez) and at two public primary and secondary schools in Mexico City. Schools were selected by convenience based on their proximity to the children's hospitals included in the study.

All included patients were selected by non-probability sampling. The study had a cross-sectional, comparative design in a group of female adolescents. Inclusion criteria were female adolescents aged 10-18 years who had experienced menarche at the time of completing the questionnaire. Patients who did not agree to

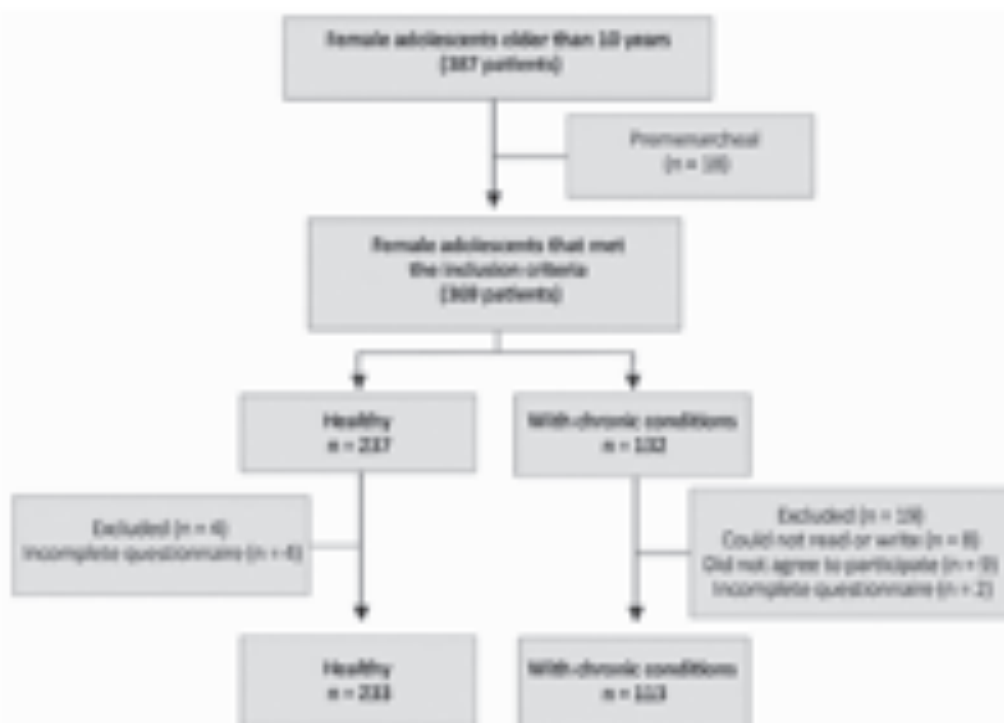
participate, could not read or write or had not fully completed the questionnaire were excluded.

Female adolescents with chronic conditions were invited to participate while in the waiting room, before going into the physician's office at each of the participating hospitals. The pediatrician conducted the interview. Data on age, education level, type of population, date of menarche, presence of dysmenorrhea and of chronic conditions were recorded.

A chronic condition was defined as a disease with more than 3 months of history.^{14,15} The stage of adolescence was classified into early (10-13 years), middle (14-16 years), and late (17-18 years). Dysmenorrhea was defined as the presence of pain during menstruation. The type of population was defined as urban, when patients lived in a population with more than 5000 inhabitants without agricultural activities, or as rural, when the population was made up of less than 5000 inhabitants with agricultural activities.

The survey mentioned above included 25 items and its completion took approximately 15 minutes. It was administered in a quiet room, without noise or distractions. Each item was designed to evoke an attitude toward menstruation using a Likert-like scale; 10 items referred to positive attitudes

FIGURE 1. Flow chart of patients



toward menstruation; 9 to negative attitudes; and 6 to shameful attitudes.^{2,12} The questionnaire had been validated among Spanish-speaking female adolescents, specifically from Mexico.¹⁴

The research protocol was approved by the hospital's Ethics and Research Committee under number R-2014-3603-21. Education authorities were asked for their approval to conduct the interview and administer the survey at participating schools. Parents signed an informed consent, and adolescents signed an assent form based on the recommendations by the Declaration of Helsinki.

Statistical analysis

For the descriptive analysis, qualitative outcome measures were expressed as absolute frequency and percentage. The Shapiro-Wilk test was used for quantitative outcome measures; after establishing a normal distribution, the mean and standard deviation were estimated.

Adolescents were divided into 3 groups based on their perception of menstruation: indefinite, positive, and negative or shameful. An analysis of variance (ANOVA) and the Bonferroni test were done to compare quantitative outcome measures among groups, whereas a χ^2 test was used for

qualitative ones. A p value < 0.05 was considered statistically significant. The statistical software package STATA v.11 was used.

RESULTS

Among patients with chronic conditions, 132 met the selection criteria; however, a total of 19 were excluded: 8 could not read or write, 9 did not agree to participate, and 2 had incomplete questionnaires. Among healthy adolescents, 237 met the selection criteria and 4 were excluded because of incomplete questionnaires (Figure 1).

The average age of the 346 included adolescents was 13.5 ± 1.3 years. Based on the stage of adolescence, a half of adolescents were in the early stage (49.4 %, $n = 171$) and the other half, in the middle stage (49.4 %, $n = 171$), whereas only 1.2 % ($n = 4$) were in the late stage. Most participants (80.3 %) were in junior high school. Participants were predominantly from urban populations (82.9 %, $n = 287$) compared to rural populations (Table 1).

All adolescents who completed the survey were asked about their age when they had experienced menarche to establish their gynecological age. The average age at menarche was 11.5 ± 1.1 years, and 84.4 % ($n = 292$) of adolescents had a gynecological age of less than 3 years (gynecological age < 1 year: $n = 145$; 2-3 years: $n = 147$; > 3 years: $n = 54$). Another aspect taken into consideration in the questionnaire was the presence of dysmenorrhea during their periods, which was present in 240 (69.4 %).

The level of education of adolescents with chronic conditions corresponded to high school in 25 %; half of patients lived in a rural population. In relation to the departments providing services to the patients with chronic conditions, practically all specialties were mentioned, but more than half of patients were seen at the Department of Nephrology ($n = 15$, 13.3 %), Oncology ($n = 14$, 12.4 %), Pediatrics ($n = 13$, 11.5 %), Rheumatology ($n = 12$, 10.6 %), Hematology ($n = 10$, 8.8 %), Endocrinology ($n = 9$, 8 %), Neurology ($n = 6$, 5.3 %), Gastroenterology ($n = 6$, 5.3 %), and others ($n = 26$, 23 %). The time of the clinical course of chronic conditions ranged from less than a year up to 17 years, with an average of 4.5 years.

In relation to questionnaire answers, the predominance of a perception toward menstruation was assessed and weighed up; the most common perception was negative or shameful, with a rate of 78.6 % ($n = 272$), followed

TABLE 1. Demographic characteristics of the surveyed patients ($n = 346$)

Characteristics	n (%)
Age (years)*	13.5 ± 1.3
Stage of adolescence	
Early (9-13 years)	171 (49.4)
Middle (14-16 years)	171 (49.4)
Late (17-20 years)	4 (1.2)
Education	
Primary school	39 (11.3)
Junior high school	278 (80.3)
High school	29 (8.4)
Type of population	
Rural	287 (82.9)
Urban	59 (17.1)
Gynecological age	
< 1 year	145 (41.9)
2-3 years	147 (42.5)
> 3 years	54 (15.6)
Presence of dysmenorrhea	240 (69.4)
Chronic condition	
Without	233 (67.3)
With	113 (32.7)

* Mean \pm standard deviation.

by a positive perception in 15.9 % (n = 55). In 5.5 % (n = 19) of participating adolescents, it was not possible to determine a predominant perception because their score in relation to each attitude in the original survey was equally low for the three analyzed perceptions, so these patients were classified as having an indefinite perception toward menstruation (Table 2).

The general adolescents' characteristics used to compare the perception of menstruation were age, type of population, stage of adolescence, level of education, gynecological age, presence of dysmenorrhea, and presence of chronic conditions. It was observed that adolescents who lived in an urban population (86.4 % versus

69.1 %, $p = 0.004$) and those without chronic conditions (71.3 % versus 28.7 %, $p < 0.009$) had a greater negative perception (Table 2).

When comparing the negative perception of menstruation between adolescents with and without chronic conditions, a statistically significant difference was observed in terms of age, stage of adolescence, level of education, type of population, gynecological age, and presence of dysmenorrhea. The multivariate analysis identified that the presence of a chronic condition was a protective factor against a negative perception of menstruation (odds ratio [OR]: 0.4 [95 % confidence interval {CI}: 0.20-0.78], $p = 0.007$) (Table 3).

TABLE 2. Perception of menstruation based on the general characteristics of the 346 female adolescents

Characteristics		Indefinite n = 19 5,5 % n (%)	Positive n = 55 15,9 % n (%)	Negative or shameful n = 272 78,6 % n (%)	p
Age (years)*		13.6 ± 1.4	13.5 ± 1.3	13.4 ± 1.3	0.17
Stage of adolescence	Early	6 (31.6)	24 (43.6)	141 (51.8)	0.25
	Middle	13 (68.4)	31 (56.4)	127 (46.7)	
	Late	-	-	4 (1.5)	
Education	Primary school	4 (21)	7 (12.7)	28 (10.3)	0.008
	Junior high school	12 (63.2)	41 (74.6)	225 (82.7)	
	High school	3 (15.8)	7 (12.7)	19 (7)	
Type of population	Urban	14 (73.7)	38 (69.1)	235 (86.4)	0.004
	Rural	5 (26.3)	17 (30.9)	37 (13.6)	
Gynecological age	< 1 year	10 (52.6)	19 (34.5)	116 (42.6)	0.072
	2-3 years	7 (36.9)	32 (58.2)	108 (39.7)	
	> 3 years	6 (31.6)	17 (30.1)	48 (17.7)	
Presence of dysmenorrhea		13 (68.4)	38 (69.1)	189 (69.5)	0.99
Chronic condition	Without	11 (57.9)	28 (50.9)	194 (71.3)	0.009
	With	8 (42.1)	27 (49.1)	78 (28.7)	

* Mean ± standard deviation.

Analysis of variance (ANOVA) in years. χ^2 test for proportions.

TABLE 3. Multivariate analysis of factors related to a negative or shameful perception of menstruation among analyzed female adolescents

	OR	95 % CI		p
Chronic condition	0.4	0.20	0.78	0.007
Age (years)	1.06	0.70	1.60	0.780
Stage of adolescence	0.51	0.20	1.25	0.144
Education	1.23	0.61	2.46	0.549
Type of population	0.65	0.30	1.40	0.278
Gynecological age (years)	1.26	0.80	1.99	0.299
Dysmenorrhea	1.08	0.64	1.82	0.763

OR: odds ratio; CI: confidence interval.

DISCUSSION

A negative perception was smaller among female adolescents with chronic conditions compared to healthy ones. The bibliography points out that attitudes toward menstruation are variable and depend on age and socioeconomic factors, among others.^{10,15-17} In a study conducted in eight different countries, only a third of surveyed women reported a negative impact of menstruation in their lives, whereas, in another study in women taking birth control pills, women who lived in predominantly Catholic countries and young women preferred amenorrhea over regular menstrual cycles.^{9,18}

In relation to the influence of dysmenorrhea on the perception of menstruation, in 2013, Pitangui et al., carried out a study in adolescents in Brazil and found that, out of 218 healthy female adolescents, 73 % referred dysmenorrhea.⁴

In the study by Houston et al., 184 adolescents were surveyed, and the rate of dysmenorrhea was 65 %.⁵ In our study, it was observed that the rate of dysmenorrhea among healthy adolescents was similar to that reported in other studies, whereas patients with chronic conditions showed a lower rate, which may have impacted their perception of menstruation, because, in particular, the percentage of negative attitudes was higher among healthy adolescents with dysmenorrhea compared to adolescents with chronic conditions.

Brooks-Gunn et al.,¹⁹ assessed the perception of menstruation in adolescents before and after menarche and observed that it was better after menarche. Likewise, Marván et al.,² described, in healthy female adolescents (from 5th grade in primary school to high school), that those who experienced menarche before 11 years old more frequently had a negative or shameful perception compared to those who experienced menarche at an older age. This was similar to the findings of our study: at a younger age, adolescents tended to have a more negative attitude. It could be said that the perception of menstruation varies depending on the age at menarche; i.e., at an older age, adolescents had a better acceptance of menstruation.

In addition, a relevant finding of the analysis of adolescents' answers was that 13 % were not able to determine the presence of a positive, negative or shameful attitude or perception because their answers did not point toward any of the three. In relation to this, the assessment method used in our study does not appear to be very accurate for our study group because the population included

the three stages of adolescence, with a higher percentage of participants in middle adolescence. The survey had been validated in studies with younger participants who were mostly in the early stage of adolescence.

It is worth noting that there are other factors that may affect the perception of menstruation and that were not assessed in this study. As mentioned before, the sources of information from which adolescents get an idea of menstruation have a direct effect on this configuration. It is known that one of the main sources of information is the family, specifically mothers, so their perception could be compared to that of adolescents; those results could be taken into consideration for future studies. Other relevant factors to be considered include the phase of the menstrual cycle of the patient because, in some studies, it has been observed that women's perception of different situations may change depending on their hormone levels during the different phases of menstruation,²⁰ and the presence of premenstrual syndrome, whose signs and symptoms are probably unknown to many of these adolescents due to a lack of information and knowledge of their bodies, thus impacting their perception in a more negative manner.

This study shows that female adolescents have a different perception of menstruation based on certain factors in their setting. For example, those with a chronic condition perceive menstruation, preferably, as a positive event. This may be because they are more commonly in contact with health care providers. In this regard, it is worth mentioning that the participating hospitals had an adolescent clinic available. Thus, one of the activities offered by these clinics included explaining that menstruation is part of the normal pubertal development and that having it meant an adequate health status and, indirectly, a better control of chronic conditions. This implies creating a setting of trust in the medical office, where adolescents can state their doubts, especially in relation to menstruation.

In general, it could be said that a high negative perception was identified because of the insufficient information received by female adolescents on menstruation.²¹ In Mexico, students receive comprehensive sex education (CSE) while in junior high school, i.e., between 12 and 16 years old, but, according to the reports, only 55 % of adolescents take part in the course, and the proportion of CSE is higher in urban areas.²² Such low percentage of CSE among adolescents explains

why such a natural event that is an integral part of a woman's life shows such a high rate of negative or shameful perception. As a result, female adolescents are missing a chance to receive guidance on menstruation-related problems, an early diagnosis, and specialized treatment.

In this context, we propose administering a standardized questionnaire on the perception of menstruation as part of the routine care of female adolescents in children's hospitals and promoting, at school, talks on menstruation as a natural event that reflects women's good health status.

CONCLUSIONS

In general, more than half of female adolescents had a negative attitude toward menstruation; however, the presence of a chronic condition improved such attitude. ■

REFERENCES

1. Marván ML, Molina-Abolnik M. Mexican adolescents' experience of menarche and attitudes toward menstruation: role of communication between mothers and daughters. *J Pediatr Adolesc Gynecol.* 2012; 25(6):358-63.
2. Marván ML, Vacio A, García-Yañez G, Espinosa-Hernández G. Attitudes toward menarche among Mexican preadolescents. *Women Health.* 2007; 46(1):7-23.
3. Jarrah S, Kamel A. Attitudes and practices of school-aged girls towards menstruation. *Int J Nurs Pract.* 2012; 18(3):308-15.
4. Pitanguí A, Gomes M, Lima A, Shwingel P, et al. Menstruation disturbances: prevalence, characteristics, and effects on the activities of daily living among adolescent girls from Brazil. *J Pediatr Adolesc Gynecol.* 2013; 26(3):148-52.
5. Houston A, Abraham A, Huang Z, D'Angelo L. Knowledge, attitudes, and consequences of menstrual health in urban adolescent females. *J Pediatr Adolesc Gynecol.* 2006; 19(4):271-5.
6. Szűcs M, Bitó T, Csikos C, Párducz Szöllösi A, et al. Knowledge and attitudes of female university students on menstrual cycle and contraception. *J Obstet Gynaecol.* 2017; 37(2):210-4.
7. Roberts T. Female trouble: the menstrual self-evaluation scale and women's self-objectification. *Psychol Women Q.* 2004; 28(1):22-6.
8. Bramwell R, Biswas E, Anderson C. Using the menstrual attitude questionnaire with a British and an Indian sample. *J Reprod Infant Psychol.* 2002; 20(3):159-70.
9. Szarewski A, Von Stenglin A, Rybowski S. Women's attitudes towards monthly bleeding: results of a global population-based survey. *Eur J Contracept Reprod Health Care.* 2012; 17(4):270-83.
10. McPherson M, Korfine L. Menstruation across time: Menarche, menstrual attitudes, experiences, and behaviors. *Womens Health Issues.* 2004; 14(6):193-200.
11. Chrisler JC, Marván ML, Gorman JA, Rossini M. Body appreciation and attitudes toward menstruation. *Body Image.* 2015; 12:78-81.
12. Marván ML, Ramírez-Esparza D, Cortés-Iniestra S, Chrisler J. Development of a new scale to measure Beliefs about and Attitudes Toward Menstruation (BATM): data from Mexico and the United States. *Health Care Women Int.* 2006; 27(5):453-73.
13. Marván ML, Bejarano J. Premenarcheal Mexican girls' and their teachers' perceptions of preparation students receive about menstruation at school. *J Sch Health.* 2005; 75(3):86-9.
14. Marván M, Molina Abolnik M. Validación en México de un cuestionario de actitudes hacia la menstruación dirigido a adolescentes posmenarcas. *Psicol Salud.* 2002; 12(2):173-8.
15. Metusela C, Ussher J, Perz J, Hawkey A, et al. "In My Culture, We Don't Know Anything About That": Sexual and Reproductive Health of Migrant and Refugee Women. *Int J Behav Med.* 2017; 24(6):836-45.
16. Sveinsdóttir H. Menstruation, objectification and health-related quality of life: A questionnaire study. *J Clin Nurs.* 2018; 27(3-4):e503-13.
17. Tan DA, Haththotuwa R, Fraser I. Cultural aspects and mythologies surrounding menstruation and abnormal uterine bleeding. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2017; 40:121-33.
18. Fiala C, Chabbert-Buffet N, Häusler G, Jamin C, et al. Women's preferences for menstrual bleeding frequency in 12 European countries: the Inconvenience Due to Women's Monthly Bleeding (ISY) survey. *Eur J Contracept Reprod Health Care.* 2017; 22(4):268-73.
19. Brooks-Gunn J, Ruble D. The development of menstrual-related beliefs and behaviors during early adolescence. *Chil Dev.* 1982; 53(6):1567-77.
20. American Academy of Pediatrics Committee on Adolescence; American College of Obstetricians and Gynecologists Committee on Adolescent Health Care, Diaz A, Laufer MR, Breech L. Menstruation in girls and adolescents: using the menstrual cycle as a vital sign. *Pediatrics.* 2006; 118(5):2245-50.
21. Chandra-Mouli V, Patel S. Mapping the knowledge and understanding of menarche, menstrual hygiene and menstrual health among adolescent girls in low- and middle-income countries. *Reprod Health.* 2017; 14(1):30.
22. Rojas R, Castro F, Villalobos A, Allen-Leigh B, et al. Educación sexual integral: cobertura, homogeneidad, integralidad y continuidad en las escuelas de México. *Salud Pública Méx.* 2017; 59(1):19-27.

ANNEX
Questionnaire “Beliefs about and attitudes toward menstruation”

Name:..... Date:.....

Instructions: Mark with an X the answer that best describes how you feel about each statement.
 There are no right or wrong answers.

1	I feel good when I am having my period.	<input type="checkbox"/> Strongly agree.	<input type="checkbox"/> I slightly agree.	<input type="checkbox"/> Neither agree nor disagree.	<input type="checkbox"/> I slightly disagree.	<input type="checkbox"/> Strongly disagree.
2	I feel very happy to know I am having my period.	<input type="checkbox"/> Strongly agree.	<input type="checkbox"/> I slightly agree.	<input type="checkbox"/> Neither agree nor disagree.	<input type="checkbox"/> I slightly disagree.	<input type="checkbox"/> Strongly disagree.
3	I feel happy when I think about my period.	<input type="checkbox"/> Strongly agree.	<input type="checkbox"/> I slightly agree.	<input type="checkbox"/> Neither agree nor disagree.	<input type="checkbox"/> I slightly disagree.	<input type="checkbox"/> Strongly disagree.
4	When I have my period, I feel good.	<input type="checkbox"/> Strongly agree.	<input type="checkbox"/> I slightly agree.	<input type="checkbox"/> Neither agree nor disagree.	<input type="checkbox"/> I slightly disagree.	<input type="checkbox"/> Strongly disagree.
5	I feel good when I have my period.	<input type="checkbox"/> Strongly agree.	<input type="checkbox"/> I slightly agree.	<input type="checkbox"/> Neither agree nor disagree.	<input type="checkbox"/> I slightly disagree.	<input type="checkbox"/> Strongly disagree.
6	I feel excited when I am having my period.	<input type="checkbox"/> Strongly agree.	<input type="checkbox"/> I slightly agree.	<input type="checkbox"/> Neither agree nor disagree.	<input type="checkbox"/> I slightly disagree.	<input type="checkbox"/> Strongly disagree.
7	I feel special when I am having my period.	<input type="checkbox"/> Strongly agree.	<input type="checkbox"/> I slightly agree.	<input type="checkbox"/> Neither agree nor disagree.	<input type="checkbox"/> I slightly disagree.	<input type="checkbox"/> Strongly disagree.
8	I am eager to have my first period.	<input type="checkbox"/> Strongly agree.	<input type="checkbox"/> I slightly agree.	<input type="checkbox"/> Neither agree nor disagree.	<input type="checkbox"/> I slightly disagree.	<input type="checkbox"/> Strongly disagree.
9	I am proud when I stand out about the period.	<input type="checkbox"/> Strongly agree.	<input type="checkbox"/> I slightly agree.	<input type="checkbox"/> Neither agree nor disagree.	<input type="checkbox"/> I slightly disagree.	<input type="checkbox"/> Strongly disagree.
10	I am happy because I am old enough to have my period.	<input type="checkbox"/> Strongly agree.	<input type="checkbox"/> I slightly agree.	<input type="checkbox"/> Neither agree nor disagree.	<input type="checkbox"/> I slightly disagree.	<input type="checkbox"/> Strongly disagree.
11	When girls are having their period, they should be allowed to stay at home.	<input type="checkbox"/> Strongly agree.	<input type="checkbox"/> I slightly agree.	<input type="checkbox"/> Neither agree nor disagree.	<input type="checkbox"/> I slightly disagree.	<input type="checkbox"/> Strongly disagree.
12	I feel different when I am having my period.	<input type="checkbox"/> Strongly agree.	<input type="checkbox"/> I slightly agree.	<input type="checkbox"/> Neither agree nor disagree.	<input type="checkbox"/> I slightly disagree.	<input type="checkbox"/> Strongly disagree.
13	Simply the fact of having the period makes me feel uncomfortable.	<input type="checkbox"/> Strongly agree.	<input type="checkbox"/> I slightly agree.	<input type="checkbox"/> Neither agree nor disagree.	<input type="checkbox"/> I slightly disagree.	<input type="checkbox"/> Strongly disagree.
14	It is OK if girls miss school if they are having menstrual cramps during their period.	<input type="checkbox"/> Strongly agree.	<input type="checkbox"/> I slightly agree.	<input type="checkbox"/> Neither agree nor disagree.	<input type="checkbox"/> I slightly disagree.	<input type="checkbox"/> Strongly disagree.
15	Every time girls are having their periods, they should be allowed to miss physical education class.	<input type="checkbox"/> Strongly agree.	<input type="checkbox"/> I slightly agree.	<input type="checkbox"/> Neither agree nor disagree.	<input type="checkbox"/> I slightly disagree.	<input type="checkbox"/> Strongly disagree.

- | | | | | | | |
|----|-----------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------------------|------------------------------------------|------------------------------------------|
| 16 | During the period, something is not right. | <input type="radio"/> Strongly agree. | <input type="radio"/> Slightly agree. | <input type="radio"/> Neither agree nor disagree. | <input type="radio"/> Slightly disagree. | <input type="radio"/> Strongly disagree. |
| 17 | I feel scared because I do not know what is happening when I am having my period. | <input type="radio"/> Strongly agree. | <input type="radio"/> Slightly agree. | <input type="radio"/> Neither agree nor disagree. | <input type="radio"/> Slightly disagree. | <input type="radio"/> Strongly disagree. |
| 18 | Girls should be worried when they are having their period. | <input type="radio"/> Strongly agree. | <input type="radio"/> Slightly agree. | <input type="radio"/> Neither agree nor disagree. | <input type="radio"/> Slightly disagree. | <input type="radio"/> Strongly disagree. |
| 19 | I am really worried that my period will start when I am not expecting it. | <input type="radio"/> Strongly agree. | <input type="radio"/> Slightly agree. | <input type="radio"/> Neither agree nor disagree. | <input type="radio"/> Slightly disagree. | <input type="radio"/> Strongly disagree. |
| 20 | I feel uncomfortable talking about the period with my friends. | <input type="radio"/> Strongly agree. | <input type="radio"/> Slightly agree. | <input type="radio"/> Neither agree nor disagree. | <input type="radio"/> Slightly disagree. | <input type="radio"/> Strongly disagree. |
| 21 | I live in fear of people knowing that I am having my period. | <input type="radio"/> Strongly agree. | <input type="radio"/> Slightly agree. | <input type="radio"/> Neither agree nor disagree. | <input type="radio"/> Slightly disagree. | <input type="radio"/> Strongly disagree. |
| 22 | It is embarrassing to ask questions about the period. | <input type="radio"/> Strongly agree. | <input type="radio"/> Slightly agree. | <input type="radio"/> Neither agree nor disagree. | <input type="radio"/> Slightly disagree. | <input type="radio"/> Strongly disagree. |
| 23 | When I am having my period, I fear boys will find out. | <input type="radio"/> Strongly agree. | <input type="radio"/> Slightly agree. | <input type="radio"/> Neither agree nor disagree. | <input type="radio"/> Slightly disagree. | <input type="radio"/> Strongly disagree. |
| 24 | Girls feel uncomfortable when the topic of the period is discussed at school. | <input type="radio"/> Strongly agree. | <input type="radio"/> Slightly agree. | <input type="radio"/> Neither agree nor disagree. | <input type="radio"/> Slightly disagree. | <input type="radio"/> Strongly disagree. |
| 25 | Every time someone mentions the word "period," I get nervous. | <input type="radio"/> Strongly agree. | <input type="radio"/> Slightly agree. | <input type="radio"/> Neither agree nor disagree. | <input type="radio"/> Slightly disagree. | <input type="radio"/> Strongly disagree. |

Aspectos desconocidos de la relación entre el sistema de grupo sanguíneo ABO y las morbilidades en prematuros

Unknown aspects of the relationship between ABO blood group system and preterm morbidities

Dr. Ufuk Cakir^a, Prof. Dr. Cunevt Tayman^a y Dr. Mehmet Buyuktiryaki^a

RESUMEN

Objetivos. Se ha demostrado, en diversos estudios llevados a cabo en adultos, que los grupos sanguíneos desempeñan un papel importante en muchas enfermedades. El objetivo fue investigar si hay una relación entre las morbilidades y el sistema de grupos sanguíneos ABO en lactantes prematuros.

Metodología. En este estudio de cohorte retrospectivo, se incluyó a recién nacidos prematuros que habían nacido con menos de 32 semanas de gestación y con un peso al nacer inferior a 1500 g. Se los agrupó por grupo sanguíneo (O, A, B, AB) y por morbilidades de la prematuridad y se los comparó.

Resultados. Se analizaron los datos de 1785 recién nacidos prematuros de muy bajo peso al nacer. La comparación entre los grupos sanguíneos A y no A reveló que los lactantes de grupo sanguíneo A tenían una incidencia más alta de conducto arterial persistente (CAP) (48,7% frente a 39,7%, $p = 0,005$) y displasia broncopulmonar (DBP) (27% frente a 20,8%, $p = 0,04$), mientras que la incidencia de la hemorragia intraventricular de grado ≥ 3 era más baja (5,1% frente a 10,1%, $p = 0,006$).

Conclusión. Este estudio es la primera y más grande investigación sobre la relación entre los grupos sanguíneos y las morbilidades en los prematuros. Con estos resultados se demuestra que el grupo sanguíneo A podría ser un factor de riesgo de CAP y DBP.

Palabras clave: *antígenos del grupo sanguíneo, displasia broncopulmonar, hemorragia intraventricular cerebral, conducto arterial persistente, prematuro.*

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2020.e135>

Texto completo en inglés:

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2020.eng.e135>

Cómo citar: Cakir U, Tayman C, Buyuktiryaki M. Aspectos desconocidos de la relación entre el sistema de grupos sanguíneo ABO y las morbilidades en prematuros. *Arch Argent Pediatr* 2020;118(2):e135-e142.

a. División de Neonatología, Universidad de Ciencias de la Salud, Hospital Universitario Maternal Zekai Tahir Burak, Ankara, Turquía.

Correspondencia:
Dr. Ufuk Cakir:
drufukcakir@hotmail.com

Financiamiento:
Ninguno.

Conflicto de intereses:
Ninguno que declarar.

Recibido: 8-4-2019
Aceptado: 5-8-2019

INTRODUCCIÓN

Las morbilidades de los recién nacidos prematuros están principalmente asociadas a una edad gestacional (EG) y un peso al nacer (PN) bajos, y a ciertos factores de riesgo posnatales (alimentación deficiente, procedimientos invasivos, cuidados intensivos y hospitalizaciones prolongadas). La incidencia de estas morbilidades aumenta a medida que la EG y el PN disminuyen.¹ Se cree que hay un componente genético en algunas morbilidades en el prematuro.^{2,3} Se sabe que el riesgo de hiperbilirrubinemia indirecta (HBI) es más alto en los recién nacidos, sobre todo en los prematuros, con enfermedad hemolítica del recién nacido (grupo sanguíneo O materno y grupo sanguíneo A o B del recién nacido).^{4,5} Si bien la HBI es una afección muy conocida asociada al grupo sanguíneo del recién nacido, no hay suficiente bibliografía con respecto a la relación entre las morbilidades en el prematuro y los grupos sanguíneos.

Los grupos sanguíneos se descubrieron a principios del siglo pasado y, con su clasificación en ABO, se confirmó que los anticuerpos y los antígenos de la sangre son características hereditarias.⁶ Los antígenos del sistema de grupo sanguíneo ABO (se denominan A, B y H) son moléculas de carbohidratos complejos ubicadas en la superficie celular de los eritrocitos. También se expresan en la superficie de diferentes células y tejidos humanos como el epitelio, las neuronas sensitivas, las plaquetas y el endotelio vascular.⁷ Por lo tanto, el sistema de grupo sanguíneo ABO es de suma importancia, no solo para la transfusión de hemoderivados.

En diferentes estudios en adultos, se demostró que los grupos sanguíneos cumplen un papel importante en el desarrollo de enfermedades cardiovasculares, infecciosas, oncológicas, endocrinas, reumatológicas y de otros tipos.⁶⁻¹⁹

Aún se debe determinar el efecto que tiene el grupo sanguíneo en las afecciones neonatales, en especial sobre las morbilidades de los prematuros. La presencia del antígeno del grupo sanguíneo en muchas superficies celulares puede estar relacionada con la morbilidad en los lactantes prematuros. El objetivo fue investigar si existe una relación entre las morbilidades en los prematuros y el sistema de grupos sanguíneos en los lactantes prematuros.

METODOLOGÍA

Diseño del estudio y selección de pacientes

Este estudio retrospectivo se realizó con datos recopilados entre el 1.º de enero de 2013 y el 31 de mayo de 2018 en la unidad de cuidados intensivos neonatales (UCIN) del Hospital de Formación e Investigación en Salud de la Mujer de la Universidad de Ciencias de la Salud Zekai Tahir Burak, un hospital de alta complejidad de referencia que cuenta con 130 incubadoras. El comité local de ética del hospital aprobó el protocolo del estudio (número de ética: 54/2018). Se cumplió con la Declaración de la Asociación Médica Mundial de Helsinki con respecto a los principios éticos que guían la conducta de la investigación en seres humanos. Se incluyó en el estudio a los recién nacidos con una EG menor de 32 semanas de gestación, con un PN inferior a los 1500 g, y se excluyó a los que tenían defectos congénitos. Se recopilaron los datos de los recién nacidos de las historias clínicas de cada paciente y se registró el grupo sanguíneo ABO.

Variables demográficas de los grupos de estudio

Se determinó para todos los recién nacidos el sexo, la EG, el PN, los puntajes de Apgar en el minuto 1 y en el minuto 5, la exposición prenatal a los corticoesteroides, si era pequeño para la edad gestacional (PEG), la duración de la respiración mecánica (RM) y de la ventilación no invasiva (VNI), la duración de la oxigenoterapia, la presencia de displasia broncopulmonar (DBP, moderada/grave), conducto arterial persistente (CAP) con repercusión hemodinámica importante (que requiere tratamiento médico o quirúrgico), retinopatía del prematuro (RP) tratada con láser, hemorragia intraventricular (HIV, de grado ≥ 3), enterocolitis necrosante (ECN, de

grado ≥ 2), el tiempo transcurrido hasta que alcanzó nutrición enteral completa y la duración de la hospitalización.

Morbilidades en prematuros

Se definió que era pequeño para la edad gestacional si el PN estaba por debajo del percentilo 10 para la EG de acuerdo con las curvas de Lubchenco.²⁰ Se evaluó a todos los recién nacidos mediante una ecografía Doppler (ecocardiografía). El CAP con repercusión hemodinámica importante se identificó de acuerdo a criterios clínicos (soplo, región precordial hiperdinámica, pulso preductal saltón, empeoramiento del estado respiratorio, aumento de la presión diferencial, hipotensión y acidosis metabólica) y ecocardiográficos (diámetro ductal interno $\geq 1,5$ mm e índice de aurícula izquierda [AI]/raíz aórtica $\geq 1,5$). El CAP se trató con medicamentos (ibuprofeno o paracetamol), y a los lactantes que no respondieron al tratamiento médico se les realizó una ligadura quirúrgica.²¹ Se determinó displasia broncopulmonar (moderada o grave) de acuerdo a criterios que incluían el soporte mediante la asistencia respiratoria con presión positiva o la necesidad de oxigenoterapia $> 30\%$ en la edad posmenstrual de 36 semanas (prueba de exposición de oxígeno transcutáneo).²² Oftalmólogos con experiencia evaluaron la retinopatía del prematuro de acuerdo a la clasificación internacional revisada de dicha afección.²³ Se realizaron ecografías de cráneo para detectar HIV en la primera semana de vida.²⁴ Se identificó la ECN mediante los criterios de Bell modificados.²⁵

Los recién nacidos se agruparon por grupo sanguíneo (O, A, B, AB) y también se dividieron en los que no tenían el grupo sanguíneo O (A, B, AB), los que tenían el grupo sanguíneo O y no tenían A (O, B y AB) y los que tenían el grupo sanguíneo A para comparar las características demográficas, las características clínicas y las morbilidades en los prematuros.

Análisis estadístico

Los análisis estadísticos se realizaron mediante el paquete estadístico para ciencias sociales (*Statistical Package for Social Sciences*, SPSS) (versión 15 para Windows, SPSS Inc., St. Louis, MO, EE. UU.). Los valores de $p < 0,05$ se consideraron significativos. Las variables continuas no paramétricas para muestras independientes se analizaron con la prueba *t* de Student y la prueba de la U de Mann-Whitney,

y las variables categóricas se analizaron con la prueba χ^2 o la prueba exacta de Fisher. Los hallazgos se expresaron como mediana (mínimo-máximo) o media \pm desviación estándar (DE) para las variables continuas. Las variables categóricas y la distribución de la frecuencia se presentaron como porcentajes. Se utilizó el análisis ANOVA con el ajuste de Bonferroni para

realizar diferentes comparaciones. Se usaron regresiones logísticas para calcular la razón de posibilidades (OR) \pm intervalo de confianza (IC) del 95 % para la asociación entre los grupos sanguíneos ABO y los eventos como CAP, DBP, HIV, de acuerdo al modelo corregido para todos los factores de riesgo disponibles.

FIGURA 1. Diagrama de flujo de los pacientes

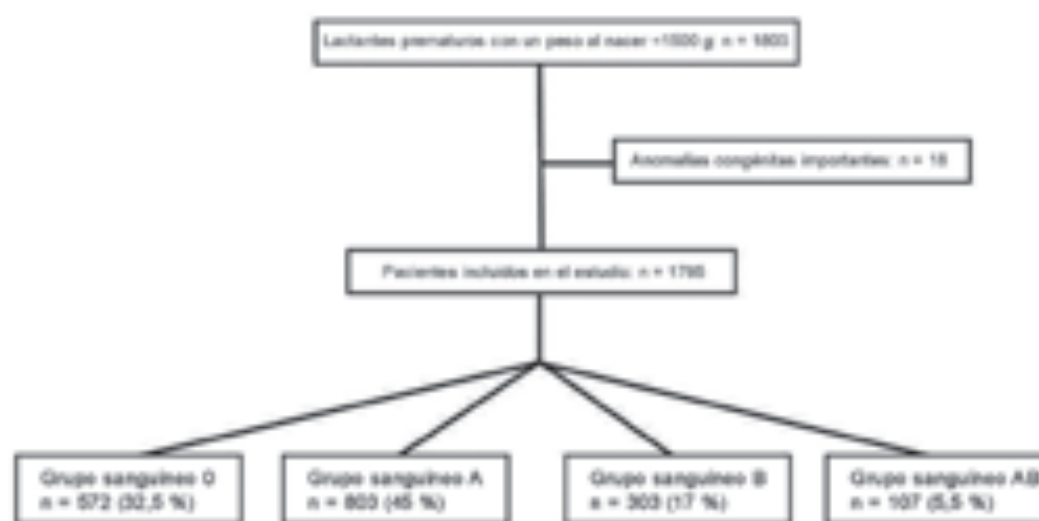


TABLA 1. Variables demográficas y morbilidades de los lactantes de acuerdo a todos los grupos sanguíneos ABO

Características clínicas y demográficas	Grupos sanguíneos ABO				p
	O (n = 572; 32,5 %)	A (n = 803; 45 %)	B (n = 303; 17 %)	AB (n = 107; 5,5 %)	
Edad gestacional, semanas ^a	28,1 \pm 1,2	28,1 \pm 1,2	28 \pm 1,1	27,6 \pm 1,1	0,179
Peso al nacer, g ^a	1042 \pm 226	1079 \pm 228	1031 \pm 237	1018 \pm 206	0,945
Sexo masculino, n (%)	325 (56,8)	394 (49)	152 (50,1)	56 (52,3)	0,381
Puntaje de Apgar en el min 1 ^b	5 (1-7)	5 (1-8)	5 (1-7)	6 (2-7)	0,222
Puntaje de Apgar en el min 5 ^b	7 (2-9)	8 (3-10)	7 (3-9)	8 (4-9)	0,195
Corticoesteroides prenatales, n (%)	412 (72)	530 (66)	213 (70,3)	69 (64,5)	0,785
PEG, n (%)	63 (11)	83 (10,3)	37 (12,2)	14 (13,1)	0,932
Duración de RM, días ^b	1 (0-81)	0 (0-55)	2 (0-43)	1 (0-25)	0,257
Duración de VNI, días ^b	6 (1-46)	5 (1-51)	8 (1-73)	1 (1-26)	0,733
Duración de oxigenoterapia, días ^b	23 (2-147)	16 (2-119)	33 (4-146)	26 (9-73)	0,621
CAP, n (%)	206 (36)	391 (48,7)	131 (43,2)	53 (49,5)	0,234
DBP (moderada o grave), n (%)	122 (21,3)	217 (27)	61 (20,7)	22 (20,5)	0,575
RP, n (%)	74 (13)	66 (8,2)	49 (16,1)	11 (10,3)	0,106
HIV (de grado ≥ 3), n (%)	58 (10,1)	41 (5,1)	33 (10,8)	9 (8,4)	0,124
ECN (de grado ≥ 2), n (%)	12 (2,1)	17 (2,1)	7 (2,3)	3 (2,8)	0,967
Nutrición enteral completa, días ^b	14 (8-45)	14 (7-56)	14 (7-52)	15 (10-38)	0,740
Hospitalización, días ^b	52 (1-224)	53 (1-37)	65 (1-169)	53 (1-101)	0,611

DBP: displasia broncopulmonar; HIV: hemorragia intraventricular; RM: respiración mecánica; ECN: enterocolitis necrosante; VNI: ventilación no invasiva; CAP: conducto arterial persistente; RP: retinopatía del prematuro;

PEG: pequeño para la edad gestacional.

a Media \pm desviación estándar.

b Mediana (mínimo-máximo).

Análisis estadístico: Se utilizó el análisis ANOVA para realizar las comparaciones de los grupos.

RESULTADOS

Finalmente, se evaluaron 1803 lactantes prematuros con una EG menor de 32 semanas y

un PN inferior a 1500 g. De acuerdo a los criterios de exclusión, se excluyeron 18 recién nacidos y fueron aptos un total de 1785 lactantes (Figura 1).

TABLA 2. Variables demográficas y morbilidades de los lactantes de acuerdo a los grupos sanguíneos ABO en comparación con el grupo sanguíneo O y otros grupos sanguíneos

Características clínicas y demográficas	Grupo sanguíneo O (n = 572; 32,5 %)	Grupos sanguíneos no O (n = 1213; 67,5 %)	p
Edad gestacional, semanas ^a	28,1 ± 1,2	28 ± 1,2	0,552
Peso al nacer, g ^a	1042 ± 226	1062 ± 229	0,314
Sexo masculino, n (%)	325 (56,8)	602 (49,6)	0,104
Puntaje de Apgar en el min 1 ^b	5 (1-7)	5 (1-8)	0,209
Puntaje de Apgar en el min 5 ^b	7 (2-9)	8 (3-10)	0,173
Corticoesteroides prenatales, n (%)	412 (72)	812 (70)	0,548
PEG, n (%)	63 (11)	134 (11,1)	0,979
Duración de RM, días ^b	1 (0-81)	1 (0-55)	0,629
Duración de VNI, días ^b	6 (1-46)	6 (1-73)	0,272
Duración de oxigenoterapia, días ^b	23 (2-147)	22 (2-146)	0,558
CAP, n (%)	206 (36)	575 (47,4)	0,164
DBP (moderada o grave), n (%)	122 (21,3)	300 (24,7)	0,579
RP, n (%)	74 (13)	126 (10,4)	0,602
HIV (de grado ≥3), n (%)	58 (10,1)	83 (6,8)	0,522
ECN (de grado ≥2), n (%)	12 (2,1)	27 (2,2)	0,824
Nutrición enteral completa, días ^b	14 (8-45)	14 (7-56)	0,983
Hospitalización, días ^b	52 (1-224)	55 (1-169)	0,267

DBP: displasia broncopulmonar; HIV: hemorragia intraventricular; RM: respiración mecánica; ECN: enterocolitis necrosante; VNI: ventilación no invasiva; CAP: conducto arterial persistente; RP: retinopatía del prematuro; PEG: pequeño para la edad gestacional.

^a Media ± desviación estándar.

^b Mediana (mínimo-máximo).

TABLA 3. Variables demográficas y morbilidades de los lactantes de acuerdo a los grupos sanguíneos ABO en comparación con el grupo sanguíneo A y otros grupos sanguíneos no A

Características clínicas clinical characteristics	Grupo sanguíneo A (n = 803; 45 %)	Grupos sanguíneos no A (n = 982; 55 %)	p
Edad gestacional, semanas ^a	28,1 ± 1,2	28,1 ± 1,2	0,926
Peso al nacer, g ^a	1079 ± 228	1042 ± 229	0,127
Sexo masculino, n (%)	394 (49)	533 (54,2)	0,067
Puntaje de Apgar en el min 1 ^b	5 (1-8)	5 (1-7)	0,159
Puntaje de Apgar en el min 5 ^b	8 (3-10)	7 (2-9)	0,247
Corticoesteroides prenatales, n (%)	530 (66)	694 (70,6)	0,811
PEG, n (%)	83 (10,3)	114 (11,6)	0,845
Duración de RM, días ^b	0 (0-55)	1 (0-51)	0,289
Duración de VNI, días ^b	5 (1-51)	6 (1-73)	0,723
Duración de oxigenoterapia, días ^b	16 (2-119)	26 (2-146)	0,980
CAP, n (%)	391 (48,7)	390 (39,7)	0,005*
DBP (moderada o grave), n (%)	217 (27)	205 (20,8)	0,040*
RP, n (%)	66 (8,2)	134 (13,6)	0,529
HIV (de grado ≥3), n (%)	41 (5,1)	100 (10,1)	0,006*
ECN (de grado ≥2), n (%)	17 (2,1)	22 (2,2)	0,420
Nutrición enteral completa, días ^b	14 (7-56)	14 (7-52)	0,947
Hospitalización, días ^b	53 (1-37)	56 (1-224)	0,164

DBP: displasia broncopulmonar; HIV: hemorragia intraventricular; RM: respiración mecánica; ECN: enterocolitis necrosante; VNI: ventilación no invasiva; CAP: conducto arterial persistente; RP: retinopatía del prematuro; PEG: pequeño para la edad gestacional.

* Los valores de p que son importantes estadísticamente están resaltados.

^a Media ± desviación estándar.

^b Mediana (mínimo-máximo).

Las medias de la EG y del PN de todo el grupo fueron de $28,1 \pm 1,3$ semanas y 1051 ± 226 g, respectivamente. Se categorizó a los recién nacidos de acuerdo al grupo sanguíneo como O, A, B y AB (Figura 1).

No se observaron diferencias significativas al comparar los cuatro grupos sanguíneos y los grupos sanguíneos O y no O en cuanto a la EG, el PN, el sexo, los puntajes de Apgar en el minuto 1 y en el minuto 5, la exposición prenatal a los corticoesteroides, si eran PEG, la duración de la respiración mecánica, el CAP, la DBP, la RP, la HIV, la ECN, el tiempo transcurrido hasta que alcanzó nutrición enteral completa o la duración de la hospitalización ($p > 0,05$) (Tablas 1 y 2). Tampoco se encontraron diferencias significativas entre los grupos sanguíneos A y no A en la EG, el PN, el sexo, los puntajes de Apgar en el minuto 1 y en el minuto 5, la exposición prenatal a los corticoesteroides, si eran PEG, la duración de la respiración mecánica, la RP, la ECN (de grado ≥ 2), el tiempo transcurrido hasta que alcanzó nutrición enteral completa o la duración de la hospitalización ($p > 0,05$). Sin embargo, los recién nacidos con grupo sanguíneo A tenían una incidencia significativamente más alta de CAP ($n = 391$; 48,7 %) y de DBP moderada/grave ($n = 217$; 27 %) en comparación con aquellos con grupo sanguíneo no A (CAP: $n = 390$; 39,7 %; DBP moderada/grave: $n = 205$; 20,8 %) ($p = 0,005$, $p = 0,040$, respectivamente). La incidencia de la HIV (de grado ≥ 3) fue significativamente más baja en los recién nacidos con grupo sanguíneo A ($n = 41$; 5,1 %) en comparación con los de grupo sanguíneo no A ($n = 100$; 10,1 %) ($p = 0,006$) (Tabla 3).

Se realizó un análisis de regresión logística que se completó luego de haber corregido todos los factores de riesgo. El grupo A estuvo relacionado significativamente con una frecuencia más alta de CAP (OR = 1,73, IC del 95 % = 1,14–2,69, $p = 0,01$), como también de DBP (OR = 1,59, IC del 95 % = 1,11–2,36, $p = 0,03$) de acuerdo al modelo con el factor de riesgo corregido, incluidos EG, PN, sexo, puntajes de Apgar en el minuto 1 y en el minuto 5, administración prenatal de corticoesteroides, ser PEG, duración de la RM, duración de la VNI, duración de la oxigenoterapia, tiempo que estuvo hospitalizado y otras morbilidades. El grupo no A estuvo significativamente asociado con una prevalencia más alta de HIV (de grado ≥ 3) (OR = 1,92, IC del 95 % = 1,26–3,53, $p = 0,001$) que fue verdadera para el modelo corregido para todos los factores

de riesgo, entre los que se encuentran puntajes de Apgar en el minuto 1 y en el minuto 5, EG, sexo, PN, administración prenatal de corticoesteroides, ser PEG, duración de la RM, duración de la VNI, duración de la oxigenoterapia, tiempo que estuvo hospitalizado y otras morbilidades.

DISCUSIÓN

En el reciente estudio, se evaluó la relación entre las morbilidades en los recién nacidos y los grupos sanguíneos en lactantes prematuros. Se encontró que los lactantes prematuros con grupo sanguíneo A tenían una incidencia más alta de CAP y DBP, y una incidencia menor de HIV en comparación con los otros grupos sanguíneos. No se sabe claramente la razón por la que la prevalencia de ciertas morbilidades varía entre los lactantes prematuros con la misma EG y el mismo PN. En este fenómeno está involucrada la predisposición genética.^{2,3} Creemos que los resultados obtenidos pueden ayudar a comprender el efecto del grupo sanguíneo en las morbilidades de los prematuros. Además, en nuestro estudio, la frecuencia de los cuatro tipos de grupos sanguíneos fue similar a los índices de la población de Turquía (A > O > B > AB).¹⁶

Luego del descubrimiento de los grupos sanguíneos, se describió la relación entre ellos y las reacciones transfusionales. Posteriormente, se realizaron muchos estudios en adultos para evaluar la posible relación entre los grupos sanguíneos y diferentes enfermedades.^{10,13,26,27} Como sucede con las enfermedades pulmonares en los adultos, también existe una predisposición genética en la DBP. Sin embargo, a diferencia de las enfermedades en los adultos, la DBP es una enfermedad de los pulmones en desarrollo.²⁸ A pesar de que la duración de la oxigenoterapia, la EG y el PN para la DBP fueron similares en cuatro tipos de grupos sanguíneos diferentes, la frecuencia de la DBP fue más alta en el grupo sanguíneo A que en otros grupos sanguíneos. La razón puede ser que los antígenos ABO están identificados como un locus para biomarcadores inflamatorios. Los diferentes grupos sanguíneos tienen diferentes funciones bioquímicas en la patogénesis de la DBP y podrían generar también diferentes resultados.^{1,29} En otras palabras, el efecto del genoma del grupo sanguíneo ABO en las funciones bioquímicas podría estar relacionado con el proceso bioquímico en la patogenia de la DBP.^{22,30} Además, debido al efecto de los grupos sanguíneos en los procesos genéticos hereditarios e inflamatorios, la relación

con las funciones bioquímicas en los lactantes prematuros con el grupo sanguíneo A puede tener un riesgo mayor de DBP debido a la diferencia genómica.

El-Ferzli y cols. llevaron a cabo un estudio sobre grupos sanguíneos y enfermedades de recién nacidos en el que demostraron que la respuesta al óxido nítrico inhalado era menos eficaz al momento de mejorar la oxigenación en los recién nacidos con el grupo sanguíneo A e hipertensión pulmonar.²⁹ Estos resultados se atribuyeron a la asociación genética del locus del gen ABO en el cromosoma 9q34 con su asociación genética con otros genes que regulan la vasoconstricción, la vasodilatación o el tono vascular. Como estos factores están regulados por el desarrollo, pueden provocar diferentes respuestas vasculares en el período fetal/neonatal en comparación con los niños y adultos.³⁰ Además, los antígenos ABO pueden tener muchas funciones que afectan el tono vascular (como los canales de calcio) y que fueron regulados por el desarrollo.³¹ El ion de calcio tuvo una función importante en el cierre del CAP.³² Por lo tanto, en nuestro estudio, la frecuencia alta de CAP en el grupo sanguíneo A podría deberse a la diferencia en el locus genético y también al transporte de iones de calcio asociados con el grupo sanguíneo ABO que regulan el tono vascular.^{29,32} En nuestro estudio, se confirma esta hipótesis, se observó que la frecuencia del CAP era más alta en los lactantes con los grupos sanguíneos A y AB que eran portadores del "alelo A" en comparación con otros grupos (grupos sanguíneos O y B).

En algunos estudios, no se ha establecido una relación entre los grupos sanguíneos y la hemorragia intracraneal o el accidente cerebrovascular hemorrágico.^{33,34} En nuestro estudio, la incidencia de la HIV fue menor en los lactantes prematuros con el grupo sanguíneo A. En un artículo relacionado realizado sobre un número reducido de recién nacidos, se informó que no se había encontrado una relación entre los grupos sanguíneos y la HIV neonatal.³⁵ El CAP es un factor de riesgo importante para la HIV en los lactantes prematuros.²¹ Además, hay un mayor riesgo de HIV debido a la regulación incorrecta del flujo sanguíneo en el cerebro en los lactantes prematuros. Los iones de calcio que regulan el tono vascular también tienen una función importante en el tono vascular cerebral. El locus del gen ABO podría tener un efecto en la HIV debido a su regulación de la vasoconstricción o

vasodilatación y su efecto en los canales de iones (calcio).^{29,31} Basado en este mecanismo, el grupo sanguíneo A puede aumentar la susceptibilidad al CAP, y tener efectos protectores y periféricos. En respaldo de esta teoría, nuestros hallazgos determinaron que la frecuencia de la HIV en el grupo sanguíneo AB con "alelos A" era menor que en los grupos sanguíneos O y B. En un estudio llevado a cabo por Thomson y cols., el riesgo de mortalidad relacionada con la ECN era mayor en el grupo sanguíneo AB que en otros grupos. El resultado se atribuyó a la hipótesis de la isoaglutinina, debido a los anticuerpos anti-A y los anticuerpos anti-B en el grupo sanguíneo O usados para transfundir a los lactantes de grupo sanguíneo AB.³⁶ De acuerdo a nuestros resultados, ningún grupo sanguíneo fue un factor de riesgo para la ECN.

Aunque los factores de riesgo principales para las morbilidades en prematuros son EG y PN bajos, las causas son multifactoriales.¹⁻³ El papel del grupo sanguíneo entre las causas de morbilidad en los prematuros aún se desconoce. En nuestro estudio, no hubo una diferencia significativa entre los grupos sanguíneos en términos de EG y PN, que son los factores de riesgo más importantes para la morbilidad. Sin embargo, fue muy importante descubrir que el grupo sanguíneo A está asociado con una incidencia más alta del CAP y la DBP, y con una incidencia más baja de la HIV. Según nuestros resultados, el grupo sanguíneo podría estar entre los factores subyacentes que afectan las morbilidades en prematuros. Además, estos resultados fueron difíciles de interpretar por diferentes razones. Con más de 20 subgrupos diferentes, el sistema de grupo sanguíneo ABO es altamente polimórfico. Por lo general, en los estudios se investiga la asociación entre una enfermedad y el fenotipo ABO, pero es raro que exista una relación con el genotipo ABO, el estado secretor y el fenotipo Lewis. Además, los datos obtenidos de modelos experimentales con animales no fueron satisfactorios, ya que la glicosilación del antígeno es diferente a la de los humanos.⁶

El antígeno A tiene una mayor antigenicidad que el antígeno B. Por lo tanto, la hemolisina anti-A tiene una prevalencia más alta que la hemolisina anti-B.³⁷ La antigenicidad del antígeno A disminuye en el grupo sanguíneo AB, incluidos los antígenos A y B juntos. Esto se refleja en la enfermedad hemolítica del recién nacido (EHRN). La EHRN tiene más prevalencia

en los recién nacidos con el grupo sanguíneo A en comparación con los recién nacidos con el grupo sanguíneo AB. Además, el riesgo de desarrollar EHRN grave depende de varios factores, incluidos la inmunoglobulina clase G, la especificidad de los aloanticuerpos eritrocitarios y el nivel de expresión del antígeno del grupo sanguíneo involucrado en los eritrocitos fetales y en otros tejidos.³⁸ En nuestros resultados, el índice más alto de CAP y de DBP en el grupo sanguíneo A fue más bajo que en el grupo sanguíneo AB, y el índice de HIV fue el más bajo en el grupo sanguíneo A y puede ser debido a las razones mencionadas anteriormente.

Hubo ciertas limitaciones en nuestro estudio. Debido a la naturaleza retrospectiva de nuestro estudio, no se pudo evaluar la relación de los grupos sanguíneos ABO con el genoma, los alelos, el estado secretor y los parámetros bioquímicos.

CONCLUSIONES

Nuestro estudio fue el primero, el de mayor escala y con una gran cantidad de pacientes, en demostrar que los grupos sanguíneos pueden ser un factor de riesgo para algunas morbilidades en los prematuros. En nuestro estudio, se encontró que los lactantes prematuros con grupo sanguíneo A tenían una incidencia más alta de CAP y DBP, y una incidencia menor de HIV en comparación con los grupos sanguíneos no A. Aunque no son claras todas las funciones biológicas de los antígenos A y B, el reconocimiento de su función en la morbilidad en los lactantes prematuros puede alertar a los médicos sobre posibles desenlaces clínicos negativos. Se necesitan investigaciones futuras para esclarecer la relación entre las morbilidades en los recién nacidos prematuros y los grupos sanguíneos. ■

REFERENCIAS

- Glass HC, Costarino AT, Stayer SA, Brett CM, et al. Outcomes for extremely premature infants. *Anesth Analg*. 2015;120(6):1337-51.
- Hajj H, Dagle JM. Genetics of patent ductus arteriosus susceptibility and treatment. *Semin Perinatol*. 2012;36(2):98-104.
- Ment LR, Adén U, Bauer CR, Bada HS, et al. Genes and environment in neonatal intraventricular hemorrhage. *Semin Perinatol*. 2015;39(8):592-603.
- Altuntas N, Yenicesu I, Himmetoglu O, Kulali F, et al. The risk assessment study for hemolytic disease of the fetus and newborn in a University Hospital in Turkey. *Transfus Apher Sci*. 2013;48(3):377-80.
- Christensen RD, Baer VL, MacQueen BC, O'Brien EA, Ilstrup SJ. ABO hemolytic disease of the fetus and newborn: thirteen years of data after implementing a universal bilirubin screening and management program. *J Perinatol*. 2018;38(5):517-25.
- Ewald DR, Sumner SC. Blood type biochemistry and human disease. *Wiley Interdiscip Rev Syst Biol Med*. 2016;8(6):517-35.
- Liumbruno GM, Franchini M. Beyond immunohaematology: the role of the ABO blood group in human diseases. *Blood Transfus*. 2013;11(4):491-9.
- Anstee DJ. The relationship between blood groups and disease. *Blood*. 2010;115(23):4635-43.
- Wittels EG, Lichtman HC. Blood group incidence and *Escherichia coli* bacterial sepsis. *Transfusion*. 1986; 26(6): 533-5.
- Zhang H, Mooney CJ, Reilly MP. ABO Blood Groups and Cardiovascular Diseases. *Int J Vasc Med*. 2012;2012:641917.
- Huang X, Zou Y, Li L, Chen S, et al. Relation of ABO Blood Groups to the Plaque Characteristic of Coronary Atherosclerosis. *Biomed Res Int*. 2017;2017:2674726.
- Capuzzo E, Bonfanti C, Frattini F, Montorsi P, et al. The relationship between ABO blood group and cardiovascular disease: results from the Cardiorisk program. *Ann Transl Med*. 2016;4(10):189.
- Arend P. Position of human blood group O(H) and phenotype-determining enzymes in growth and infectious disease. *Ann N Y Acad Sci*. 2018;1425(1):5-18.
- Ko K, Park YH, Jeong CW, Ku JH, et al. Prognostic Significance of Blood Type A in Patients with Renal Cell Carcinoma. *Urol J*. 2016;13(4):2765-72.
- Wang FM, Zhang Y, Zhang GM, Liu YN, et al. Association of ABO Blood Types and Clinicopathological Features of Prostate Cancer. *Dis Markers*. 2017;2017:9237481.
- Çıldag S, Kara Y, Şentürk T. ABO blood groups and rheumatic diseases. *Eur J Rheumatol*. 2017;4(4):250-3.
- Dean L. ABO Blood Group. In Pratt V, McLeod H, Rubinstein W (eds). *Medical Genetics Summaries*. [Internet]. Bethesda (MD): National Center for Biotechnology Information (US); 2012.
- Aly R, Yousef A, Elbably O. Association of ABO Blood Group and Risk of Breast Cancer. *J Blood Disorders Transf*. 2014;5(9):1000241.
- Meo SA, Rouq FA, Suraya F, Zaidi SZ. Association of ABO and Rh blood groups with type 2 diabetes mellitus. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2016;20(2):237-42.
- Lubchenco LO, Hansman C, Dressler M, Boyd E. Intrauterine growth as estimated from liveborn birth-weight data at 24 to 42 weeks of gestation. *Pediatrics*. 1963;32:793-800.
- Prescott S, Keim-Malpass J. Patent Ductus Arteriosus in the Preterm Infant: Diagnostic and Treatment Options. *Adv Neonatal Care*. 2017;17(1):10-8.
- Walsh MC, Wilson-Costello D, Zadell A, Newman N, Fanaroff A. Safety, reliability, and validity of a physiologic definition of bronchopulmonary dysplasia. *J Perinatol*. 2003;23(6):451-6.
- International Committee for the Classification of Retinopathy of Prematurity. The international classification of retinopathy of prematurity revisited. *Arch Ophthalmol*. 2005;123(7):991-9.
- Papile LA, Burstein J, Burstein R, Koffler H. Incidence and evolution of subependymal and intraventricular hemorrhage: a study of infants with birth weights less than 1,500 gm. *J Pediatr*. 1978;92(4):529-34.
- Kliegman RM, Walsh MC. Neonatal necrotizing enterocolitis: pathogenesis, classification, and spectrum of illness. *Curr Probl Pediatr*. 1987;17(4):213-88.
- Gotsman I, Keren A, Zwas DR, Lotan C, Admon D. Clinical Impact of ABO and Rhesus D Blood Type Groups in Patients With Chronic Heart Failure. *Am J Cardiol*. 2018;122(3):413-9.
- Mroczek B, Sitko Z, Sujewicz A, Wolińska W, et al. Blood Group and Incidence of Asthma and Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Adv Exp Med Biol*. 2018;1114:31-9.

28. Shaw GM, O'Brodovich HM. Progress in understanding the genetics of bronchopulmonary dysplasia. *Semin Perinatol*. 2013;37(2):85-93.
29. El-Ferzli GT, Dreher M, Patel RP, Ambalavanan N. ABO blood group is associated with response to inhaled nitric oxide in neonates with respiratory failure. *PLoS One*. 2012;7(9):e45164.
30. ENCODE Project Consortium. An integrated encyclopedia of DNA elements in the human genome. *Nature*. 2012;489(7414):57-74.
31. Cartron JP, Colin Y. Structural and functional diversity of blood group antigens. *Transfus Clin Biol*. 2001;8(3):163-99.
32. Thébaud B, Wu XC, Kajimoto H, Bonnet S, et al. Developmental absence of the O₂ sensitivity of L-type calcium channels in preterm ductus arteriosus smooth muscle cells impairs O₂ constriction contributing to patent ductus arteriosus. *Pediatr Res*. 2008;63(2):176-81.
33. Wiggins KL, Smith NL, Glazer NL, Rosendaal FR, et al. ABO genotype and risk of thrombotic events and hemorrhagic stroke. *J Thromb Haemost*. 2009;7(2):263-9.
34. Dubinski D, Won SY, Konczalla J, Mersmann J, et al. The Role of ABO Blood Group in Cerebral Vasospasm, Associated Intracranial Hemorrhage, and Delayed Cerebral Ischemia in 470 Patients with Subarachnoid Hemorrhage. *World Neurosurg*. 2017;97:532-7.
35. Tatar Aksoy H, Eras Z, Canpolat FE, Dilmen U. The association between neonatal ABO blood group and intraventricular hemorrhage in extremely low birth weight infants. *J Thromb Haemost*. 2013;11(11):2074-5.
36. Thomson T, Habeeb O, Dechristopher PJ, Glynn L, et al. Decreased survival in necrotizing enterocolitis is significantly associated with neonatal and maternal blood group: the AB isoagglutinin hypothesis. *J Perinatol*. 2012;32(8):626-30.
37. Oyedeji OA, Adeyemo TA, Ogbenna AA, Akanmu AS. Prevalence of anti-A and anti-B hemolysis among blood group O donors in Lagos. *Niger J Clin Pract*. 2015;18(3):328-32.
38. McDonnell M, Hannam S, Devane SP. Hydrops fetalis due to ABO incompatibility. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 1998;78(3):F220-1.

Unknown aspects of the relationship between ABO blood group system and preterm morbidities

Ufuk Cakir, M.D.^a, Cuneyt Tayman, Professor^a and Mehmet Buyuktiryaki, M.D.^a

ABSTRACT

Objectives. Blood groups have been shown to play an important role in a lot of diseases in various studies conducted in adults. The objective was to investigate whether there is a relationship between morbidities and ABO blood groups system in preterm infants.

Methodology. This retrospective cohort study included preterm neonates born at < 32 weeks of gestation with a birth weight < 1500 g. Neonates were grouped by blood type (O, A, B, AB) and morbidities of prematurity were compared among these groups.

Results. Data pertaining to 1785 very low birth weight preterm neonates were analyzed. Comparison of the A and non-A blood groups revealed that infants with blood group A had significantly higher incidence of patent ductus arteriosus (PDA) (48.7 % vs. 39.7 %, $p = 0.005$) and bronchopulmonary dysplasia (BPD) (27 % vs. 20.8 %, $p = 0.04$), while the incidence of grade ≥ 3 intraventricular hemorrhage was lower (5.1 % vs. 10.1 %, $p = 0.006$).

Conclusion. This study represents the first and biggest series examination of the relationship between blood groups and preterm morbidities. Our results show that blood group A may be a risk factor for PDA and BPD.

Keywords: blood group antigens, bronchopulmonary dysplasia, cerebral intraventricular hemorrhage, patent ductus arteriosus, preterm.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2020.eng.e135>

To cite: Cakir U, Tayman C, Buyuktiryaki M. Unknown aspects of the relationship between ABO blood group system and preterm morbidities. *Arch Argent Pediatr* 2020;118(2):e135-e142.

- a. Division of Neonatology, Health Science University, Zekai Tahir Burak Maternity Teaching Hospital, Ankara, Turkey.

E-mail address:

Ufuk Cakir, M.D:
drufukcakir@hotmail.com

Funding:

None.

Conflict of interest:

None.

Received: 4-8-2019

Accepted: 8-5-2019

INTRODUCTION

Preterm neonatal morbidities are primarily associated with low gestational age (GA) and birth weight (BW), as well as certain postnatal risk factors (non-feeding, invasive procedures, intensive care, and long hospital stay). The incidence of these morbidities increases as GA and BW decrease.¹ There is believed to be a genetic component in some preterm

morbidities.^{2,3} It is well known that the risk of indirect hyperbilirubinemia (IHB) is higher in neonates, especially those born preterm, with hemolytic disease of the newborn (maternal blood group O and neonatal blood group A or B).^{4,5} While IHB is most recognized condition associated with neonatal blood group, there is actually enough no information in the literature concerning the relationship between preterm morbidities and blood groups.

Blood types were discovered in the early 1900s, and it was confirmed with the ABO blood group classification that blood antibodies and antigens are inheritable features.⁶ The antigens of the ABO blood group system (referred to as A, B, and H) are complex carbohydrate molecules located on the erythrocyte cell surface. They are also highly expressed on the surface of various human cells and tissues including the epithelium, sensory neurons, platelets, and vascular endothelium.⁷ Therefore, the importance of the ABO blood group system goes beyond blood product transfusion. Blood groups have been shown to play an important role in the development of cardiovascular, infectious, oncologic, endocrine, rheumatologic, and other diseases in various studies conducted in adults.⁶⁻¹⁹

The effect of blood group on neonatal conditions, especially preterm morbidities, has yet to be determined. The presence of blood group antigen on many cell surfaces may be related to the morbidity in premature infants. The objective was to investigate whether there is a relationship between preterm morbidities and ABO blood groups system in preterm infants.

METHODOLOGY

Study design and patient selection

This retrospective study was conducted on data collected between January 1, 2013 and May 31, 2018 in the neonatal intensive care unit (NICU) of the Health Sciences University Zekai Tahir Burak Women's Health Education and Research Hospital, a tertiary referral hospital serving with 130 incubators. The local hospital ethical committee approved the study protocol (ethic number: 54/2018). We have complied with the World Medical Association Declaration of Helsinki regarding ethical conduct of research involving human subjects. Neonates born at GA < 32 weeks with BW < 1500 g were included in the study; those with severe congenital defects, were excluded. Data pertaining to the neonates were recorded from medical records for each patient, and their ABO blood type was recorded.

Demographic variables of the study groups

Gender, GA, BW, 1- and 5-min Apgar scores, antenatal steroid exposure, small for gestational age (SGA) status, duration of mechanical ventilation (MV) and non-invasive ventilation (NIV), duration of oxygen support, bronchopulmonary dysplasia (BPD, moderate/severe), hemodynamically significant patent ductus arteriosus (PDA, requiring medical or surgical treatment), retinopathy of prematurity (ROP) treated with laser, intraventricular hemorrhage (IVH, grade ≥ 3), necrotizing enterocolitis (NEC, grade ≥ 2), duration of achieving to full enteral feeding, and length of hospitalization were determined for all neonates.

Preterm morbidities

Small for gestational age was defined as BW below the 10th percentile for GA according to Lubchencho curves.²⁰ All neonates were evaluated using Doppler echocardiography (ECHO). Hemodynamically significant PDA was identified according to clinical (murmur, hyperdynamic precordium, bounding preductal pulses, worsening respiratory status, wide pulse pressure, hypotension, and metabolic acidosis) and ECHO criteria (internal ductal diameter ≥ 1.5 mm and left atrium (LA)/aortic root (Ao) rate ≥ 1.5). Persistent PDA was treated with drugs (ibuprofen and/or paracetamol), and infants who did not respond to medical treatment were treated with surgical ligation.²¹ Bronchopulmonary dysplasia (moderate/severe) was recognized according to criteria including positive pressure

mechanical ventilation support or requiring > 30 % oxygen supplementation at postmenstrual age of 36 weeks (the transcutaneous oxygen challenge test).²² Retinopathy of prematurity was evaluated by experienced ophthalmologists according to the revised international classification of retinopathy of prematurity.²³ Cranial ultrasonography examination were performed to detect IVH in the first week of life.²⁴ NEC was identified by using modified Bell's criteria.²⁵

The neonates were grouped by blood type (O, A, B, AB) and also separated into non-O (A, B, AB) and O groups and non-A (O, B, AB) and A groups for comparison of demographic characteristics, clinical features, and preterm morbidities.

Statistical analysis

Statistical analyses were done using the Statistical Package for Social Sciences (SPSS) (version 15 for Windows, SPSS Inc., St. Louis, MO, USA). *P* values less than 0.05 were considered significant. Non-parametric continuous variables for independent samples were analyzed by using Student's *t*-test and/or Mann-Whitney U-test, and categorical variables were analyzed using chi-square or Fisher's exact tests. Findings were expressed as median (minimum-maximum) and/or mean \pm standard deviation (SD) for continuous variables. Categorical variables and distribution of frequency were presented as percentage. ANOVA with Bonferoni adjustment was used for different comparisons. We used logistic regression to calculate odds ratio (OR) \pm 95 % confidence interval (95 % CI) for the association between ABO blood groups and events such as PDA, BPD, IVH, according to corrected model for all available risk factors.

RESULTS

A final number of 1803 preterm infants with GA < 32 weeks and BW < 1500 g were evaluated. Eighteen neonates were excluded according to the exclusion criteria, and a total of 1785 infants were eligible (Figure 1). The mean GA and BW of the entire group were 1051 ± 226 g and 28.1 ± 1.3 weeks, respectively. The neonates were categorized according to blood type as O, A, B, and AB (Figure 1).

Comparisons among the four blood types and between the O and non-O blood groups showed no significant differences in GA, BW, gender, 1- and 5-min Apgar scores, antenatal

steroid exposure, SGA, duration of respiratory support, PDA, BPD, ROP, IVH, NEC, full enteral feeding time, or hospital stay ($p > 0.05$) (Tables 1 and 2). There were also no significant differences in GA, BW, gender, 1- and 5-min Apgar scores, antenatal steroid exposure, SGA, duration of respiratory support, ROP, NEC (grade ≥ 2), full enteral feeding time, or hospital stay between the

A and non-A blood groups ($p > 0.05$). However, neonates with blood group A had a significantly higher incidence of PDA ($n = 391$, 48.7 %) and moderate/severe BPD ($n = 217$, 27 %) compared to those in the non-A blood group (PDA: $n = 390$, 39.7 %; moderate/severe BPD: $n = 205$, 20.8 %) ($p = 0.005$, $p = 0.040$, respectively). The incidence of IVH (grade ≥ 3) was significantly lower in blood

FIGURE 1. Flow chart of patients

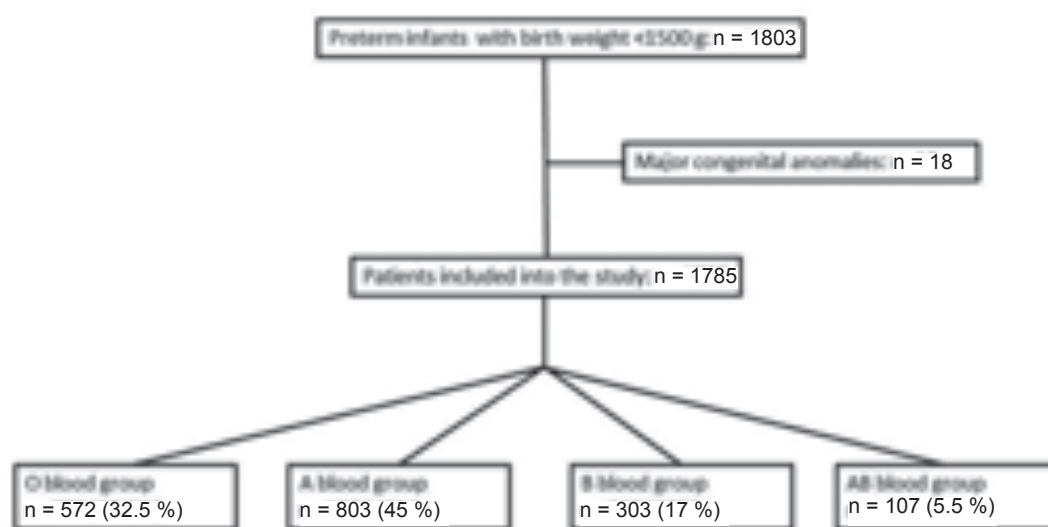


TABLE 1. Demographic variables and morbidities of infants according to all ABO blood groups

Demographic and clinical characteristics	ABO blood groups				p
	O (n = 572, 32.5 %)	A (n = 803, 45 %)	B (n = 303, 17 %)	AB (n = 107, 5.5 %)	
Gestational age, weeks ^a	28.1 ± 1.2	28.1 ± 1.2	28 ± 1.1	27.6 ± 1.1	0.179
Birth weight, g ^a	1042 ± 226	1079 ± 228	1031 ± 237	1018 ± 206	0.945
Male gender, n (%)	325 (56.8)	394 (49)	152 (50.1)	56 (52.3)	0.381
Apgar score at 1 min ^b	5 (1-7)	5 (1-8)	5 (1-7)	6 (2-7)	0.222
Apgar score at 5 min ^b	7 (2-9)	8 (3-10)	7 (3-9)	8 (4-9)	0.195
Antenatal steroid, n (%)	412 (72)	530 (66)	213 (70.3)	69 (64.5)	0.785
SGA, n (%)	63 (11)	83 (10.3)	37 (12.2)	14 (13.1)	0.932
Duration of MV, days ^b	1 (0-81)	0 (0-55)	2 (0-43)	1 (0-25)	0.257
Duration of NIV, days ^b	6 (1-46)	5 (1-51)	8 (1-73)	1 (1-26)	0.733
Duration of supplemental oxygen, days ^b	23 (2-147)	16 (2-119)	33 (4-146)	26 (9-73)	0.621
PDA, n (%)	206 (36)	391 (48.7)	131 (43.2)	53 (49.5)	0.234
BPD, (moderate or severe), n (%)	122 (21.3)	217 (27)	61 (20.7)	22 (20.5)	0.575
ROP, n (%)	74 (13)	66 (8.2)	49 (16.1)	11 (10.3)	0.106
IVH (grade ≥ 3), n %	58 (10.1)	41 (5.1)	33 (10.8)	9 (8.4)	0.124
NEC (grade ≥ 2), n %	12 (2.1)	17 (2.1)	7 (2.3)	3 (2.8)	0.967
Full enteral feeding, days ^b	14 (8-45)	14 (7-56)	14 (7-52)	15 (10-38)	0.740
Hospital stay, days ^b	52 (1-224)	53 (1-37)	65 (1-169)	53 (1-101)	0.611

BPD, bronchopulmonary dysplasia; IVH, intraventricular hemorrhage; MV, mechanical ventilation;

NEC, necrotizing enterocolitis; NIV, non invasive ventilation; PDA, patent ductus arteriosus; ROP, retinopathy of prematurity; SGA, small for gestational age.

^a Mean ± standard deviation.

^b Median (minimum-maximum).

Statistical analysis: ANOVA was used for comparisons of the groups.

group A (n = 41, 5.1 %) compared to the non-A blood group (n = 100, 10.1 %) (p = 0.006) (Table 3).

We performed logistic regression analysis

that completed by one step after corrected all risk factors. The A group was significantly related to higher frequency of PDA (OR = 1.73,

TABLE 2. Demographic variables and morbidities of infants according to ABO blood groups comparing O and other blood groups

Demographic and clinical characteristics	O blood group (n = 572, 32.5 %)	Non-O blood groups (n = 1213, 67.5 %)	p
Gestational age, weeks ^a	28.1 ± 1.2	28 ± 1.2	0.552
Birth weight, g ^a	1042 ± 226	1062 ± 229	0.314
Male gender, n (%)	325 (56.8)	602 (49.6)	0.104
Apgar score at 1 min ^b	5 (1-7)	5 (1-8)	0.209
Apgar score at 5 min ^b	7 (2-9)	8 (3-10)	0.173
Antenatal steroid, n (%)	412 (72)	812 (70)	0.548
SGA, n (%)	63 (11)	134 (11.1)	0.979
Duration of MV, days ^b	1 (0-81)	1 (0-55)	0.629
Duration of NIV, days ^b	6 (1-46)	6 (1-73)	0.272
Duration of supplemental oxygen, days ^b	23 (2-147)	22 (2-146)	0.558
PDA, n (%)	206 (36)	575 (47.4)	0.164
BPD, (moderate or severe), n (%)	122 (21.3)	300 (24.7)	0.579
ROP, n (%)	74 (13)	126 (10.4)	0.602
IVH (grade ≥ 3), n %,	58 (10.1)	83 (6.8)	0.522
NEC (grade ≥ 2), n %	12 (2.1)	27 (2.2)	0.824
Full enteral feeding, days ^b	14 (8-45)	14 (7-56)	0.983
Hospital stay, days ^b	52 (1-224)	55 (1-169)	0.267

BPD, bronchopulmonary dysplasia; IVH, intraventricular hemorrhage; MV, mechanical ventilation;

NEC, necrotizing enterocolitis; NIV, non invasive ventilation; PDA, patent ductus arteriosus; ROP, retinopathy of prematurity; SGA, small for gestational age.

^a Mean ± standard deviation.

^b Median (minimum-maximum).

TABLE 3. Demographic variables and morbidities of infants according to ABO blood groups comparing A group and non-A groups

Demographic and clinical characteristics	A blood group (n = 803, 45 %)	Non-A blood groups (n = 982, 55 %)	p
Gestational age, weeks ^a	28.1 ± 1.2	28.1 ± 1.2	0.926
Birth weight, g ^a	1079 ± 228	1042 ± 229	0.127
Male gender, n (%)	394 (49)	533 (54.2)	0.067
Apgar score at 1 min ^b	5 (1-8)	5 (1-7)	0.159
Apgar score at 5 min ^b	8 (3-10)	7 (2-9)	0.247
Antenatal steroid, n (%)	530 (66)	694 (70.6)	0.811
SGA, n (%)	83 (10.3)	114 (11.6)	0.845
Duration of MV, days ^b	0 (0-55)	1 (0-51)	0.289
Duration of NIV, days ^b	5 (1-51)	6 (1-73)	0.723
Duration of supplemental oxygen, days ^b	16 (2-119)	26 (2-146)	0.980
PDA, n (%)	391 (48.7)	390 (39.7)	0.005*
BPD, (moderate or severe), n (%)	217 (27)	205 (20.8)	0.040*
ROP, n (%)	66 (8.2)	134 (13.6)	0.529
IVH (grade ≥ 3), n %,	41 (5.1)	100 (10.1)	0.006*
NEC (grade ≥ 2), n %	17 (2.1)	22 (2.2)	0.420
Full enteral feeding, days ^b	14 (7-56)	14 (7-52)	0.947
Hospital stay, days ^b	53 (1-37)	56 (1-224)	0.164

BPD, bronchopulmonary dysplasia; IVH, intraventricular hemorrhage; MV, mechanical ventilation;

NEC, necrotizing enterocolitis; NIV, non invasive ventilation; PDA, patent ductus arteriosus; ROP, retinopathy of prematurity; SGA, small for gestational age.

* Statistically significant p values are highlighted.

^a Mean ± standard deviation.

^b Median (minimum-maximum).

95 % CI = 1.14–2.69, $p = 0.01$), as well as BPD (OR = 1.59, 95 % CI = 1.11–2.36, $p = 0.03$) according to the model with corrected risk factor including GA, BW, gender, Apgar score at 1 and 5 minutes, antenatal steroid administration, being SGA, duration of MV, duration of NIV, duration of oxygen supplementation, time of hospitalization and other morbidities. The non-A group was significantly associated with higher prevalence of IVH (grade ≥ 3) (OR = 1.92, 95 % CI = 1.26–3.53, $p = 0.001$) which was true for model corrected for all risk factors involving Apgar score at 1 and 5 minutes, GA, gender, BW, antenatal steroid administration, being SGA, duration of MV, duration of NIV, duration of oxygen supplementation, time of hospitalization and other morbidities.

DISCUSSION

In the recent study, the association between neonatal morbidities and blood groups were evaluated in preterm infants. We found that preterm infants with blood group A had a higher incidence of PDA and BPD and lower incidence of IVH compared to the other blood groups. It is unclear why the prevalence of certain morbidities varies among preterm infants born at the same GA and BW. Genetic predisposition has been implicated in this phenomenon.^{2,3} We believe that our results may offer insight into the effect of blood group on preterm morbidities. In addition, the frequencies of the four blood types in our study was similar to rates in the Turkish population (A>O>B>AB).¹⁶

Following the discovery of blood groups, the relationship between these groups and transfusion reactions was described. After that, numerous adult studies were conducted to evaluate possible relationships between blood groups and various human diseases.^{10,13,26,27} As in adult lung diseases, there is also genetic predisposition in BPD. However, BPD is a disease of the developing lung unlike adults.²⁸ Although the duration of respiratory support, GA, BW for BPD were similar in 4 different blood groups, the frequency of BPD was higher in A blood group than in other blood groups. The reason for this may be that ABO antigens are identified as a locus for inflammatory biomarkers. Different blood groups have different biochemical functions in the pathogenesis of BPD and may result in different outcomes as well.^{1,29} In other words, the effect of ABO blood group genome on biochemical functions may be related to the

biochemical process in BPD pathogenesis.^{22,30} Furthermore, because of the effect of blood groups on genetic inherited and inflammatory processes, the relationship with biochemical functions in premature infants with A blood group may be riskier for BPD due to genomic difference.

In a study on blood groups and neonatal diseases which was conducted by El-Ferzli et al., demonstrated that response to inhaled nitric oxide was less effective in improving oxygenation in those with blood group A in neonates with pulmonary hypertension.²⁹ These results were attributed to the genetic association of the ABO gene locus on the chromosome 9q34 with its genetic association with other genes regulating vasoconstriction, vasodilation, or vascular tone. Since these factors were developmentally regulated, they might cause different vascular responses in the fetal / neonatal period compared to children and adults.³⁰ Furthermore, ABO antigens could have many functions that affect vascular tone (such as calcium channels) and were developmentally regulated.³¹ Calcium ion had an important function in the closure of the patent ductus arteriosus.³² Therefore, in our study, the high frequency of PDA in the blood group A may be due to the difference in both the genetic locus and calcium ion transport associated with the ABO blood group regulating vascular tone.^{29,32} Supporting this hypothesis, it was noted in our study that frequency of PDA was higher in infants who had A and AB blood group carrying 'A allele' compared to other groups (O and B blood group).

Some studies declared that no relationship was observed between blood groups and intracranial hemorrhage or hemorrhagic stroke.^{33,34} In our study, the incidence of IVH was lower among preterm infants with A blood group. In a related article conducted with a small number of newborns were reported that no relationship was found between the blood groups and neonatal IVH.³⁵ PDA is an important risk factor for IVH in preterm infants.²¹ Furthermore, there is an increased risk of IVH due to dysregulation of cerebral blood flow in premature infants. Calcium ions that regulate vascular tone also have an important role on cerebral vascular tone. ABO gene locus may have an effect on IVH due to its regulation of vasoconstriction or vasodilation and its effect on ion channels (calcium).^{29,31} Based on this mechanism, A blood group may increase the susceptibility to PDA, and have a protective effect

on IVH, and may be related to different central and peripheral effects. Supporting this theory, our findings determined that the frequency of IVH in the AB blood group which had 'A alleles' was less than that of O and B blood groups. In a study by Thomson et al., the risk of NEC-related mortality was higher in the AB blood group than in the other groups. This result was attributed to the iso-agglutinin hypothesis, due to the anti-A and anti-B antibodies in the O group blood used for transfusion given to the infants having AB blood group.³⁶ According to our results, no blood group was found to be a risk factor for the development of NEC.

Although the main risk factors for preterm neonatal morbidity are low GA and BW, the causes are multifactorial.¹⁻³ The role of blood group among the causes of preterm morbidity is still unknown. In our study, there was no significant difference between the blood groups in terms of GA and BW, which are the most important risk factors for morbidity. However, it was a noteworthy finding that blood group A was associated with higher incidence of PDA and BPD and lower incidence of IVH. Our results suggested that blood type might in fact be among the underlying factors affecting preterm morbidity. Furthermore, these results were difficult to interpret for a number of reasons. With over 20 different subgroups, the ABO blood group system is highly polymorphic. Studies generally investigate the association between disease and ABO phenotype, but are rarely related to ABO genotype, secretory status, and Lewis phenotype. In addition, data obtained from experimental animal models are unsatisfactory, since, the antigen glycosylation differs from that in humans.⁶

Antigen A has higher antigenicity than B antigen. Thus, anti-A hemolysins have a higher prevalence than anti-B hemolysins.³⁷ The antigenicity of antigen A decreases in the AB blood group including A and B antigens together. This is reflected in the haemolytic disease of the newborn (HDN). HDN is the highest in newborns with A blood group compared to newborns with AB blood group. In addition, the risk of developing severe HDN depends on several factors, including immunoglobulin G class, specificity of the red cell alloantibodies, and level of expression of the involved blood group antigen on the fetal red cells and other tissues.³⁸ In our results, the highest rate of PDA and BPD in the A blood group was lower in the AB blood

group, and IVH rate was the lowest in the A blood group which could be due to the above-mentioned reasons.

There were some limitations in our study. Because of the retrospective nature of our study, the relation of ABO blood groups with genome, alleles, secretory status and biochemical parameters could not be evaluated.

CONCLUSIONS

Our study was the first and biggest series to show that blood groups might be a risk factor for some preterm morbidities with a huge number of patients. In our study, it was found that preterm infants with blood group A had a higher incidence of PDA and BPD and lower incidence of IVH compared to the non-A blood groups. Although, all biological functions of A and B antigens are not clear, recognition of their role in the morbidity of preterm infants may warn the attending physicians for potentially negative clinical outcomes. Further researches are needed to elucidate the relationship between preterm neonatal morbidities and blood groups. ■

REFERENCES

1. Glass HC, Costarino AT, Stayer SA, Brett CM, et al. Outcomes for extremely premature infants. *Anesth Analg*. 2015;120(6):1337-51.
2. Hajj H, Dagle JM. Genetics of patent ductus arteriosus susceptibility and treatment. *Semin Perinatol*. 2012;36(2):98-104.
3. Ment LR, Ådén U, Bauer CR, Bada HS, et al. Genes and environment in neonatal intraventricular hemorrhage. *Semin Perinatol*. 2015;39(8):592-603.
4. Altuntas N, Yenicesu I, Himmetoğlu O, Kulali F, et al. The risk assessment study for hemolytic disease of the fetus and newborn in a University Hospital in Turkey. *Transfus Apher Sci*. 2013;48(3):377-80.
5. Christensen RD, Baer VL, MacQueen BC, O'Brien EA, Ilstrup SJ. ABO hemolytic disease of the fetus and newborn: thirteen years of data after implementing a universal bilirubin screening and management program. *J Perinatol*. 2018;38(5):517-25.
6. Ewald DR, Sumner SC. Blood type biochemistry and human disease. *Wiley Interdiscip Rev Syst Biol Med*. 2016;8(6):517-35.
7. Liunbruno GM, Franchini M. Beyond immunohaematology: the role of the ABO blood group in human diseases. *Blood Transfus*. 2013;11(4):491-9.
8. Anstee DJ. The relationship between blood groups and disease. *Blood*. 2010;115(23):4635-43.
9. Wittels EG, Lichtman HC. Blood group incidence and *Escherichia coli* bacterial sepsis. *Transfusion*. 1986;26(6):533-5.
10. Zhang H, Mooney CJ, Reilly MP. ABO Blood Groups and Cardiovascular Diseases. *Int J Vasc Med*. 2012;2012:641917.
11. Huang X, Zou Y, Li L, Chen S, et al. Relation of ABO Blood Groups to the Plaque Characteristic of Coronary Atherosclerosis. *Biomed Res Int*. 2017;2017:2674726.
12. Capuzzo E, Bonfanti C, Frattini F, Montorsi P, et al. The relationship between ABO blood group and cardiovascular

- disease: results from the Cardiorisk program. *Ann Transl Med.* 2016;4(10):189.
13. Arend P. Position of human blood group O(H) and phenotype-determining enzymes in growth and infectious disease. *Ann N Y Acad Sci.* 2018;1425(1):5-18.
 14. Ko K, Park YH, Jeong CW, Ku JH, et al. Prognostic Significance of Blood Type A in Patients with Renal Cell Carcinoma. *Urol J.* 2016;13(4):2765-72.
 15. Wang FM, Zhang Y, Zhang GM, Liu YN, et al. Association of ABO Blood Types and Clinicopathological Features of Prostate Cancer. *Dis Markers.* 2017;2017:9237481.
 16. Çıldıg S, Kara Y, Şentürk T. ABO blood groups and rheumatic diseases. *Eur J Rheumatol.* 2017;4(4):250-3.
 17. Dean L. ABO Blood Group. In Pratt V, Mcleod H, Rubinstein W (eds). *Medical Genetics Summaries.* [Internet]. Bethesda (MD): National Center for Biotechnology Information (US); 2012.
 18. Aly R, Yousef A, Elbably O. Association of ABO Blood Group and Risk of Breast Cancer. *J Blood Disorders Transf.* 2014;5(9):1000241.
 19. Meo SA, Rouq FA, Suraya F, Zaidi SZ. Association of ABO and Rh blood groups with type 2 diabetes mellitus. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2016;20(2):237-42.
 20. Lubchenko LO, Hansman C, Dressler M, Boyd E. Intrauterine growth as estimated from liveborn birth-weight data at 24 to 42 weeks of gestation. *Pediatrics.* 1963;32:793-800.
 21. Prescott S, Keim-Malpass J. Patent Ductus Arteriosus in the Preterm Infant: Diagnostic and Treatment Options. *Adv Neonatal Care.* 2017;17(1):10-8.
 22. Walsh MC, Wilson-Costello D, Zadell A, Newman N, Fanaroff A. Safety, reliability, and validity of a physiologic definition of bronchopulmonary dysplasia. *J Perinatol.* 2003;23(6):451-6.
 23. International Committee for the Classification of Retinopathy of Prematurity. The international classification of retinopathy of prematurity revisited. *Arch Ophthalmol.* 2005;123(7):991-9.
 24. Papile LA, Burstein J, Burstein R, Koffler H. Incidence and evolution of subependymal and intraventricular hemorrhage: a study of infants with birth weights less than 1,500 gm. *J Pediatr.* 1978;92(4):529-34.
 25. Kliegman RM, Walsh MC. Neonatal necrotizing enterocolitis: pathogenesis, classification, and spectrum of illness. *Curr Probl Pediatr.* 1987;17(4):213-88.
 26. Gotsman I, Keren A, Zwas DR, Lotan C, Admon D. Clinical Impact of ABO and Rhesus D Blood Type Groups in Patients With Chronic Heart Failure. *Am J Cardiol.* 2018;122(3):413-9.
 27. Mroczek B, Sitko Z, Sujewicz A, Wolińska W, et al. Blood Group and Incidence of Asthma and Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Adv Exp Med Biol.* 2018;1114:31-9.
 28. Shaw GM, O'Brodovich HM. Progress in understanding the genetics of bronchopulmonary dysplasia. *Semin Perinatol.* 2013;37(2):85-93.
 29. El-Ferzli GT, Dreher M, Patel RP, Ambalavanan N. ABO blood group is associated with response to inhaled nitric oxide in neonates with respiratory failure. *PLoS One.* 2012;7(9):e45164.
 30. ENCODE Project Consortium. An integrated encyclopedia of DNA elements in the human genome. *Nature.* 2012;489(7414):57-74.
 31. Cartron JP, Colin Y. Structural and functional diversity of blood group antigens. *Transfus Clin Biol.* 2001;8(3):163-99.
 32. Thébaud B, Wu XC, Kajimoto H, Bonnet S, et al. Developmental absence of the O₂ sensitivity of L-type calcium channels in preterm ductus arteriosus smooth muscle cells impairs O₂ constriction contributing to patent ductus arteriosus. *Pediatr Res.* 2008;63(2):176-81.
 33. Wiggins KL, Smith NL, Glazer NL, Rosendaal FR, et al. ABO genotype and risk of thrombotic events and hemorrhagic stroke. *J Thromb Haemost.* 2009;7(2):263-9.
 34. Dubinski D, Won SY, Konczalla J, Mersmann J, et al. The Role of ABO Blood Group in Cerebral Vasospasm, Associated Intracranial Hemorrhage, and Delayed Cerebral Ischemia in 470 Patients with Subarachnoid Hemorrhage. *World Neurosurg.* 2017;97:532-7.
 35. Tatar Aksoy H, Eras Z, Canpolat FE, Dilmen U. The association between neonatal ABO blood group and intraventricular hemorrhage in extremely low birth weight infants. *J Thromb Haemost.* 2013;11(11):2074-5.
 36. Thomson T, Habeeb O, Dechristopher PJ, Glynn L, et al. Decreased survival in necrotizing enterocolitis is significantly associated with neonatal and maternal blood group: the AB isoagglutinin hypothesis. *J Perinatol.* 2012;32(8):626-30.
 37. Oyedeji OA, Adeyemo TA, Ogbenna AA, Akanmu AS. Prevalence of anti-A and anti-B hemolysis among blood group O donors in Lagos. *Niger J Clin Pract.* 2015;18(3):328-32.
 38. McDonnell M, Hannam S, Devane SP. Hydrops fetalis due to ABO incompatibility. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 1998;78(3):F220-1.

Registro de sobrepeso y obesidad como problema de salud por pediatras de cabecera en una historia clínica electrónica

Recording of overweight and obesity as a health problem by primary care pediatricians in an electronic medical record

Dra. Carolina Silva^a, Dra. Valeria Mulli^a, Dra. Marcela Caffulli^a y Dr. Julio Busaniche^a

RESUMEN

Introducción. El subdiagnóstico y subregistro de sobrepeso y obesidad en pediatría es muy frecuente. El uso de una historia clínica electrónica podría contribuir favorablemente. El objetivo fue conocer el porcentaje de registro de este problema por pediatras de cabecera y analizar si se asociaba con la realización de estudios complementarios.

Métodos. Estudio de corte transversal. Se evaluó el registro del problema en pacientes pediátricos con sobrepeso y obesidad, y la presencia de resultados de glucemia, triglicéridos y colesterol de alta densidad en pacientes obesos.

Resultados. Se analizaron 7471 pacientes con sobrepeso y obesidad; el registro adecuado del problema fue del 19 %. El 44 % de los obesos (n = 1957) tenía registro adecuado y el 32 %, resultados de laboratorio, con asociación significativa entre variables.

Conclusiones. Los porcentajes de registro de sobrepeso y obesidad y realización de estudios complementarios fueron bajos. El registro del problema se asoció a mayor solicitud de estudios.

Palabras clave: sobrepeso, obesidad, documentación, historia clínica electrónica.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2020.132>

Texto completo en inglés:

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2020.eng.132>

Cómo citar: Silva C, Mulli V, Caffulli M, Busaniche J. Registro de sobrepeso y obesidad como problema de salud por pediatras de cabecera en una historia clínica electrónica. *Arch Argent Pediatr* 2020;118(2):132-135.

INTRODUCCIÓN

El sobrepeso y la obesidad constituyen una epidemia a nivel mundial, que afecta a alrededor de un tercio de los niños y adolescentes.¹ El índice de masa corporal (IMC) permite realizar el diagnóstico en la práctica clínica y debe calcularse y percentilarse en forma anual en todos los mayores de 2 años. Un niño tiene sobrepeso cuando su IMC se encuentra entre los percentilos 85 y 97 para su edad y sexo, y obesidad, por encima del percentilo 97.² El exceso de peso implica un aumento en el riesgo presente y futuro de distintas patologías, en particular, el síndrome metabólico. Existe consenso respecto de la necesidad de pesquisar dislipidemia y diabetes en los niños obesos a través de la medición de glucemia, colesterol total, lipoproteínas de alta densidad (*high-density lipoprotein –HDL-*), lipoproteínas de baja densidad (*low-density lipoprotein –LDL-*) y triglicéridos.³

El diagnóstico del sobrepeso y la obesidad depende de los médicos de cabecera. No obstante, muchos de estos niños y adolescentes no son identificados por sus pediatras.^{4,5} El registro de la obesidad como problema de salud es también subóptimo.^{6,7} Además, incluso en quienes son diagnosticados, no siempre se llevan a cabo la consejería y la solicitud de exámenes complementarios.^{8,9} El registro de los datos antropométricos en una historia clínica electrónica (HCE) puede contribuir a la identificación y al correcto seguimiento de los pacientes con sobrepeso y obesidad.¹⁰

Se desconoce el porcentaje de registro actual del sobrepeso y obesidad como problemas en nuestra población. El objetivo de este trabajo fue conocer el porcentaje de registro del sobrepeso y obesidad como problema de salud en la población pediátrica del Hospital Italiano de Buenos Aires (HIBA). Como objetivo secundario, se incluyó analizar si el registro del problema se asociaba con la realización de estudios de laboratorio recomendados en niños obesos.

a. Hospital Italiano de Buenos Aires e Instituto Universitario del Hospital Italiano de Buenos Aires, Ciudad Autónoma de Buenos Aires.

Correspondencia:

Dra. Carolina Silva: carolina.silvablanca@gmail.com

Financiamiento:

Ninguno.

Conflicto de intereses:

Ninguno que declarar.

Recibido: 16-1-2019

Aceptado: 9-9-2019

MATERIALES Y MÉTODOS

Estudio de corte transversal, entre julio de 2016 y junio de 2017. Se establecieron los siguientes criterios de inclusión: pacientes de ambos sexos de entre 2 y 19 años, atendidos en una consulta programada, con diagnóstico de sobrepeso u obesidad según el IMC, de acuerdo con el peso y la talla cargados en la HCE en los últimos 12 meses. Se excluyeron los datos de consultas no programadas y de médicos de cabecera no pertenecientes al Servicio de Clínica Pediátrica (médicos de familia u otras especialidades). Se consideró el IMC medido en la última consulta incluida en el período de análisis, y se usaron las referencias de la Organización Mundial de la Salud para definir sobrepeso y obesidad.¹¹

Registro de sobrepeso/obesidad como problema

De manera automática, se buscaron, entre los problemas de salud activos registrados en la HCE, los términos “sobrepeso” y “obesidad”. Se tomó como registro adecuado la presencia de cualquiera de estos dos términos, sobre la base del apropiado reconocimiento del exceso de peso como problema de salud. Se calculó el porcentaje de registro en forma global y de cada médico de cabecera en forma individual.

Análisis complementarios

En la subpoblación de pacientes obesos (IMC mayor del percentilo 97) y pertenecientes al Plan de Salud del Hospital Italiano (PSHI), se midió el porcentaje de realización de estudios de laboratorio recomendados para la pesquisa de complicaciones asociadas. Para esto, se buscó la presencia en la HCE de resultados de glucemia, colesterol HDL y triglicéridos en los 12 meses previos y posteriores al diagnóstico de sobrepeso y/u obesidad.

Se incluyeron solo los pacientes obesos, ya que no existía consenso para la solicitud de estudios en los pacientes con sobrepeso. Los niños obesos con coberturas de salud distintas al PSHI no fueron considerados en este análisis para reducir la posibilidad de realización de los estudios de laboratorio fuera del ámbito del Hospital. Asimismo, solo se consideró la presencia de los tres valores de laboratorio, pues, de otra forma, el estudio podría tener un motivo distinto que la pesquisa de complicaciones asociadas a la obesidad.

Para evaluar la asociación entre el registro de obesidad como problema y la realización

de exámenes de laboratorio para pesquisa de complicaciones, se realizó un análisis bivariado y se calculó χ^2 con valor de *p*. Se utilizó el programa Stata versión 13.

RESULTADOS

Fueron incluidos 7471 pacientes con IMC mayor del percentilo 85 para edad y sexo, atendidos por 76 pediatras de cabecera. Del total de pacientes, el 19 % tenía registro de sobrepeso/obesidad como problema de salud (*Figura 1*).

Al analizar los datos de cada médico de cabecera, la mediana de registro adecuado fue del 14 % (rango intercuartil del 9-25 %). De los 76 pediatras, 23 registraron el sobrepeso y la obesidad como problema de salud en el 0-10 % de sus pacientes; 27, en el 10-20 %; 11, en el 20-30 %; 8, en el 30-40 %, y 6, entre el 40 % y el 70 % de sus pacientes. Siete de cada diez pediatras tuvieron una tasa de registro del 20 % o menor, y solo el 5 % habían registrado el sobrepeso u obesidad en, al menos, la mitad de sus pacientes.

Respecto de los pacientes obesos analizados (*n* = 1957), el porcentaje de registro fue del 44 %, y el 32 % tenían resultados de las tres determinaciones de laboratorio recomendadas (*Figura 1*). Un porcentaje mayor tenía resultados de glucemia, comparados con triglicéridos y colesterol HDL (el 40 %, el 35 % y el 34 %, respectivamente). Se encontró una asociación estadísticamente significativa entre el registro del problema en la HCE y la presencia de resultados de laboratorio en la HCE (*p* < 0,01).

DISCUSIÓN

Los resultados de este trabajo muestran que, en nuestra población, se pierden muchas oportunidades de registro de sobrepeso y obesidad como problemas de salud en la consulta pediátrica. De forma similar a lo reportado en la bibliografía internacional,⁶⁻⁹ un porcentaje muy pequeño de los médicos evaluados registraron el diagnóstico de sobrepeso u obesidad en, al menos, la mitad de sus pacientes, cuando era deseable el registro cercano al 100 %. Esto puede deberse, en parte, al subdiagnóstico de estas enfermedades: si bien los niños son pesados y tallados en la consulta, y su IMC es calculado automáticamente en la HCE, es probable que los pediatras no determinen el percentilo de IMC en todos los pacientes. Esto último podría deberse a la falta de tiempo de las consultas, la falta de entrenamiento y las dificultades en el abordaje de esta patología.¹² Sumado a lo anterior, la

identificación correcta del problema de salud por el pediatra no siempre se traduce en un adecuado registro en la HCE.

En un estudio realizado en el HIBA en 2007-2008 (n = 14 743), el 22 % de los niños tenía sobrepeso y el 10 %, obesidad, y solo el 11 % tenían un adecuado registro en la HCE.¹³ El mayor porcentaje de registro observado en el presente estudio podría explicarse por las mejoras en la HCE en la última década y el creciente conocimiento sobre la obesidad y sus consecuencias.

Cabe destacar que el porcentaje de registro del problema de salud en los pacientes obesos fue superior comparado con los pacientes con sobrepeso. Se ha descrito que los niños con sobrepeso tienen más riesgo de no ser identificados,¹⁴ por lo que se pierde la posibilidad de intervenir tempranamente en este grupo. Al evaluar la correlación entre el registro y la presencia de determinaciones de laboratorio en los pacientes obesos, se encontró una asociación significativa. Esto refuerza la importancia de promover el adecuado diagnóstico y registro para mejorar el cumplimiento de las recomendaciones de pesquisa en este grupo.

Una de las fortalezas del trabajo es el elevado número de pacientes, en un centro donde la HCE está ampliamente implementada. Entre las debilidades, está la imposibilidad de diferenciar entre el subregistro y el subdiagnóstico de esta patología. Asimismo, al no buscarse términos en el texto libre, es posible que la proporción de

pacientes adecuadamente diagnosticados por su pediatra sea mayor. Por último, la falta de resultados de laboratorio podría no responder a la ausencia de solicitud por su pediatra, sino a la baja adherencia de las familias.

Debería profundizarse el estudio de las causas del subregistro y las posibles estrategias de mejora. Los recordatorios en la HCE, la incorporación del gráfico de percentilos de IMC a esta y la información para padres podrían mejorar la identificación y el seguimiento de los niños con sobrepeso y obesidad.^{10,15}

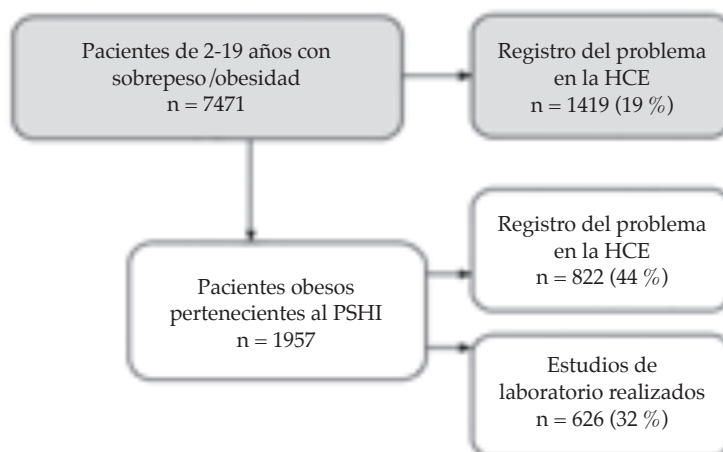
CONCLUSIÓN

El registro de sobrepeso y obesidad como problema por pediatras de cabecera en nuestra población fue bajo (el 19 %), así como la realización de estudios complementarios en niños obesos (el 32 %), a pesar del uso de una HCE. El adecuado registro del problema se asoció a una mayor pesquisa de complicaciones. ■

REFERENCIAS

1. Organización Mundial de la Salud. Informe de la Comisión para acabar con la obesidad infantil 2016. [Acceso: 14 de noviembre de 2018]. Disponible en: http://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA69/A69_8-sp.pdf.
2. Comité Nacional de Nutrición. Obesidad: guías para su abordaje clínico. Buenos Aires, 2016. [Acceso: 14 de noviembre de 2018]. Disponible en: <https://www.sap.org.ar/uploads/consensos/obesidad-gu-iacuteas-para-su-abordaje-cl-iacutenico-2015.pdf>.
3. Comité Nacional de Nutrición. Guías de práctica clínica para la prevención, el diagnóstico y el tratamiento de la obesidad. *Arch Argent Pediatr*. 2011; 109(3):256-66.

FIGURA 1. Registro de sobrepeso/obesidad como problema de salud y realización de estudios complementarios en niños obesos. Flujo de pacientes analizados



HCE: historia clínica electrónica; PSHI: Plan de Salud del Hospital Italiano.

4. Huang JS, Donohue M, Golnari G, Fernandez S, et al. Pediatricians' weight assessment and obesity management practices. *BMC Pediatr*. 2009; 9:19.
5. Barlow SE, Dietz WH, Klish WJ, Trowbridge FL. Medical evaluation of overweight children and adolescents: reports from pediatricians, pediatric nurse practitioners, and registered dietitians. *Pediatrics*. 2002; 110(1 Pt 2):222-8.
6. Benson L, Baer HJ, Kaelber DC. Trends in the diagnosis of overweight and obesity in children and adolescents: 1999-2007. *Pediatrics*. 2009; 123(1):e153-8.
7. Patel AI, Madsen KA, Maselli JH, Cabana M, et al. Underdiagnosis of pediatric obesity during outpatient preventive care visits. *Acad Pediatr*. 2010; 10(6):405-9.
8. Dille JK, Martin LA, Sullivan C, Seshadri R, et al. Identification of overweight status is associated with higher rates of screening for comorbidities of overweight in pediatric primary care practice. *Pediatrics*. 2007; 119(1):e148-55.
9. Benson LJ, Baer HJ, Kaelber DC. Screening for obesity-related complications among obese children and adolescents: 1999-2008. *Obesity*. 2011; 19(1):1077-82.
10. Smith AJ, Skow A, Bodurtha J, Kinra S. Health information technology in screening and treatment of child obesity: a systematic review. *Pediatrics*. 2013; 131(3):e894-902.
11. World Health Organization Multicentre Growth Reference Study Group. WHO Child Growth Standards: Length/height-for-age, weight-for-age, weight-for-length, weight-for-height and body mass index-for-age: Methods and development. Geneva, 2006. [Acceso: 14 de noviembre de 2018]. Disponible en: https://www.who.int/childgrowth/standards/Technical_report.pdf.
12. Walker O, Strong M, Atchinson R, Saunders J, et al. A qualitative study of primary care clinicians' views of treating childhood obesity. *BMC Fam Pract*. 2007; 8:50.
13. Otero P, Duran P, Setton D, Eymann F, et al. Mismatch between the prevalence of overweight and obese children and adolescents and recording in electronic health records: a cross-sectional study. *Inform Prim Care*. 2011; 19(2):75-82.
14. Cook S, Weitzman M, Auinger P, Barlow SE. Screening and counseling associated with obesity diagnosis in a national survey of ambulatory pediatric visits. *Pediatrics*. 2005; 116(1):112-6.
15. Keehbauch J, Miguel GS, Drapiza L, Pepe J, et al. Increased documentation and management of pediatric obesity following implementation of an EMR upgrade and education. *Clin Pediatr (Phila)*. 2012; 51(1):31-8.

Daño renal agudo y cetoacidosis diabética en pacientes pediátricos: factores de riesgo

Acute kidney injury and diabetic ketoacidosis in pediatric patients: risk factors

Dr. Carlos Sánchez García^a, Dra. Mónica Briones Castellanos^a y Dr. Artemio Velasco Morales^a

RESUMEN

El daño renal agudo es causa de morbilidad en niños diabéticos en países en vías de desarrollo, especialmente, en pacientes con cetoacidosis diabética. El objetivo de esta investigación fue identificar factores de riesgo para daño renal agudo en pacientes con cetoacidosis diabética. Se realizó un estudio de cohorte retrospectiva. Se incluyeron 50 pacientes diabéticos con cetoacidosis; el 54% desarrollaron daño renal; en ellos, los niveles de glucosa y ácido úrico fueron mayores (541 mg/dl contra 407 mg/dl, $p=0,014$, y 8,13 mg/dl contra 5,72 mg/dl, $p=0,015$, respectivamente). El ácido úrico mayor de 6,5 mg/dl demostró un *odds ratio* de 6,910 ($p=0,027$) para daño renal. En conclusión, la hiperuricemia fue un factor de riesgo para el desarrollo de daño renal agudo en estos pacientes. Son necesarios estudios prospectivos para determinar el papel del ácido úrico en la patogénesis del daño renal agudo en pacientes diabéticos.

Palabras clave: cetoacidosis diabética, lesión renal aguda, pediatría, ácido úrico.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2020.135>

Texto completo en inglés:

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2020.eng.135>

Cómo citar: Sánchez García C, Briones Castellanos M, Velasco Morales A. Daño renal agudo y cetoacidosis diabética en pacientes pediátricos: factores de riesgo. *Arch Argent Pediatr* 2020;118(2):135-138.

INTRODUCCIÓN

El daño renal agudo se define como el compromiso abrupto de la función renal, que lleva a desbalances hidroelectrolíticos, ácido-base y acumulación de productos de desecho.¹ La incidencia se ha incrementado, especialmente, en los pacientes hospitalizados en estado crítico.²

Padecer diabetes *mellitus* es un factor de riesgo para desarrollar daño renal agudo, ya que se incrementa la vulnerabilidad renal a la isquemia.³ El daño renal agudo es un predictor de morbilidad en los pacientes con diabetes *mellitus* tipo 1; incluso episodios leves se asocian con riesgo acumulado para desarrollar enfermedad renal crónica.⁴

La cetoacidosis diabética es una forma de presentación habitual en los pacientes

a. Hospital Niño de Saltillo. Saltillo, Coahuila, México.

Correspondencia:

Dr. Carlos Sánchez: sanchez.carlos8516@gmail.com

Financiamiento: Ninguno.

Conflicto de intereses: Ninguno que declarar.

Recibido: 26-3-2019

Aceptado: 16-9-2019

con diagnóstico de diabetes *mellitus* tipo 1.⁵ Asimismo, es una causa principal de morbilidad y mortalidad en los niños diabéticos en los países en vías de desarrollo.⁶

Por lo anterior, es importante reconocer la presentación de daño renal agudo en los pacientes con diagnóstico de cetoacidosis diabética. El objetivo de este estudio fue identificar los factores de riesgo para desarrollar daño renal agudo en los pacientes pediátricos con cetoacidosis diabética.

METODOLOGÍA

Se realizó un estudio de cohorte retrospectiva. Se revisaron los expedientes clínicos de los pacientes ingresados a la Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos del Hospital del Niño de Saltillo "Dr. Federico Gómez Santos", de enero de 2007 a diciembre de 2017. Se incluyeron pacientes de 1 mes a 18 años con el diagnóstico de cetoacidosis diabética moderada y grave. La clasificación se realizó de acuerdo con los criterios de la Asociación Americana de Diabetes. Se excluyeron del estudio los pacientes con enfermedad renal crónica preexistente y aquellos con datos incompletos necesarios para el diagnóstico de daño renal agudo o para clasificar la gravedad de la cetoacidosis diabética. El estudio fue sometido a evaluación y aprobado por el Comité de Ética en Investigación del Hospital; no se requirió consentimiento informado.

El daño renal agudo se definió de acuerdo con los criterios de la guía de práctica clínica para la estadificación de daño renal agudo de *Kidney Disease: Improving Global Outcomes*

(KDIGO). Se consideró como creatinina basal el valor más bajo de creatinina sérica registrado en el expediente. La creatinina basal se comparó con el valor más alto registrado durante la evolución del episodio de cetoacidosis diabética.

Las características clínicas de los pacientes (edad, sexo, peso, frecuencia cardíaca, presión arterial sistólica y diastólica, el tiempo de estancia hospitalaria), así como los valores de laboratorio (hematocrito, niveles de bicarbonato, sodio, cloro, glucosa y ácido úrico), fueron comparados entre los pacientes que desarrollaron daño renal agudo y los que no. Las variables cuantitativas se analizaron mediante la prueba T de Student y las variables cualitativas, mediante la prueba de χ^2 .

Para identificar los factores de riesgo, se evaluaron la presión arterial, frecuencia cardíaca, niveles de bicarbonato, sodio, cloro y glucosa, hematocrito y ácido úrico. Se utilizó la regresión logística univariada para cada variable y aquellas con un valor de p de 0,25 o menor se seleccionaron para evaluarlas mediante la regresión logística multivariada para identificar los factores de riesgo independientes.

Se consideró estadísticamente significativo un valor de p menor de 0,05. El análisis estadístico se realizó con el programa estadístico IBM SPSS Statistics (IBM Corp. Released 2013. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 21.0. Armonk NY: IBM Corp.).

RESULTADOS

Un total de 70 pacientes ingresaron a la Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos

TABLA 1. Características de los pacientes con cetoacidosis diabética (N = 50)

	Sin daño renal	Con daño renal	Valor de p
Masculino, n (%)	6 (37,5)	10 (62,5)	
Femenino, n (%)	17 (50)	17 (50)	0,684
Edad [años], media (DE)	9,91 (4,05)	11,04 (3,75)	0,312
Peso [kg], media (DE)	34,26 (19,47)	39,49 (16,45)	0,315
Presión arterial sistólica [mmHg], media (DE)	110,47 (15,04)	109,70 (16,81)	0,864
Presión arterial diastólica [mmHg], media (DE)	67,26 (10,16)	66,11 (13,29)	0,731
Creatinina basal [mg/dl], media (DE)	0,49 (0,12)	0,52 (0,11)	0,354
Nivel de bicarbonato [mmol/l], media (DE)	6,43 (3,01)	5,40 (3,06)	0,248
Sodio [mmol/l], media (DE)	136,76 (6,48)	138,79 (6,45)	0,286
Cloro [mmol/l], media (DE)	101,25 (22,12)	108,35 (6,42)	0,190
Glucosa [mg/dl], media (DE)	407,65 (146,01)	541,62 (220,98)	0,014
Hematocrito [%], media (DE)	40,55 (4,20)	38,77 (4,95)	0,217
Ácido úrico [mg/dl], media (DE)	5,72 (2,23)	8,13 (3,63)	0,015
Estancia hospitalaria [días], media (DE)	4,47 (1,7)	4,77 (1,84)	0,554

DE: desvío estándar.

con diagnóstico de cetoacidosis diabética. Veinte pacientes se excluyeron; 5 de ellos no cumplían con los criterios para el diagnóstico de cetoacidosis diabética de moderada a grave y 15 tenían registros clínicos incompletos.

Cincuenta pacientes se incluyeron en el análisis; 27 pacientes desarrollaron algún grado de daño renal agudo (el 54 %). En el grupo que presentó daño renal agudo, la media de edad fue de 11 años contra 9,9 años en el grupo sin daño renal agudo ($p = 0,312$). La frecuencia cardíaca promedio en el grupo sin daño renal agudo fue menor (111,82 vs. 122,58 latidos por minuto), con un valor de $p = 0,079$. La presión arterial, tanto diastólica como sistólica, no mostró diferencias significativas.

Los valores de sodio, cloro, bicarbonato y hematocrito no demostraron diferencias significativas entre los grupos. Sin embargo, los niveles de glucosa y ácido úrico fueron mayores en el grupo que desarrolló daño renal; glucosa: 541 mg/dl contra 407 mg/dl ($p = 0,014$); ácido úrico: 8,13 mg/dl contra 5,72 mg/dl ($p = 0,015$). El tiempo de estancia hospitalaria no mostró diferencia entre ambos grupos (Tabla 1).

Utilizando la regresión logística univariada, cada incremento de 10 latidos por minuto en la frecuencia cardíaca se asoció a un incremento del 24 % en la probabilidad de presentar daño renal agudo ($p = 0,092$). Por cada mmol/l que disminuyó el bicarbonato, la probabilidad de presentar daño renal agudo se incrementó en un 12,2 % con un valor de $p = 0,25$. Por cada incremento de un mmol/l en los niveles de cloro, se encontró un aumento del 6,4 % en la probabilidad de presentar daño renal agudo ($p = 0,223$). Asimismo, por cada 100 mg/dl de glucosa sérica, el *odds ratio* para daño renal se incrementó un 50 % ($p = 0,021$). El ácido úrico presentó un *odds ratio* de 1,302 ($p = 0,031$) para daño renal agudo. El resto de las variables no demostraron significancia en el análisis univariado.

Para evaluar los factores de riesgo independientes, se incluyeron en el análisis multivariado la frecuencia cardíaca, niveles de cloro, glucosa y ácido úrico. El ácido úrico mayor de 6,5 mg/dl demostró un *odds ratio* de 6,910 (intervalo de confianza IC 95 %: 1,247-38,298), con un valor de $p = 0,027$. El resto de las variables no fueron estadísticamente significativas (Tabla 2).

DISCUSIÓN

Los pacientes con cetoacidosis diabética se encuentran en riesgo de desarrollar daño renal agudo. La mayoría de las veces, esta enfermedad se resuelve con el tratamiento de la cetoacidosis.⁷ Se han publicado algunos estudios que evalúan la presentación y los factores de riesgo para daño renal en estos pacientes.

En un estudio retrospectivo en adultos, el daño renal agudo se presentó en el 50 % de los pacientes con diagnóstico de cetoacidosis diabética. La edad, los niveles de glucosa y proteínas se asociaron de forma independiente con su presentación.⁸

En pacientes pediátricos, Hursh et al., reportaron el desarrollo de daño renal agudo en el 64 % de los pacientes hospitalizados con cetoacidosis diabética. Los niveles de bicarbonato menores de 10 mmol/l, la frecuencia cardíaca y el sodio sérico mayor de 145 mmol/l fueron factores de riesgo independientes para presentar daño renal, a diferencia de nuestro estudio.⁹

Recientemente, en un estudio publicado en 2019, el 30 % de los pacientes con cetoacidosis diabética desarrollaron daño renal agudo. Los niveles de sodio, glucosa y lactato fueron mayores en este grupo al compararlos con los que no desarrollaron daño renal.¹⁰ En nuestro estudio, los niveles de glucosa también fueron mayores en los pacientes que desarrollaron daño renal agudo; sin embargo, el sodio no demostró diferencia significativa. Asimismo, la estancia hospitalaria no fue diferente entre ambos grupos.

No se encontraron estudios que evaluaran los niveles de ácido úrico como factor de riesgo

Tabla 2. Factores de riesgo independientes para daño renal agudo en cetoacidosis diabética

	OR	IC 95 %	Valor de p
Frecuencia cardíaca	1,003	(0,966-1,041)	0,881
Cloro sérico	1,118	(0,919-1,359)	0,264
Glucosa sérica	1,005	(0,998-1,011)	0,155
Ácido úrico sérico > 6,5 mg/dl	6,910	(1,247-38,298)	0,027

OR: *odds ratio*; IC 95 %: intervalo de confianza del 95 %.

para daño renal agudo en los pacientes con cetoacidosis diabética. Sin embargo, ha sido evaluada su participación en otros padecimientos.

La incidencia de daño renal agudo se asocia con niveles de ácido úrico elevados al momento de la internación.¹¹ Niveles elevados de ácido úrico preoperatorios se han correlacionado con un riesgo incrementado de daño renal agudo en la cirugía cardíaca.¹² Se ha postulado incluso, en los pacientes con quemaduras, que el proceso inflamatorio relacionado con el ácido úrico podría ser uno de los factores patogénicos vinculados con la falla renal temprana.¹³

En estudios experimentales, la hiperuricemia compromete la respuesta autorreguladora renal, lo que desencadena hipoperfusión e inflamación tubular. La patogénesis del daño renal agudo relacionado con ácido úrico es también mediada por un proceso que no involucra la formación de cristales y tiene un papel importante en complicaciones agudas.¹⁴

Los pacientes pediátricos con daño renal agudo, independientemente de la gravedad, se encuentran en riesgo de presentar enfermedad renal crónica posteriormente.¹⁵ El daño renal agudo es una complicación frecuente en los pacientes pediátricos con cetoacidosis diabética.

Nuestro estudio tiene como limitantes el hecho de ser retrospectivo y el número acotado de pacientes. Se necesitan estudios prospectivos con una muestra adecuada para identificar los factores de riesgo modificables y determinar el papel del ácido úrico en la patogénesis del daño renal agudo en los pacientes diabéticos.

CONCLUSIONES

La hiperuricemia se correlaciona con el desarrollo de daño renal agudo. Es difícil discernir entre si esta es causa o consecuencia de la falla renal, ya que la deshidratación y otros factores contribuyen a su presentación. No se debe descartar su papel como marcador de riesgo.

Ninguna otra variable demostró ser un factor de riesgo independiente.

REFERENCIAS

1. Ciccía E, Devarajan P. Pediatric acute kidney injury: prevalence, impact and management challenges. *Int J Nephrol Renovasc Dis.* 2017; 10:77-84.
2. Andreoli SP. Acute kidney injury in children. *Pediatr Nephrol.* 2009; 24(2):253-63.
3. Patschan D, Müller GA. Acute kidney injury in diabetes mellitus. *Int J Nephrol.* 2016; 2016:6232909.
4. Monseu M, Gand E, Saulnier PJ, Ragot S, et al. Acute kidney injury predicts major adverse outcomes in diabetes: synergic impact with low glomerular filtration rate and albuminuria. *Diabetes Care.* 2015; 38(12):2333-40.
5. Raghupathy P. Diabetic ketoacidosis in children and adolescents. *Indian J Endocrinol Metab.* 2015; 19(Suppl 1):S55-7.
6. Razavi Z. Frequency of ketoacidosis in newly diagnosed type 1 diabetic children. *Oman Med J.* 2010; 25(2):114-7.
7. Woodrow G, Brownjohn AM, Turney JH. Acute renal failure in patients with type 1 diabetes mellitus. *Postgrad Med J.* 1994; 70(821):192-4.
8. Orban JC, Maizière EM, Ghaddab A, Van Obberghen E, et al. Incidence and characteristics of acute kidney injury in severe diabetic ketoacidosis. *PLoS One.* 2014; 9(10):e110925.
9. Hursh BE, Ronsley R, Islam N, Mammen C, et al. Acute kidney injury in children with type 1 diabetes hospitalized for diabetic ketoacidosis. *JAMA Pediatr.* 2017; 171(5):e170020.
10. Weissbach A, Zur N, Kaplan E, Kadmon G, et al. Acute kidney injury in critically ill children admitted to the PICU for diabetic ketoacidosis. A retrospective study. *Pediatr Crit Care Med.* 2019; 20(1):e10-4.
11. Kaufeld T, Foerster KA, Schilling T, Kielstein JT, et al. Preoperative serum uric acid predicts incident acute kidney injury following cardiac surgery. *BMC Nephrol.* 2018; 19(1):161.
12. Liang J, Zhang P, Hu X, Zhi L. Elevated serum uric acid after injury correlates with the early acute kidney in severe burns. *Burns.* 2015; 41(8):1724-31.
13. Sánchez-Lozada LG, Tapia E, Santamaría J, Avila-Casado C, et al. Mild hyperuricemia induces vasoconstriction and maintains glomerular hypertension in normal and remnant kidney rats. *Kidney Int.* 2005; 67(1):237-47.
14. Ejaz AA, Dass B, Kambhampati G, Ejaz NI, et al. Lowering serum uric acid to prevent acute kidney injury. *Med Hypotheses.* 2012; 78(6):796-9.
15. Mammen C, Al Abbas A, Skippen P, Nadel H, et al. Long-term risk of CKD in children surviving episodes of acute kidney injury in the intensive care unit: a prospective cohort study. *Am J Kidney Dis.* 2012; 59(4):523-30.

Función predictiva del índice de neutrófilos/linfocitos y del volumen plaquetario medio en la púrpura de Henoch-Schönlein relacionada con compromiso renal y gastrointestinal

Predictive role of neutrophil to lymphocyte ratio and mean platelet volume in Henoch-Schönlein purpura related gastrointestinal and renal involvement

Dr. Halil I. Yakut^a, Dra. Tuba Kurt^b, Dra. Nermin Uncu^b, Dra. F. Semsu Cayci^c y Dra. Banu Celikel Acar^b

RESUMEN

Antecedentes: La púrpura de Henoch-Schönlein (PHS) es una vasculitis sistémica de vasos pequeños. El objetivo fue evaluar el índice de neutrófilos/linfocitos (INL) en sangre y el volumen plaquetario medio (VPM) en la PHS e investigar la relación con el compromiso renal y gastrointestinal.

Métodos: Se incluyeron niños con PHS y controles sanos. Se evaluaron concentración de hemoglobina, recuento de leucocitos, recuento de trombocitos, INL, VPM, velocidad de sedimentación globular y proteína C-reactiva.

Resultados: El INL fue significativamente mayor en los pacientes con PHS con hemorragia gastrointestinal ($p < 0,001$). El valor ideal de corte del INL para predecir la hemorragia gastrointestinal fue 2,05, con 93 % de sensibilidad y 62 % de especificidad. El VPM fue significativamente mayor en los pacientes con PHS con compromiso renal ($p = 0,027$).

Conclusiones: El INL en sangre y el VPM podrían ser útiles para identificar el compromiso renal y gastrointestinal en la PHS.

Palabras clave: índice de neutrófilos/linfocitos en sangre, hemorragia gastrointestinal, púrpura de Henoch-Schönlein, volumen plaquetario medio, nefropatía.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2020.139>

Texto completo en inglés:

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2020.eng.139>

Cómo citar: Yakut HI, Kurt T, Uncu N, Cayci FS, Celikel Acar B. Función predictiva del índice de neutrófilos/linfocitos y del volumen plaquetario medio en la púrpura de Henoch-Schönlein relacionada con compromiso renal y gastrointestinal. *Arch Argent Pediatr* 2020;118(2):139-142.

INTRODUCCIÓN

La púrpura de Henoch-Schönlein (PHS) es la vasculitis sistémica de vasos pequeños más frecuente en los niños. En general, el pronóstico de la PHS en los niños es favorable, pero incluye complicaciones graves, como compromiso gastrointestinal (GI) grave en la etapa inicial de la enfermedad.^{1,2}

La morbilidad a largo plazo de la PHS se relaciona con el grado de compromiso renal.³⁻⁵ Por lo tanto, es importante evaluar los factores de riesgo de compromiso renal en los niños con PHS.

Se investigó el índice de neutrófilos/linfocitos (INL) en sangre en muchas enfermedades como marcador de inflamación.⁶⁻⁸ En pocos estudios sobre la PHS, se informó la asociación del INL con la hemorragia GI debido a la inflamación dominada por neutrófilos en los casos de PHS. Además, algunos informes indican que un volumen plaquetario medio (VPM) bajo también está relacionado con la gravedad del compromiso GI.⁹ El INL y el VPM se identifican como marcadores potencialmente útiles del compromiso GI en la etapa inicial de la enfermedad.

El objetivo de este estudio fue investigar la relación entre el INL y el VPM con el compromiso GI y renal en los casos de PHS, que determina el pronóstico del seguimiento a largo plazo.

PACIENTES Y MÉTODOS

Se revisó a todos los pacientes diagnosticados con PHS entre enero de 2015 y 2018 en nuestro centro. En el estudio, se incluyeron los pacientes pediátricos diagnosticados con PHS y niños sanos. Para definir la enfermedad, se emplearon los criterios diagnósticos de PHS de la Liga Europea contra el Reumatismo/la Sociedad Europea de Reumatología Pediátrica (*European League against Rheumatism/Paediatric Rheumatology European Society*, EULAR/PRES).¹⁰ Se seleccionó un grupo de referencia formado por niños sanos

a. Departamento de Pediatría.

b. Departamento de Reumatología Pediátrica.

c. Departamento de Nefrología Pediátrica.

Universidad de Ciencias de la Salud, Hospital de la Ciudad de Angora, Ankara, Turquía.

Correspondencia:

Dra. Banu Celikel Acar: banuacar@gmail.com

Financiamiento: Ninguno.

Conflicto de intereses: Ninguno que declarar.

Recibido: 29-5-2019

Aceptado: 23-9-2019

del mismo sexo y la misma edad que asistieron a los consultorios pediátricos de nuestro hospital por otros motivos.

Los criterios de exclusión fueron los siguientes: [1] presencia de enfermedades preexistentes; [2] uso de medicamentos antes de la obtención de la muestra de sangre; [3] falta de datos de laboratorio; [4] presencia de factores de riesgo (tabaquismo, obesidad, hipertensión, diabetes *mellitus*, etc.) que pudieran afectar el resultado del VPM.

Se registraron los datos demográficos, los signos y síntomas de la enfermedad y los datos de laboratorio en la base de datos electrónica al momento del diagnóstico. El INL se calculó como el índice simple entre el recuento absoluto de neutrófilos y el recuento absoluto de linfocitos. Se emplearon los resultados de laboratorio obtenidos al momento del ingreso (una semana después de la presentación).

La hemorragia gastrointestinal se definió como sangre oculta en heces, melena o rectorragia. El compromiso renal se definió como la presencia de hematuria (> 5 eritrocitos por campo microscópico) o proteinuria (índice proteína/creatinina en orina < 0,2 en los niños \geq 2 años de edad).

El estudio recibió la aprobación ética del comité de ética local del hospital (2019/20), y se obtuvo el consentimiento informado de todos los pacientes.

Análisis estadístico

Todos los datos se analizaron con el paquete estadístico para ciencias sociales (*Statistical Package for Social Sciences*), versión 17.0 (SPSS, Inc. Chicago, Illinois, EE. UU.) para Windows. Las variables cuantitativas se expresaron como media \pm DE para los datos con distribución normal y como mediana (IIC) para aquellos sin distribución normal. Los datos cuantitativos

de los grupos dobles se compararon con la prueba *t* de Student o la prueba de la U de Mann-Whitney, según correspondiera, mientras que se realizó una prueba de χ^2 para los datos cualitativos. Se hizo una regresión logística escalonada hacia atrás para determinar las variables asociadas con la hemorragia GI y el compromiso renal en los pacientes con PHS. Se usó una curva ROC para determinar la asociación del INL con la hemorragia GI en la PHS; un valor de $p \leq 0,05$ se consideró significativo.

RESULTADOS

El grupo de pacientes incluyó a 71 participantes: 41 (57,7 %) varones y 30 (42,3 %) niñas con PHS. El grupo de referencia incluyó a 38 (51,3 %) varones y 36 (48,7 %) niñas. Según los análisis estadísticos, la distribución por sexo entre los grupos fue similar ($p = 0,506$). La media de edad de los pacientes con PHS era de $8,7 \pm 3,6$ años y de los controles, $9,1 \pm 3,7$ años ($p = 0,472$).

Todos los pacientes presentaban púrpura palpable; 58 (81,6 %), artritis o artralgia; y 49 (69 %), compromiso GI; de estos, 16 (22,5 %) tenían hemorragia GI. Dos pacientes presentaron invaginación intestinal; 22 (30,9 %), compromiso renal; de estos, 13 pacientes (18,3 %) tenían proteinuria y 9 (12,6 %), proteinuria en rango nefrótico. Al principio, se observaron diferencias significativas entre los pacientes con PHS y los controles sanos en términos de recuento de leucocitos, recuento de trombocitos, INL, VPM, velocidad de sedimentación globular (VSG) y prueba de la proteína C-reactiva (PCR) (Tabla 1).

Se dividió a los 49 pacientes con PHS y compromiso GI en dos grupos, según la presencia de hemorragia GI. Había 16 pacientes con hemorragia GI y 33, sin hemorragia GI. No se observaron diferencias significativas en relación

TABLA 1. Comparación de los parámetros de laboratorio entre los pacientes con púrpura de Henoch-Schönlein y los controles sanos

Parámetro	Pacientes con PHS (n = 71) media \pm DE	Controles sanos (n = 74) media \pm DE	Valor p
Hb (g/dl)	13,0 \pm 1,0	13,5 \pm 1,2	0,129
Leucocitos (fl)	12,1 \pm 4,7	8,2 \pm 2,3	< 0,001
Trombocitos ($\times 10^3/\mu\text{l}$)	393,8 \pm 110,4	319,1 \pm 78,9	< 0,001
INL	3,0 \pm 2,4	1,9 \pm 1,8	< 0,001
VPM	7,7 \pm 0,7	7,9 \pm 0,8	< 0,001
VSG (mm/h)	26,6 \pm 16,0	10,6 \pm 5,7	< 0,001
PCR (mg/dl)	2,2 \pm 2,7	0,4 \pm 0,5	< 0,001

PHS: púrpura de Henoch-Schönlein, Hb: hemoglobina, INL: índice de neutrófilos/linfocitos, VPM: volumen plaquetario medio, VSG: velocidad de sedimentación globular, PCR: proteína C-reactiva.

con el recuento de leucocitos y trombocitos, el VPM, la VSG y la concentración de PCR entre estos dos grupos. Sin embargo, el INL fue significativamente más alto en los pacientes con PHS y hemorragia GI que en aquellos sin hemorragia GI ($4,7 \pm 3,1$ frente a $2,5 \pm 2,0$; $p < 0,001$) (Tabla 2).

Se hizo un análisis de regresión logística de leucocitos, trombocitos, VPM, INL, VSG y PCR para identificar los factores predictivos de hemorragia GI en los pacientes con PHS. El análisis mostró que solo el INL estaba asociado con hemorragia GI ($p < 0,001$). Se usó una curva ROC para definir los umbrales diagnósticos del INL para predecir la hemorragia GI en los pacientes con PHS. El área bajo la curva del INL fue de 0,798 (intervalo de confianza del 95 %: 0,66-0,92; $p < 0,001$) (Figura 1). El valor ideal de corte del INL para predecir la hemorragia GI fue 2,05, con una sensibilidad del 93 % y una especificidad del 62 %. Cuando se seleccionó un valor de corte del INL de 2,8, la sensibilidad se redujo al 81 % y la especificidad aumentó al 77 %.

Se dividió a los pacientes con PHS en dos grupos según la presencia de compromiso renal. Había 22 pacientes con compromiso renal y 49, sin compromiso renal. No se observaron diferencias significativas en relación con el recuento de

leucocitos y trombocitos, el INL, la VSG y la concentración de PCR entre estos dos grupos. Sin embargo, el VPM fue significativamente más alto en los pacientes con PHS y compromiso renal que en aquellos sin compromiso renal ($8,0 \pm 0,8$ frente a $7,5 \pm 0,7$; $p = 0,027$) (Tabla 3).

FIGURA 1. Curva ROC del índice de neutrófilos/linfocitos para la hemorragia gastrointestinal en la púrpura de Henoch-Schönlein

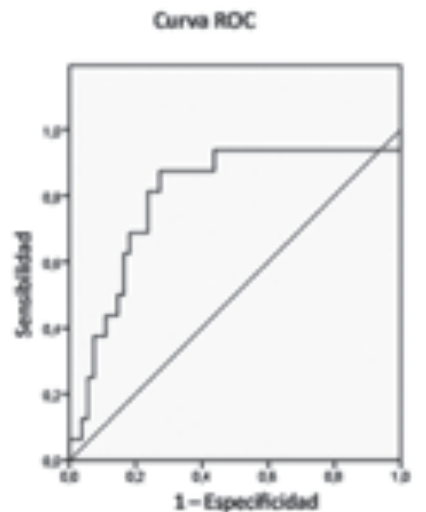


TABLA 2. Comparación de los parámetros de laboratorio entre los pacientes con y sin hemorragia gastrointestinal

Parámetro	Pacientes con hemorragia GI (n = 16) media ± DE	Pacientes sin hemorragia GI (n = 33) media ± DE	Valor p
Hb (g/dl)	12,4 ± 0,9	13,2 ± 1,0	0,002
Leucocitos (fl)	12,7 ± 4,0	11,9 ± 4,9	0,198
Trombocitos ($\times 10^3/\mu\text{l}$)	404,4 ± 116,4	390,8 ± 109,5	0,625
INL	4,7 ± 3,1	2,5 ± 2,0	< 0,001
VPM	7,5 ± 0,4	7,7 ± 0,8	0,06
VSG (mm/h)	25,2 ± 16,6	27,0 ± 3,2	0,757
PCR (mg/dl)	2,1 ± 3,2	2,2 ± 2,6	0,645

GI: gastrointestinal, Hb: hemoglobina, INL: índice de neutrófilos/linfocitos, VPM: volumen plaquetario medio, VSG: velocidad de sedimentación globular, PCR: proteína C-reactiva.

TABLA 3. Comparación de los parámetros de laboratorio entre los pacientes con y sin compromiso renal

Parámetro	Pacientes con compromiso renal (n = 22) media ± DE	Pacientes sin compromiso renal (n = 49) media ± DE	Valor p
Hb (g/dl)	13,4 ± 0,69	12,9 ± 1,2	0,041
Leucocitos (fl)	11,1 ± 4,1	12,5 ± 4,9	0,250
Trombocitos ($\times 10^3/\mu\text{l}$)	361,8 ± 82,7	408,2 ± 118,7	0,129
INL	2,8 ± 2,2	3,1 ± 2,5	0,467
VPM	8,0 ± 0,8	7,5 ± 0,7	0,027
VSG (mm/h)	28,5 ± 19,7	25,8 ± 14,2	0,746
PCR (mg/dl)	2,4 ± 3,0	2,1 ± 2,7	0,623

Hb: hemoglobina, INL: índice de neutrófilos/linfocitos, VPM: volumen plaquetario medio, VSG: velocidad de sedimentación globular, PCR: proteína C-reactiva.

DISCUSIÓN

La púrpura de Henoch-Schönlein es una vasculitis sistémica caracterizada por lesiones cutáneas purpúricas, manifestaciones gastrointestinales, artritis y compromiso renal.^{1,2} En muchos estudios, se sugirió que la trombocitosis, la leucocitosis, una VSG alta y una concentración elevada de PCR estaban asociadas con hemorragia GI en la PHS.^{5,11}

En años recientes, se reveló que el VPM tiene una función real en los trastornos inflamatorios. Shi y cols., demostraron que los niños con PHS tenían un VPM más bajo que los individuos sanos.¹² Makay y cols., revelaron que un VPM bajo podría estar relacionado con hemorragia GI en los casos de PHS.⁹ En algunos estudios, se sugirió que varias citocinas inflamatorias estaban elevadas en los pacientes con PHS y estas están relacionadas con la activación plaquetaria. Las citocinas inflamatorias activan los megacariocitos para que liberen más trombocitos de tamaño pequeño, por lo que un aumento en las citocinas inflamatorias podría producir una disminución del VPM. Otras investigaciones sugieren que los trombocitos grandes en las enfermedades inflamatorias graves se consumen a una mayor velocidad que los de tamaño pequeño en los sitios de inflamación.^{13,14} Como resultado, es inevitable que el VPM sea bajo para reflejar la gravedad de la inflamación. En nuestro estudio, si bien no fue posible determinar el valor de corte del VPM, se observó que este era más bajo en los pacientes con hemorragia GI que en aquellos sin hemorragia.

El INL se ha utilizado ampliamente para definir la gravedad de la inflamación.⁶⁻⁸ La neutrofilia o linfopenia producen un INL alto, mientras que la linfocitosis o neutropenia ocasionan un INL bajo. Una de las manifestaciones histopatológicas características de la PHS es la infiltración celular neutrofílica. Los resultados de nuestro estudio demostraron que los pacientes con PHS y hemorragia GI tenían un INL significativamente más alto que aquellos sin hemorragia GI. En este estudio, el valor ideal de corte del INL para predecir la hemorragia GI fue 2,05, con una sensibilidad del 93 % y una especificidad del 62 %. Se recomienda usar este valor de corte del INL para determinar qué pacientes con PHS podrían presentar hemorragia GI.

El compromiso renal se desarrolla en el transcurso de 4 a 6 semanas desde la aparición de la erupción, pero una insuficiencia renal terminal podría no ser evidente por varios años. Tener más de 7 años al momento de la aparición, síntomas abdominales graves, lesiones purpúricas persistentes y una disminución de la actividad del factor XIII se asocian con un aumento del riesgo de nefritis.¹⁵ Además de estos, se observó que un VPM bajo era un factor de riesgo de compromiso renal

en nuestro estudio. Sin embargo, cabe recordar que el VPM por sí mismo, sin otras variables, podría no brindar información precisa para predecir la hemorragia GI en los niños con PHS.

Nuestro estudio presenta varias limitaciones. En primer lugar, debe considerarse que este estudio incluyó una muestra relativamente pequeña, en especial de pacientes con PHS y compromiso renal. En segundo lugar, el valor del VPM podría variar durante el curso de la PHS. Por último, este fue un estudio retrospectivo.

A modo de conclusión, se observó que el INL aumenta significativamente en la hemorragia GI. Además, un VPM más bajo estuvo asociado con compromiso renal en los pacientes con PHS. Por lo tanto, el INL y el VPM podrían ser marcadores útiles de la hemorragia GI y el compromiso renal en los pacientes con PHS. ■

REFERENCIAS

- McCarthy HJ, Tizard EJ. Clinical practice: Diagnosis and management of Henoch-Schönlein purpura. *Eur J Pediatr*. 2010; 169(6):643-50.
- Davin JC, Coppo R. Henoch-Schönlein purpura nephritis in children. *Nat Rev Nephrol*. 2014; 10(10):563-73.
- Ronkainen J, Nuutinen M, Koskimies O. The adult kidney 24 years after childhood Henoch-Schönlein purpura: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2002; 360(9334):666-70.
- Stewart M, Savage JM, Bell B, McCord B. Long term renal prognosis of Henoch-Schönlein purpura in an unselected childhood population. *Eur J Pediatr*. 1988; 147(2):113-5.
- Lin SJ, Huang JL, Hsieh KH. Clinical and laboratory correlation of acute Henoch-Schönlein purpura in children. *Zhonghua Min Guo Xiao Er Ke Yi Xue Hui Za Zhi*. 1998; 39(2):94-8.
- Uslu AU, Deveci K, Korkmaz S, Aydin B, et al. Is neutrophil / lymphocyte ratio associated with subclinical inflammation and amyloidosis in patients with familial Mediterranean fever? *Biomed Res Int*. 2013; 2013:185317.
- Kim JY, Park T, Jeong SH, Jeong CY, et al. Prognostic importance of baseline neutrophil to lymphocyte ratio in patients with advanced papillary thyroid carcinomas. *Endocrine*. 2013; 46(3):526-31.
- O'Brien CE, Price ET. The blood neutrophil to lymphocyte ratio correlates with clinical status in children with cystic fibrosis: a retrospective study. *PLoS One*. 2013; 8(10):e77420.
- Makay B, Türkyilmaz Z, Duman M, Unsal E. Mean platelet volume in Henoch-Schönlein purpura: relationship to gastrointestinal bleeding. *Clin Rheumatol*. 2009; 28(10):1225-8.
- Ozen S, Ruperto N, Dillon MJ, Bagga A, et al. EULAR/ PReS endorsed consensus criteria for the classification of childhood vasculitides. *Ann Rheum Dis*. 2006; 65(7):936-41.
- Chan H, Tang Y, Lv X, Zhang G, et al. Risk factors associated with renal involvement in childhood Henoch-Schönlein purpura: a meta-analysis. *PLoS One*. 2016; 11(11):e0167346.
- Shi X, Li CW, Mo LJ, Li XH, et al. Altered mean platelet volume in children with Henoch-Schönlein purpura and its association with disease activity. *Ann Clin Biochem*. 2018; 55(3):368-72.
- Ha TS. The role of tumor necrosis factor-alpha in Henoch-Schönlein purpura. *Pediatr Nephrol*. 2005; 20(2):149-53.
- Kimura S, Takeuchi S, Soma Y, Kawakami T. Raised serum levels of interleukins 6 and 8 and antiphospholipid antibodies in an adult patient with Henoch-Schönlein purpura. *Clin Exp Dermatol*. 2013; 38(7):730-6.
- de Almeida JL, Campos LM, Paim LB, Leone C, et al. Renal involvement in Henoch-Schönlein purpura: a multivariate analysis of initial prognostic factors. *J Pediatr (Rio J)*. 2007; 83(3):259-66.

Recording of overweight and obesity as a health problem by primary care pediatricians in an electronic medical record

Carolina Silva, M.D.^a, Valeria Mulli, M.D.^a, Marcela Caffulli, M.D.^a and Julio Busaniche, M.D.^a

ABSTRACT

Introduction. Under-diagnosis and under-recording of overweight and obesity in pediatrics is very common. Using an electronic medical record may be helpful. The objective was to establish the percentage of recording of this problem by primary care pediatricians and analyze if it was associated with the performance of ancillary tests.

Methods. Cross-sectional study. The recording of this problem among overweight and obese pediatric patients and the presence of blood glucose, triglycerides, and high-density lipoprotein cholesterol results in obese patients were assessed.

Results. A total of 7471 overweight and obese patients were included; this health problem was adequately recorded in only 19%. Among all obese patients (n = 1957), 44% had adequate recording of this health problem; 32% had lab test results showing a significant association among outcome measures.

Conclusions. The percentage of overweight and obesity recording and ancillary test performance was low. Recording was associated with a higher level of test ordering.

Key words: overweight, obesity, documentation, electronic medical record.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2020.eng.132>

To cite: Silva C, Mulli V, Caffulli M, Busaniche J. Recording of overweight and obesity as a health problem by primary care pediatricians in an electronic medical record. *Arch Argent Pediatr* 2020;118(2):132-135.

a. Hospital Italiano de Buenos Aires and Instituto Universitario del Hospital Italiano de Buenos Aires, Autonomous City of Buenos Aires.

E-mail address:
Carolina Silva, M.D.:
carolina.silvablanca@gmail.com

Funding: None.

Conflict of interest: None.

Received: 1-16-2019

Accepted: 9-9-2019

INTRODUCTION

Overweight and obesity are a worldwide epidemic affecting approximately a third of children and adolescents.¹ Body mass index (BMI) is useful for diagnosis in clinical practice and should be estimated, together with the BMI percentile, annually in every child as of 2 years old. A child is defined as overweight if his/her BMI is between P85 and P97 for his/her age and sex, and obese if his/her BMI is greater than P97.² Excess weight implies an increased risk, in the present and future, for different conditions, especially metabolic syndrome. There is consensus about the need to screen obese children for dyslipemia and diabetes through blood glucose, total cholesterol, high-density lipoprotein (HDL) cholesterol, low-density lipoprotein (LDL) cholesterol, and triglycerides.³

Overweight and obesity diagnosis depends on primary care physicians. However, many of these children and adolescents are not identified by their pediatricians.^{4,5} The recording of obesity as a health problem is also suboptimal.^{6,7} In addition, even those who are diagnosed do not always receive counseling or comply with ancillary tests.^{8,9} Recording anthropometric data in an electronic medical record (EMR) may help with the identification and proper follow-up of patients with overweight and obesity.¹⁰

There is no information about the extent to which overweight and obesity are currently recorded as a problem in our population. The objective of this study was to establish the percentage of overweight and obesity recording as a health problem in the pediatric population of Hospital

Italiano de Buenos Aires (HIBA). The secondary objective included the analysis of whether the recording of this problem was associated with the recommended lab tests in obese children.

MATERIALS AND METHODS

Cross-sectional study conducted between July 2016 and June 2017. The following inclusion criteria were defined: male and female patients aged 2 to 19 years seen during a scheduled appointment and diagnosed with overweight or obesity based on their BMI, according to their weight and height as recorded in their EMR in the past 12 months. Data from unscheduled visits and primary care physicians who were not part of the Department of Clinical Pediatrics (family physicians or other specialists) were excluded. The BMI corresponded to that measured in the most recent visit included in the study period, and the World Health Organization standards were used to define overweight and obesity.¹¹

Recording of overweight and obesity as a problem

An automatic search of the terms "overweight" and "obesity" was done in the active health problems recorded in the EMR. Adequate recording was defined as the presence of any of these terms based on the proper recognition of excess weight as a health problem. The percentage of recording was estimated overall and for each primary care physician individually.

Ancillary tests

The percentage of lab tests recommended for the screening of associated complications was estimated in the sub-population of patients who were obese (BMI greater than P97) and members of the Hospital Italiano health plan (HIHP). To this end, the presence of results for blood glucose, HDL cholesterol, and triglycerides in the EMR in the 12 months before and after overweight and/or obesity diagnosis was identified.

Only obese patients were included because there was no consensus on which tests should be ordered in overweight patients. Obese children who had a health coverage other than HIHP were not included in the analysis to reduce the possibility of lab tests done outside the hospital's setting. Besides, only the presence of the three lab values at the same time were considered because, otherwise, the study might have other screening reasons than obesity-associated complications.

To assess the association between obesity

recording as a problem and the performance of lab tests to screen for complications, a bivariate analysis was done, and the χ^2 test and *p*-value were estimated. The Stata software, version 13, was used.

RESULTS

A total of 7471 patients with a BMI greater than P85 for their age and sex and seen by 76 primary care pediatricians were included. Out of all patients, 19 % of cases had been recorded as overweight/obesity and considered a health problem (*Figure 1*).

The analysis of data corresponding to each primary care physician showed that the median value for an adequate recording was 14 % (interquartile range: 9-25 %). Out of 76 pediatricians, 23 had recorded overweight and obesity as a health problem in 0-10 % of their patients; 27, in 10-20 %; 11, in 20-30 %; 8, in 30-40 %; and 6, in 40-70 %. The rate of recording was 20 % or lower in 7/10 pediatricians, and only 5 % had recorded overweight or obesity in at least half of their patients.

In relation to studied obese patients (*n* = 1957), the percentage of recording was 44 %; the three recommended lab test results were available in 32 % (*Figure 1*). More patients had blood glucose results available, compared to triglycerides and HDL cholesterol (40 %, 35 %, and 34 %, respectively). A statistically significant association was observed between recording the problem in the EMR and the presence of lab test results in the EMR (*p* < 0.01).

DISCUSSION

The results of this study show that, in our population, many opportunities to record overweight and obesity as a health problem are missed during the pediatric office visit. Similarly to what has been reported in the international bibliography,⁶⁻⁹ a very small percentage of assessed physicians had recorded overweight or obesity in at least half of their patients, when recording is expected to be close to 100 %. This may be partly because these health conditions are under-diagnosed: although children's weight and height are measured during medical visits, and their BMI is estimated automatically in the EMR, most likely, pediatricians fail to determine the BMI percentile in all patients. The latter may be due to a lack of time during office visits, poor training, and difficulties in how this pathology is approached.¹² In addition, a correct identification

of this health problem by the pediatrician does not always translate into an adequate recording in the EMR.

In a study conducted at HIBA in 2007-2008 ($n = 14\,743$), 22 % of children were overweight and 10 % were obese, and only 11 % of these cases had been adequately recorded in the EMR.¹³ The higher percentage of recording observed in this study may be explained by the improvements in the EMR system in the past decade and the growing knowledge about obesity and its consequences.

It is worth noting that the percentage of recording of this health problem among obese patients was higher compared to overweight ones. It has been described that overweight children have a higher risk of not being identified,¹⁴ thus missing the possibility for an early intervention in this group. The assessment of the correlation between recording overweight/obesity as a problem and the presence of lab test results in obese patients showed a significant association. This reinforces the importance of promoting an adequate diagnosis and recording to improve compliance with screening recommendations in this group.

One of the strengths of this study was the high number of patients and its conduct at a site where EMR has been broadly implemented. A weakness of this study was the inability to tell the difference between the under-recording and under-diagnosis of this pathology. In addition, given that terms were not searched in the body of free text, the proportion of patients adequately

diagnosed by their pediatrician may be higher. Lastly, the lack of lab test results may not be because the pediatrician did not order them but due to low adherence by the family.

The causes of under-recording and potential improvement strategies should be further studied. EMR reminders, introducing a BMI percentile chart in the EMR, and information targeted at parents may improve the identification and follow-up of children with overweight and obesity.^{10,15}

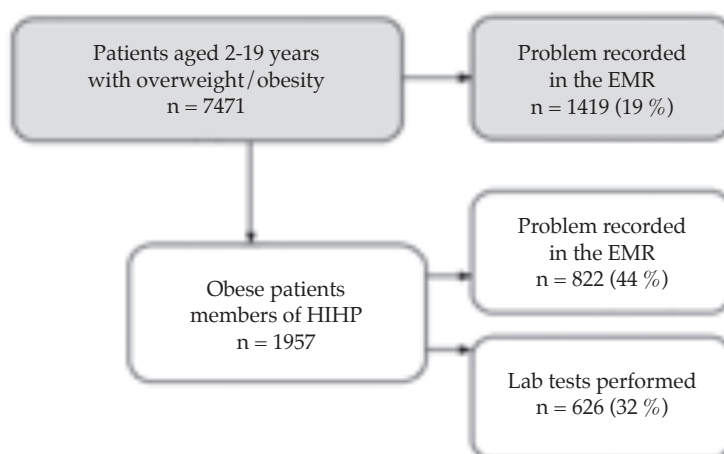
CONCLUSION

The rate of overweight and obesity recording as a health problem by primary care pediatricians in our population was low (19 %), as well as the performance of ancillary tests in obese children (32 %), in spite of using an EMR system. An adequate recording of this problem was associated with a higher rates of screening for complications.

REFERENCES

1. Organización Mundial de la Salud. Informe de la Comisión para acabar con la obesidad infantil 2016. [Accessed on: November 14th, 2018]. Available at: http://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA69/A69_8-sp.pdf.
2. Comité Nacional de Nutrición. Obesidad: guías para su abordaje clínico. Buenos Aires, 2016. [Accessed on: November 14th, 2018]. Available at: <https://www.sap.org.ar/uploads/consensos/obesity-gu-iacuteas-para-su-abordaje-cl-iacutenico-2015.pdf>.
3. Comité Nacional de Nutrición. Guías de práctica clínica para la prevención, el diagnóstico y el tratamiento de la obesidad. *Arch Argent Pediatr*. 2011; 109(3):256-66.

FIGURE 1. Overweight/obesity recorded as a health problem and performance of ancillary tests in obese children. Flow chart of studied patients



EMR: electronic medical record; HIHP: Hospital Italiano Health Plan.

4. Huang JS, Donohue M, Golnari G, Fernandez S, et al. Pediatricians' weight assessment and obesity management practices. *BMC Pediatr*. 2009; 9:19.
5. Barlow SE, Dietz WH, Klish WJ, Trowbridge FL. Medical evaluation of overweight children and adolescents: reports from pediatricians, pediatric nurse practitioners, and registered dietitians. *Pediatrics*. 2002; 110(1 Pt 2):222-8.
6. Benson L, Baer HJ, Kaelber DC. Trends in the diagnosis of overweight and obesity in children and adolescents: 1999-2007. *Pediatrics*. 2009; 23(1):e153-8.
7. Patel AI, Madsen KA, Maselli JH, Cabana M, et al. Under diagnosis of pediatric obesity during outpatient preventive care visits. *Acad Pediatr*. 2010; 10(6):405-9.
8. Dilley JK, Martin LA, Sullivan C, Seshadri R, et al. Identification of overweight status is associated with higher rates of screening for comorbidities of overweight in pediatric primary care practice. *Pediatrics*. 2007; 119(1):e148-55.
9. Benson LJ, Baer HJ, Kaelber DC. Screening for obesity-related complications among obese children and adolescents: 1999-2008. *Obesity*. 2011; (19):1077-82.
10. Smith AJ, Skow A, Bodurtha J, Kinra S. Health information technology in screening and treatment of child obesity: a systematic review. *Pediatrics*. 2013; 131(3):e894-902.
11. World Health Organization Multicentre Growth Reference Study Group. WHO Child Growth Standards: Length/height-for-age, weight-for-age, weight-for-length, weight-for-height and body mass index-for-age: Methods and development. Geneva, 2006. [Accessed on: November 14th, 2018]. Available at: https://www.who.int/childgrowth/standards/Technical_report.pdf.
12. Walker O, Strong M, Atchinson R, Saunders J, et al. A qualitative study of primary care clinicians' views of treating childhood obesity. *BMC Fam Pract*. 2007; 8:50 AM.
13. Otero P, Duran P, Setton D, Eymann F, et al. Mismatch between the prevalence of overweight and obese children and adolescents and recording in electronic health records: a cross-sectional study. *Inform Prim Care*. 2011; 19(2):75-82.
14. Cook S, Weitzman M, Auinger P, Barlow SE. Screening and counseling associated with obesity diagnosis in a national survey of ambulatory pediatric visits. *Pediatrics*. 2005; 116(1):112-6.
15. Keehbauch J, Miguel GS, Drapiza L, Pepe J, et al. Increased documentation and management of pediatric obesity following implementation of an EMR upgrade and education. *Clin Pediatr (Phila)*. 2012; 51(1):31-8.

Acute kidney injury and diabetic ketoacidosis in pediatric patients: Risk factors

Carlos Sánchez García, M.D.^a, Mónica Briones Castellanos, M.D.^a and Artemio Velasco Morales, M.D.^a

ABSTRACT

Acute kidney injury is a cause of morbidity in children with diabetes in developing countries, especially in patients with diabetic ketoacidosis. The objective of this study was to identify the risk factors for acute kidney injury in patients with diabetic ketoacidosis. This was a retrospective cohort study. A total of 50 patients with diabetic ketoacidosis were included; 54 % developed kidney injury. These had higher glucose and uric acid levels (541 mg/dL vs. 407 mg/dL, $p = 0.014$ and 8.13 mg/dL vs. 5.72 mg/dL, $p = 0.015$, respectively). Uric acid levels above 6.5 mg/dL showed an odds ratio of 6.910 ($p = 0.027$) for kidney injury. To conclude, hyperuricemia was a risk factor for acute kidney injury in these patients. Prospective studies are required to determine the role of uric acid in the pathogenesis of acute kidney injury in patients with diabetes.

Key words: *diabetic ketoacidosis, acute kidney injury, pediatrics, uric acid.*

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2020.eng.135>

To cite: Sánchez García C, Briones Castellanos M, Velasco Morales A. Acute kidney injury and diabetic ketoacidosis in pediatric patients: Risk factors. *Arch Argent Pediatr* 2020;118(2):135-138.

a. Hospital Niño de Saltillo. Saltillo, Coahuila, Mexico.

E-mail address:

Carlos Sánchez, M.D.: sanchez.carlos8516@gmail.com

Funding: None.

Conflict of interest: None.

Received: 3-26-2019

Accepted: 9-16-2019

INTRODUCTION

Acute kidney injury is defined as an abrupt decrease in kidney function, leading to electrolyte, acid-base, and water imbalances and waste product accumulation.¹ The incidence of acute kidney injury has increased, especially in critically-ill hospitalized patients.²

The presence of diabetes mellitus is a risk factor for acute kidney injury because it increases renal vulnerability to ischemia.³ Acute kidney injury is a predictor of morbidity in patients with type 1 diabetes mellitus; even mild episodes are associated with a cumulative risk for chronic kidney disease.⁴

Diabetic ketoacidosis is a common presentation in patients diagnosed with type 1 diabetes mellitus.⁵ It is also the main cause of

morbidity and mortality in children with diabetes in developing countries.⁶

It is therefore important to recognize acute kidney injury in patients diagnosed with diabetic ketoacidosis. The objective of this study was to identify the risk factors for acute kidney injury in pediatric patients with diabetic ketoacidosis.

METHODOLOGY

This was a retrospective cohort study. The medical records of patients admitted to the pediatric intensive care unit of Hospital del Niño de Saltillo “Dr. Federico Gómez Santos” between January 2007 and December 2017 were reviewed. Patients aged 1 month to 18 years old and diagnosed with moderate to severe diabetic ketoacidosis were included. Severity classification was based on the criteria by the American Diabetes Association. Patients with pre-existent chronic kidney disease and those with missing data for the diagnosis of acute kidney injury or for the classification of diabetic ketoacidosis severity were excluded from the study. This study was assessed and approved by the hospital’s Research Ethics Committee; no informed consent was required.

Acute kidney injury was defined based on the clinical practice guidelines for the staging of acute kidney injury by Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). The lowest serum creatinine value included in the medical record

was defined as baseline creatinine. Baseline creatinine was compared to the highest value recorded during the course of the diabetic ketoacidosis episode.

The patients’ clinical characteristics (age, sex, weight, heart rate, systolic and diastolic blood pressure, length of stay) and laboratory values (hematocrit, bicarbonate, sodium, chloride, glucose, and uric acid levels) were compared between patients who developed acute kidney injury and those who did not. Quantitative outcome measures were analyzed using Student’s *t* test, and qualitative outcome measures, using the χ^2 test.

Blood pressure, heart rate, and bicarbonate, sodium, chloride, glucose, hematocrit, and uric acid levels were assessed in order to identify risk factors. A univariate logistic regression was done for each outcome measure; those with a *p* value ≤ 0.25 were selected for assessment with a multivariate logistic regression to identify independent risk factors.

A value of *p* < 0.05 was considered statistically significant. The statistical analysis was done using the IBM SPSS Statistics software (IBM Corp. Released 2013. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 21.0. Armonk NY: IBM Corp.).

RESULTS

A total of 70 patients diagnosed with diabetic ketoacidosis were admitted to the pediatric intensive care unit. Of them, 20 were excluded;

TABLE 1. Characteristics of patients with diabetic ketoacidosis (N = 50)

	Without kidney injury	With kidney injury	<i>p</i> value
Male, n (%)	6 (37.5)	10 (62.5)	0.684
Female, n (%)	17 (50)	17 (50)	
Age [years old], mean (SD)	9.91 (4.05)	11.04 (3.75)	0.312
Weight [kg], mean (SD)	34.26 (19.47)	39.49 (16.45)	0.315
Systolic blood pressure [mmHg], mean (SD)	110.47 (15.04)	109.70 (16.81)	0.864
Diastolic blood pressure [mmHg], mean (SD)	67.26 (10.16)	66.11 (13.29)	0.731
Baseline creatinine [mg/dL], mean (SD)	0.49 (0.12)	0.52 (0.11)	0.354
Bicarbonate level [mmol/L], mean (SD)	6.43 (3.01)	5.40 (3.06)	0.248
Sodium level [mmol/L], mean (SD)	136.76 (6.48)	138.79 (6.45)	0.286
Chloride level [mmol/L], mean (SD)	101.25 (22.12)	108.35 (6.42)	0.190
Glucose level [mg/dL], mean (SD)	407.65 (146.01)	541.62 (220.98)	0.014
Hematocrit [%], mean (SD)	40.55 (4.20)	38.77 (4.95)	0.217
Uric acid level [mg/dL], mean (SD)	5.72 (2.23)	8.13 (3.63)	0.015
Length of stay [days], mean (SD)	4.47 (1.7)	4.77 (1.84)	0.554

SD: standard deviation.

5 because they did not meet the diagnostic criteria for moderate to severe diabetic ketoacidosis and 15 because their medical records were incomplete.

Fifty patients were included in the analysis; 27 patients developed some degree of acute kidney injury (54 %). Among patients in the acute kidney injury group, mean age was 11 years vs. 9.9 years in the no acute kidney injury group ($p = 0.312$). The average heart rate in the no acute kidney injury group was lower (111.82 vs. 122.58 beats per minute; $p = 0.079$). No significant differences were observed in systolic and diastolic blood pressure.

Sodium, chloride, bicarbonate, and hematocrit values did not show significant differences between groups. However, glucose and uric acid levels were higher in the group that developed kidney injury; glucose: 541 mg/dL vs. 407 mg/dL ($p = 0.014$); uric acid: 8.13 mg/dL vs. 5.72 mg/dL ($p = 0.015$). No difference was observed between groups in terms of length of stay (Table 1).

Using a univariate logistic regression, each 10-beat-per-minute increment in the heart rate was associated with a 24 % increase in the probability of developing acute kidney injury ($p = 0.092$). For each mmol/L reduction in bicarbonate level, the probability of developing acute kidney injury increased by 12.2 % ($p = 0.25$). For each mmol/L increase in chloride levels, the probability of developing acute kidney injury increased by 6.4 % ($p = 0.223$). Likewise, for each 100 mg/dL of serum glucose, the odds ratio for kidney injury increased by 50 % ($p = 0.021$). In the case of uric acid, the odds ratio for acute kidney injury was 1.302 ($p = 0.031$). The other outcome measures were not significant in the univariate analysis.

To assess independent risk factors, heart rate and chloride, glucose, and uric acid levels were included in the multivariate analysis. Uric acid levels above 6.5 mg/dL showed an odds ratio of 6.910 (95 % confidence interval: 1.247-38.298),

with a p value = 0.027. The other outcome measures were not statistically significant (Table 2).

DISCUSSION

Patients with diabetic ketoacidosis are at risk for acute kidney injury. This condition mostly resolves with the management of ketoacidosis.⁷ Some studies assessing the presentation of kidney injury and its risk factors in these patients have been published.

In a retrospective study conducted in adults, acute kidney injury occurred in 50 % of patients diagnosed with diabetic ketoacidosis. Age and glucose and protein levels were independently associated with its presentation.⁸

In relation to pediatric patients, Hursh et al. reported that 64 % of patients hospitalized with diabetic ketoacidosis developed acute kidney injury. Bicarbonate levels below 10 mmol/L, heart rate, and serum sodium levels above 145 mmol/L were independent risk factors for kidney injury, unlike in our study.⁹

Recently, in a study published in 2019, 30 % of patients with diabetic ketoacidosis developed acute kidney injury. Sodium, glucose, and lactate levels were higher in this group when compared to those who did not develop kidney injury.¹⁰ In our study, glucose levels were also higher in patients who developed acute kidney injury; however, no significant difference was observed in terms of sodium. Likewise, no difference was observed between groups in relation to the length of stay.

We did not find any study that assessed uric acid levels as a risk factor for acute kidney injury in patients with diabetic ketoacidosis. However, its involvement in other conditions has been studied.

The incidence of acute kidney injury is associated with high uric acid levels at the time of hospitalization.¹¹ High preoperative uric acid levels have been correlated to a greater risk for

TABLE 2. Independent risk factors for acute kidney injury in diabetic ketoacidosis

	OR	95 % CI	p value
Heart rate	1.003	(0.966-1.041)	0.881
Serum chloride	1.118	(0.919-1.359)	0.264
Serum glucose	1.005	(0.998-1.011)	0.155
Serum uric acid > 6.5 mg/dL	6.910	(1.247-38.298)	0.027

OR: odds ratio; CI: confidence interval.

acute kidney injury in heart surgery.¹² It has even been proposed that, in patients with burn wounds, the inflammatory process related to uric acid may be a pathogenic factor associated with early kidney failure.¹³

In experimental studies, hyperuricemia affects the self-regulatory response of the kidney, thus triggering hypoperfusion and tubular inflammation. The pathogenesis of acute kidney injury related to uric acid is also mediated by a process that does not involve crystal formation and plays a major role in acute complications.¹⁴

Pediatric patients with acute kidney injury, regardless of severity, are at a risk for subsequent chronic kidney disease.¹⁵ Acute kidney injury is a common complication in pediatric patients with diabetic ketoacidosis.

The limitations of this study were its retrospective nature and the small number of patients. Prospective studies with an adequate sample size are required to identify modifiable risk factors and determine the role of uric acid in the pathogenesis of acute kidney injury in patients with diabetes.

CONCLUSIONS

Hyperuricemia is correlated to the development of acute kidney injury. It is difficult to establish if hyperuricemia is the cause or the result of kidney failure because dehydration and other factors contribute to its presentation. Its role as a risk marker should not be ruled out. No other outcome measure was shown to be an independent risk factor. ■

REFERENCES

1. Ciccio E, Devarajan P. Pediatric acute kidney injury: prevalence, impact and management challenges. *Int J Nephrol Renovasc Dis.* 2017; 10:77-84.
2. Andreoli SP. Acute kidney injury in children. *Pediatr Nephrol.* 2009; 24(2):253-63.
3. Patschan D, Müller GA. Acute kidney injury in diabetes mellitus. *Int J Nephrol.* 2016; 2016:6232909.
4. Monseu M, Gand E, Saulnier PJ, Ragot S, et al. Acute kidney injury predicts major adverse outcomes in diabetes: synergic impact with low glomerular filtration rate and albuminuria. *Diabetes Care.* 2015; 38(12):2333-40.
5. Raghupathy P. Diabetic ketoacidosis in children and adolescents. *Indian J Endocrinol Metab.* 2015; 19(Suppl 1): S55-7.
6. Razavi Z. Frequency of ketoacidosis in newly diagnosed type 1 diabetic children. *Oman Med J.* 2010; 25(2):114-7.
7. Woodrow G, Brownjohn AM, Turney JH. Acute renal failure in patients with type 1 diabetes mellitus. *Postgrad Med J.* 1994; 70(821):192-4.
8. Orban JC, Maizière EM, Ghaddab A, Van Obberghen E, et al. Incidence and characteristics of acute kidney injury in severe diabetic ketoacidosis. *PLoS One.* 2014; 9(10):e110925.
9. Hursh BE, Ronsley R, Islam N, Mammen C, et al. Acute kidney injury in children with type 1 diabetes hospitalized for diabetic ketoacidosis. *JAMA Pediatr.* 2017; 171(5):e170020.
10. Weissbach A, Zur N, Kaplan E, Kadmon G, et al. Acute kidney injury in critically ill children admitted to the PICU for diabetic ketoacidosis. A retrospective study. *Pediatr Crit Care Med.* 2019; 20(1):e10-4.
11. Kaufeld T, Foerster KA, Schilling T, Kielstein JT, et al. Preoperative serum uric acid predicts incident acute kidney injury following cardiac surgery. *BMC Nephrol.* 2018; 19(1):161.
12. Liang J, Zhang P, Hu X, Zhi L. Elevated serum uric acid after injury correlates with the early acute kidney in severe burns. *Burns.* 2015; 41(8):1724-31.
13. Sánchez-Lozada LG, Tapia E, Santamaría J, Avila-Casado C et al. Mild hyperuricemia induces vasoconstriction and maintains glomerular hypertension in normal and remnant kidney rats. *Kidney Int.* 2005; 67(1):237-47.
14. Ejaz AA, Dass B, Kambhampati G, Ejaz NI, et al. Lowering serum uric acid to prevent acute kidney injury. *Med Hypotheses.* 2012; 78(6):796-9.
15. Mammen C, Al Abbas A, Skippen P, Nadel H, et al. Long-term risk of CKD in children surviving episodes of acute kidney injury in the intensive care unit: a prospective cohort study. *Am J Kidney Dis.* 2012; 59(4):523-30.

Predictive role of neutrophil to lymphocyte ratio and mean platelet volume in Henoch-Schönlein purpura related gastrointestinal and renal involvement

Halil I. Yakut, Assoc Prof.^a, Tuba Kurt, MD.^b, Nermin Uncu, MD.^b, F. Semsay Cayci, Assoc Prof.^c and Banu Celikel Acar, Prof.^b

ABSTRACT

Background: Henoch-Schönlein purpura (HSP) is a systemic small-vessel vasculitis that occurs mainly in children. The aim was to evaluate the blood neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) and mean platelet volume (MPV) in patients with HSP and to investigate the relationship with gastrointestinal and renal involvement.

Methods: Children with HSP and healthy individuals as controls were included. Hemoglobin level, white blood cell count, platelet count, NLR, MPV erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein were evaluated.

Results: There were 71 HSP children and 74 controls. NLR was significantly higher in HSP patients with gastrointestinal bleeding than without gastrointestinal bleeding ($p < 0,001$). The optimal cutoff value of NLR for predicting gastrointestinal bleeding was 2.05, with 93 % sensitivity and 62 % specificity. MPV was significantly higher in HSP patients with renal involvement than without renal involvement ($p = 0,027$).

Conclusions: Blood NLR and MPV may be useful markers to identify gastrointestinal and renal involvement in HSP patients.

Key words: blood neutrophil-to-lymphocyte ratio, gastrointestinal hemorrhage, Henoch-Schönlein purpura, mean platelet volume, kidney disease.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2020.eng.139>

To cite: Yakut HI, Kurt T, Uncu N, Cayci FS, Celikel Acar B. Predictive role of neutrophil to lymphocyte ratio and mean platelet volume in Henoch-Schönlein purpura related gastrointestinal and renal involvement. *Arch Argent Pediatr* 2020;118(2):139-142.

INTRODUCTION

Henoch-Schönlein purpura (HSP) is the most common systemic small-vessel vasculitis in children. Generally, the prognosis of HSP in children is favorable, but there are severe complications such as severe gastrointestinal (GI) involvement in the early phase of disease.^{1,2} The long-term morbidity of HSP is related to the degree of renal involvement.³⁻⁵ Thus, it is important to assess the risk factors for developing renal involvement in childhood HSP.

Blood neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) was investigated in many diseases as a marker of inflammation.⁶⁻⁸ Few studies on HSP have reported the association of NLR with GI bleeding because of neutrophil dominated inflammation in HSP. In addition, some reports indicate that low mean platelet volume (MPV) is also related to the severity of GI involvement.⁹ NLR and MPV are identified as potentially useful markers of developing GI involvement in early phase of disease.

The aim of our study was to investigate the relationship between NLR and MPV in GI and renal involvement in HSP, which determine the prognosis in long term follow up.

PATIENTS AND METHODS

All patients diagnosed as HSP between January 2015 and 2018 in our center were reviewed. The study included pediatric patients diagnosed with HSP and healthy children. The European League against Rheumatism/Paediatric Rheumatology European Society (EULAR/PRES) diagnostic criteria for HSP¹⁰ was used to define the disease. Control group was selected from age- and sex-matched healthy children who attended the pediatric clinics of our hospital for other reasons.

Exclusion criteria of patients were as follows: [1] with underlying diseases; [2] on medication prior to blood sampling; [3] lacking laboratory data; [4] with risk factors (smoking, obesity, hypertension, diabetes mellitus, etc.) that may affect the outcome of MPV.

a. Department of Pediatrics.

b. Department of Pediatric Rheumatology.

c. Department of Pediatric Nephrology.
University of Health Sciences, Ankara City Hospital,
Ankara, Turkey

E-mail address:

Banu Celikel Acar: banuacar@gmail.com

Funding: None.

Conflict of interest: None.

Received: 5-29-2019

Accepted: 9-23-2019

Demographic data, signs and symptoms of disease and laboratory data were noted using the electronic patient database of the time of diagnosis. NLR was calculated as a simple ratio between the absolute neutrophil count and absolute lymphocyte count. Laboratory results of admission (one week time after presentation) were used.

Gastrointestinal bleeding was defined as occult blood in stool, melena, or hematochezia. Renal involvement was defined as the presence of hematuria (> 5 red blood cells per microscopic field) and/or proteinuria (urine protein/creatinine ratio <0.2 in children \geq 2 year of age).

Ethical approval for the study was obtained from the hospital's local ethics committee (2019/20), and informed consent was obtained from all patients.

Statistical analysis

All data were analyzed using Statistical Package for Social Sciences 17.0 (SPSS, Inc. Chicago, Illinois, USA) for windows. Quantitative variables were expressed as mean \pm SD for normally distributed data and as medians (IQR) for non-normally distributed data. Quantitative data for dual groups were compared by using the Student's *t* test or Mann-Whitney *U* test when appropriate, whereas χ^2 test was performed for qualitative data. Backward stepwise logistic regression analysis was performed to determine the variables associated with GI bleeding and renal involvement in patients with HSP. ROC analysis was used to determine the association of NLR with GI bleeding in HSP; *p* value \leq 0.05 was considered as significant.

RESULTS

There were 71 participants in the patient group and 74 participants in the control group. There were 41 (57.7 %) boys and 30 (42.3 %) girls with HSP and 38 (51.3 %) boys and 36 (48.7 %) girls in the control group. The statistical analyses revealed that the sex distribution between groups was similar (*p* = 0.506). Mean age of the HSP patients was 8.7 ± 3.6 years and controls were 9.1 ± 3.7 years (*p* = 0.472).

All the patients had palpable purpura. 58 patients (81.6 %) had arthritis or arthralgia. 49 (69 %) had GI involvement; 16 (22.5 %) of these patients had GI bleeding. Two patients presented with intussusception; 22 patients (30.9 %) had renal involvement and of them, 13 patients (18.3 %) had proteinuria and 9 patients (12.6 %) had nephrotic-range proteinuria. At first, there were significant differences between HSP patients and healthy controls in terms of white blood cell count (WBC), platelet count (PLT), NLR, MPV, erythrocyte sedimentation rate (ESR), C-reactive protein test (CRP) (Table 1).

We divided the 49 HSP patients with GI involvement into two groups according to presence of GI bleeding. There were 16 patients with GI bleeding and 33 patients without GI bleeding. There were no significant differences regarding WBC, PLT, MPV, ESR and CRP levels between these two groups. However, NLR was significantly higher in HSP patients with GI bleeding than without GI bleeding (4.7 ± 3.1 vs. 2.5 ± 2.0 ; *p* < 0.001) (Table 2).

Logistic regression analysis of WBC, PLT, MPV, NLR, ESR and CRP were performed to identify the predictive factors for GI bleeding

TABLE 1. Comparison of laboratory parameters between HSP and healthy controls

Parameter	HSP patients	Healthy controls	<i>p</i> value
	(n = 71) mean \pm SD	(n = 74) mean \pm SD	
Hb (g/dl)	13.0 \pm 1.0	13.5 \pm 1.2	0.129
WBC (fL)	12.1 \pm 4.7	8.2 \pm 2.3	< 0.001
PLT ($\times 10^3$ / μ L)	393.8 \pm 110.4	319.1 \pm 78.9	< 0.001
NLR	3.0 \pm 2.4	1.9 \pm 1.8	< 0.001
MPV	7.7 \pm 0.7	7.9 \pm 0.8	< 0.001
ESR (mm/h)	26.6 \pm 16.0	10.6 \pm 5.7	< 0.001
CRP (mg/dl)	2.2 \pm 2.7	0.4 \pm 0.5	< 0.001

HSP; Henoch Schonlein purpura, Hb: hemoglobin, WBC: white blood cell, PLT: platelet, NLR: neutrophil-to-lymphocyte ratio, MPV: mean platelet volume, ESR: erythrocyte sedimentation rate, CRP: C reactive protein.

in HSP patients. The analysis showed that only NLR was associated with GI bleeding ($p < 0.001$). ROC analysis was used to define the diagnostic thresholds of NLR for predicting GI bleeding in HSP patients. The area under the curve of NLR was 0.798 (95 % CI 0.66-0.92, $p < 0.001$) (Figure 1). The optimal cutoff value of NLR for predicting GI bleeding was 2.05, with 93 % sensitivity and 62 % specificity, respectively. When the cutoff value of NLR was selected as 2.8, the sensitivity decreased to 81 % and specificity increased to 77 %.

We divided HSP patients into two groups according to the existence of renal involvement. There were 22 patients with renal involvement and 49 patients without renal involvement. There were no significant differences regarding WBC, PLT, NLR, ESR and CRP levels between these two groups. However, MPV was significantly higher in HSP patients with renal involvement than without renal involvement (8.0 ± 0.8 vs. 7.5 ± 0.7 ; $p = 0.027$) (Table 3).

FIGURE 1. ROC curve of NLR for GI bleeding in HSP

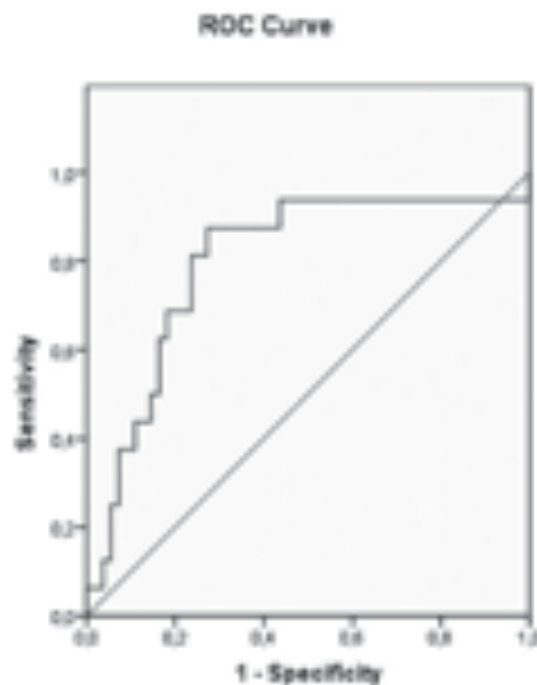


TABLE 2. Comparison of laboratory parameters between patients with and without GI bleeding

Parameter	Patients with GI bleeding (n = 16)	Patients without GI bleeding (n = 33)	p value
	mean ± SD	mean ± SD	
Hb (g/dl)	12.4 ± 0.9	13.2 ± 1.0	0.002
WBC (fL)	12.7 ± 4.0	11.9 ± 4.9	0.198
PLT (x10 ³ /uL)	404.4 ± 116.4	390.8 ± 109.5	0.625
NLR	4.7 ± 3.1	2.5 ± 2.0	< 0.001
MPV	7.5 ± 0.4	7.7 ± 0.8	0.06
ESR (mm/h)	25.2 ± 16.6	27.0 ± 3.2	0.757
CRP (mg/dl)	2.1 ± 3.2	2.2 ± 2.6	0.645

GI: gastrointestinal, Hb: hemoglobin, WBC: white blood cell, PLT: platelet, NLR: neutrophil-to-lymphocyte ratio, MPV: mean platelet volume, ESR: erythrocyte sedimentation rate, CRP: C reactive protein.

TABLE 3. Comparison of laboratory parameters between patients with and without renal involvement

Parameter	Patients with renal involvement (n = 22)	Patients without renal involvement (n = 49)	p value
	mean ± SD	mean ± SD	
Hb (g/dl)	13.4 ± 0.69	12.9 ± 1.2	0.041
WBC (fL)	11.1 ± 4.1	12.5 ± 4.9	0.250
PLT (x10 ³ /uL)	361.8 ± 82.7	408.2 ± 118.7	0.129
NLR	2.8 ± 2.2	3.1 ± 2.5	0.467
MPV	8.0 ± 0.8	7.5 ± 0.7	0.027
ESR (mm/h)	28.5 ± 19.7	25.8 ± 14.2	0.746
CRP (mg/dl)	2.4 ± 3.0	2.1 ± 2.7	0.623

Hb: hemoglobin, WBC: whitebloodcell, PLT: platelet, NLR: neutrophil-to-lymphocyte ratio, MPV: mean platelet volume, ESR: erythrocyte sedimentation rate, CRP: C reactive protein.

DISCUSSION

Henoch–Schönlein purpura is a systemic vasculitis characterized by purpuric skin lesions, gastrointestinal manifestations, arthritis and renal involvement.^{1,2} Many studies suggested that thrombocytosis, leukocytosis, and high ESR, CRP levels were associated with GI bleeding in HSP.^{5,11}

In the past few years, it has been revealed that MPV plays an actual role in inflammatory disorders. Shi et al. demonstrated that lower MPV values were observed in children with HSP than healthy individuals.¹² Makay et al., revealed that low MPV might be related to GI bleeding in HSP.⁹ Some studies suggest that several inflammatory cytokines have been found to be increased in HSP patients and, these inflammatory cytokines are related to platelet activation. Inflammatory cytokines activate megakaryocytes to release more small sized platelets, so increased inflammatory cytokines may lead to a decrease in MPV. Further investigation suggests that large platelets in severe inflammatory diseases are consumed at a greater rate of inflammation sites than small platelets.^{13,14} As a result, it is inevitable that MPV is low to reflect the severity of inflammation. In our study, although we could not determine a cutoff MPV value, MPV was found to be lower in patients with GI bleeding than in non-bleeding patients.

The neutrophil to lymphocyte ratio has been widely used to define the severity of inflammation.⁶⁻⁸ Neutrophilia or lymphopenia results in high NLR while lymphocytosis or neutropenia results in low NLR. One of the characteristic histopathological findings in HSP is neutrophilic cell infiltration. The results of our study demonstrated that HSP patients with GI bleeding had significantly higher NLR than those without GI bleeding. In this study, the optimal cutoff NLR for predicting GI bleeding was 2.05 with 93 % sensitivity and 62 % specificity. We suggest that this cutoff NLR may be used to choose HSP patients who will suffer from GI bleeding.

Renal involvement develops within 4-6 weeks of the onset of the rash, but end-stage disease may not be obvious for a number of years. Age at onset of more than 7 years old, severe abdominal symptoms, persistent purpuric lesions, and decreased factor XIII activity are associated with an increased risk of nephritis.¹⁵ In addition to these, low MPV was found to be a risk factor of renal involvement in our study. But, it should not be forgotten that MPV itself alone without other variables may not provide exact predictive information about GI bleeding in children with HSP.

In our study, however, several limitations exist. Firstly, it should be noted that this study used a relatively small sample size, especially of renal involvement in HSP patients. Secondly, MPV levels may change during in the course of HSP. Finally, this study was retrospective.

In conclusion, NLR was found as significantly increased in GI bleeding. Moreover, lower MPV levels were associated with renal involvement in patients with HSP. Therefore, NLR and MPV may be a useful marker to GI bleeding and renal involvement in HSP patients. ■

REFERENCES

- McCarthy HJ, Tizard EJ. Clinical practice: Diagnosis and management of Henoch-Schönlein purpura. *Eur J Pediatr*. 2010; 169(6):643-50.
- Davin JC, Coppo R. Henoch-Schönlein purpura nephritis in children. *Nat Rev Nephrol*. 2014; 10(10):563-73.
- Ronkainen J, Nuutinen M, Koskimies O. The adult kidney 24 years after childhood Henoch-Schönlein purpura: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2002; 360(9334):666-70.
- Stewart M, Savage JM, Bell B, McCord B. Long term renal prognosis of Henoch-Schönlein purpura in an unselected childhood population. *Eur J Pediatr*. 1988; 147(2):113-5.
- Lin SJ, Huang JL, Hsieh KH. Clinical and laboratory correlation of acute Henoch-Schönlein purpura in children. *Zhonghua Min Guo Xiao Er Ke Yi Xue Hui Za Zhi*. 1998; 39(2):94-8.
- Uslu AU, Deveci K, Korkmaz S, Aydin B, et al. Is neutrophil / lymphocyte ratio associated with subclinical inflammation and amyloidosis in patients with familial Mediterranean fever? *Biomed Res Int*. 2013; 2013:185317.
- Kim JY, Park T, Jeong SH, Jeong CY, et al. Prognostic importance of baseline neutrophil to lymphocyte ratio in patients with advanced papillary thyroid carcinomas. *Endocrine*. 2013; 46(3):526-31.
- O'Brien CE, Price ET. The blood neutrophil to lymphocyte ratio correlates with clinical status in children with cystic fibrosis: a retrospective study. *PLoS One*. 2013; 8(10):e77420.
- Makay B, Türkyilmaz Z, Duman M, Unsal E. Mean platelet volume in Henoch-Schönlein purpura: relationship to gastrointestinal bleeding. *Clin Rheumatol*. 2009; 28(10):1225-8.
- Ozen S, Ruperto N, Dillon MJ, Bagga A, et al. EULAR/ PReS endorsed consensus criteria for the classification of childhood vasculitides. *Ann Rheum Dis*. 2006; 65(7):936-41.
- Chan H, Tang Y, Lv X, Zhang G, et al. Risk factors associated with renal involvement in childhood Henoch-Schönlein purpura: a meta-analysis. *PLoS One*. 2016; 11(11):e0167346.
- Shi X, Li CW, Mo LJ, Li XH, et al. Altered mean platelet volume in children with Henoch-Schönlein purpura and its association with disease activity. *Ann Clin Biochem*. 2018; 55(3):368-72.
- Ha TS. The role of tumor necrosis factor-alpha in Henoch-Schönlein purpura. *Pediatr Nephrol*. 2005; 20(2):149-53.
- Kimura S, Takeuchi S, Soma Y, Kawakami T. Raised serum levels of interleukins 6 and 8 and antiphospholipid antibodies in an adult patient with Henoch-Schönlein purpura. *Clin Exp Dermatol*. 2013; 38(7):730-6.
- de Almeida JL, Campos LM, Paim LB, Leone C, et al. Renal involvement in Henoch-Schönlein purpura: a multivariate analysis of initial prognostic factors. *J Pediatr (Rio J)*. 2007; 83(3):259-66.

Causas y efectos en la falta de sueño en niños hospitalizados

Causes and effects of lack of sleep in hospitalized children

Dr. Carlos R. Vecchi^a

RESUMEN

El sueño es una función vital en la que transcurre un tercio de nuestras vidas. Su restricción puede provocar trastornos físicos y psíquicos a corto y largo plazo.

La internación hospitalaria, sin tener en cuenta la enfermedad que la originó, no favorece un sueño reparador y suficiente. Los factores que interfieren son externos (luz, ruidos) e internos (procedimientos, fármacos, cuidados).

La Unidad de Cuidados Intensivos es el lugar con mayor dificultad para la conciliación y el mantenimiento del sueño. Se suma la gravedad de la enfermedad y las características de su estructura y funcionamiento.

El deterioro de la cantidad o calidad del sueño podría desencadenar un cuadro de confusión mental agudo que, con frecuencia, afecta a los niños internados, reconocido como *delirium*. Promover, en el medio institucional, un trabajo conjunto de todos los estamentos para proteger el sueño dentro de lo posible es una tarea por realizar.

Palabras clave: ritmos circadianos, medioambiente, delirio, sueño.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2020.e143>

Texto completo en inglés:

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2020.eng.e143>

Cómo citar: Vecchi CR. Causas y efectos en la falta de sueño en niños hospitalizados. *Arch Argent Pediatr* 2020;118(2):e143-e147.

a. Sociedad Argentina de Neurología Infantil (SANI).

Correspondencia:

Dr. Carlos R. Vecchi:
carlosvecchi1@gmail.com

Financiamiento:

Ninguno.

Conflicto de intereses:

Ninguno que declarar.

Recibido: 17-1-2019

Aceptado: 25-8-2019

“Son las primeras horas de la mañana y me despierto; he estado inconsciente y no tuve ninguna información sobre lo que pasaba a mi alrededor. Descansaba restaurando mi energía mientras mi cerebro trabajaba sin cesar procesando lo que había hecho durante el día y los días previos.”

INTRODUCCIÓN

La enfermedad y su gravedad, a las que se les suman factores externos provistos por el medio, rompen con el equilibrio del día y la noche, y alteran el sueño en su continuidad

y estructura. Los desórdenes se tornan, muchas veces, prolongados en su duración y la falta de sueño es la consecuencia. Se ha señalado, en individuos sanos, que la privación por un sueño igual o inferior a las 4 horas puede provocar un rendimiento cognitivo deficiente.²

No deja de sorprender que los equipos y las instituciones que velan por la salud subestimen el sueño, pese a su reconocido poder de sanación. En una encuesta en Estados Unidos sobre 626 pediatras, se reveló que un grupo numeroso no realizaba preguntas sobre el dormir y sus desviaciones. El 74 % no preguntaba o lo hacía con una pregunta cuando los pacientes eran adolescentes (el 42 % en edad preescolar y escolar). El tiempo de formación dedicado al tema en cuestión en las residencias de la especialidad alcanzaba 4,8 horas.^{2,3} Mindel reportó que los libros de texto más consultados en pediatría tenían un contenido del tema sueño que llegaba al 1,8 %.⁴

Nuestro objetivo principal es exponer el impacto negativo que el medioambiente hospitalario tiene sobre el sueño en los pacientes pediátricos hospitalizados, sus causas y efectos, y tratar de aportar medidas para su prevención y tratamiento. Con el propósito de interpretar lo que provoca la restricción del sueño sobre los aspectos físicos y mentales, es necesario considerar, en primer lugar, aspectos esenciales del sueño según la edad.^{2,4} Luego, se describen los factores medioambientales que perturban el descanso de los pacientes pediátricos internados, con especial referencia a la Unidad de Cuidados Intensivos.

EL SUEÑO Y LOS RITMOS CIRCADIANOS

En los dos primeros años de vida, el ser humano duerme 10 000 horas mientras está despierto 7000. Es la etapa en que el cerebro crece con mayor rapidez.^{7,8} En el recién nacido, el sueño ocupa de 16 a 18 horas diarias y no hay distinción entre el sueño diurno y el nocturno. La relación sueño de día/sueño de noche cambia del 0,93 a la semana al 0,15-0,20 a los 12 meses.^{5,8,9}

En nuestra vida, son tres los estadios por los cuales se transita: la vigilia, el sueño no *rapid eye movements* (REM) y el sueño REM. Luego de los 8 primeros meses, a grandes rasgos, el sueño atraviesa etapas de somnolencia, sueño liviano y sueño profundo, llamadas N1, N2 y N3, respectivamente. La etapa N1 ocupa un porcentaje que, en toda la noche, no es mayor de un 5 %. Luego le sigue el sueño liviano (N2), que se reitera en toda la noche y que, en la infancia, orilla un 50 % del tiempo total de sueño. Por último, la etapa N3, de sueño profundo, preeminente en la infancia (el 20 %).

El sueño lento profundo es un marcador biológico de la llamada *presión de sueño*, ya que se incrementa en relación con las horas de vigilia consumidas durante el día.^{2,5,9,10} El sueño profundo o etapa N3 guarda estrecha relación con la memoria explícita y declarativa, y, en su transcurso, se llevan a cabo funciones neuroendócrinas, como la secreción de hormona de crecimiento.

Entre los 60 y los 90 minutos del inicio del dormir, hace su presencia el *primer* sueño REM, breve en tiempo y con movimientos oculares rápidos acompañados de una atonía total de los músculos (solo ocurren movimientos de los ojos y del diafragma). La responsabilidad de esta abolición del tono muscular está a cargo de núcleos del tronco cerebral.^{5,9} El REM alterna luego, cíclicamente, con el no REM y, cada 90 minutos, retorna y aumenta su porcentual hacia la madrugada (el 25 % del tiempo total de sueño).

Para Hobson, los sueños serían como un "estado *psicótico fisiológico* de la mente. Cumplen las veces de un diligente bibliotecario que al finalizar la jornada clasifica y ordena la labor colocando en orden los libros que han sido consultados".¹¹

RITMICIDAD CIRCADIANA (CIRCA `ALREDEDOR`, DIEN `DÍA`)

En el siglo XVIII, Jean-Jacques d'Ortous de Mairan observó una planta llamada mimosa púdica que, expuesta al sol, abría sus hojas. A

la noche, las cerraba. El monje, astrónomo, la colocó en un lugar oscuro, ajeno de la luz, y volvió a abrir sus hojas durante el día y retraerlas a la noche. La planta mostraba, así, un ritmo endógeno propio.¹⁴

Hace unos años, investigadores alemanes estudiaron colonias de abejas poseedoras de una memoria del tiempo, ya que buscaban su alimento todos los días a la misma hora. Trasladadas por avión a Nueva York, salían en busca de su comida a la misma hora en que lo hacían en suelo alemán.¹⁵

La tierra rota, cada 24 horas, 360 grados, y la oscilación entre la luz y la oscuridad es la norma. Los organismos vivos viven sus existencias en ritmos y el reloj biológico los asiste hace millones de años.

Se denominan *ritmos circadianos* a los que se ubican alrededor de las 24 horas (cortisol, temperatura, la función cardiovascular y la pulmonar, etc.). *Infradianos* son aquellos cuyo período es mucho menor de las 24 horas (secreciones hormonales, los períodos REM y no REM cada 40 minutos en el recién nacido y cada 90 en el adulto). *Ultradianos*, aquellos más prolongados (ciclo menstrual, hibernación en ciertos animales).¹² No existe función en el organismo que no responda a un ritmo. El director de orquesta es el núcleo supraquiasmático (NSQ), alojado en el hipotálamo y formado por un pequeño grupo de neuronas (de 20 000 a 50 000). Sus terminaciones sinápticas crecen de día y se activan de noche.^{12,16}

La variabilidad existe en las personas, ya que, en algunas, el reloj biológico cicla cada 24,3, 24,4 horas. Este retardo obliga a resetearlo y eso se hace con las guías ambientales que el medio le provee. Cuando se produce un desacople entre el reloj y las guías externas (luz, actividad física, comidas), el control interno (NSQ) impone su supremacía.¹⁶ La luz es el principal sincronizador externo. Luego de impactar en la retina, viaja un largo camino a través del haz retinohipotalámico hacia su destino final, el NSQ. El ciclo luz-oscuridad es esencial para el respeto del esquema de la vigilia y el sueño. "El tiempo entra por nuestros ojos. Y eso quién no lo sabe" (Julio Cortázar).¹⁵

Los ritmos diurnos son diferentes de los nocturnos y la coordinación del NSQ con los relojes periféricos que funcionan en todas las células a través de innumerables cantidades de genes permite armonizar lo central con lo periférico. Esta sincronía se establece por medios humorales y/o neurales.

Cuando no se respeta el ciclo vigilia-sueño, se provoca una desalineación, y los relojes periféricos funcionan a diferentes velocidades, como si fueran instrumentos de una orquesta que ha perdido su armonía. La reinstauración del equilibrio es esencial.

En esa tarea sincronizadora, cronobiótica, se destaca la presencia de la melatonina, una hormona *de la oscuridad* elaborada a partir del triptófano y segregada por la glándula pineal. Es fuertemente inhibida por la luz y su nivel en el día es nulo. Se inicia su secreción alrededor de las 19 horas (*dim light melatonin onset; DLMO*, por sus siglas en inglés). Junto con la temperatura, son marcadores de fase.^{2,12,15}

El sueño guarda una relación estrecha con la temperatura. Es más intenso cuando esta llega a sus niveles más bajos y eso ocurre entre las 14 y las 15 horas (siesta) y entre las 4 y las 5 a.m. El sueño sigue a la temperatura corporal como la sombra a su cuerpo.²⁵ Ascende con el despertar matutino y, entre las 18 y las 21 horas, hay un resaltar de la actividad vigil en estrecha relación con el aumento de la temperatura.

EL MEDIO HOSPITALARIO

En este punto, se hará referencia al sueño de los pacientes dentro de una sala general del hospital. Se podría asegurar que los recaudos ambientales para lograr un sueño normal dentro de los muros de un hospital distan de ser *amigables*. Las alarmas, celulares, las visitas, los pases, las camillas y carros de curaciones, etc., son una verdadera epidemia de ruido. Son la causa más frecuente de los despertares y, por ende, de la fragmentación del sueño. La invasión de su presencia produce una cadena de eventos fisiológicos que provocan la activación cortical con vasoconstricción y aumento de la presión arterial, midriasis y mayor tensión muscular, asociada a una descarga simpática con liberación de adrenalina.¹⁷

El ruido supera, por lo general, los valores recomendados por la Organización Mundial de la Salud (25-30 decibeles), aunque el nivel de sonoridad se desconoce, porque no se *estila* medirlo. Friedman utilizó la polisomnografía en 22 pacientes durante 24-48 horas y encontró que el 17 % de los despertares y microdespertares eran provocados por el ruido.^{18,19}

El otro factor ambiental que guarda una relación negativa con el sueño es el exceso de luminosidad. El nivel de luz al aire libre es de, aproximadamente, 10 000 unidades lux (lux = un

lumen por metro cuadrado).^{20,21} En una noche de luna llena, alcanza 0,25 y, en una habitación cerca de la ventana, el valor es de 1000 lux. Una mesa quirúrgica tiene 2000 lux y una sala de espera puede estar cerca de 200 unidades, y es mayor en lugares de procedimientos.

La sola presencia de 100 lux alcanza a inhibir la secreción de melatonina.^{2,20} La excesiva luz nocturna suprime la liberación de melatonina, la molécula que sincroniza ritmos (central y periférico). Durante la noche, si la luminancia fuera medida, sorprendería por su intensidad, ya que no se evalúan las fuentes secundarias que parten de lugares vecinos a la cama del paciente.

Se reportan, en la bibliografía, los beneficios sobre el sueño diurno o nocturno del uso de máscaras para los ojos y protectores acústicos para ambos oídos, como medidas no farmacológicas. Hay revisiones que muestran que una sola medida que atenúe el uso de la luz a valores permisibles mejora el sueño.²² Los controles rutinarios estructurados que se cumplen mecánicamente son de dudoso beneficio para el paciente y consumen un tiempo útil del personal de enfermería. Las interrupciones durante el sueño de los pacientes obligan a programar un cambio acorde a cada situación clínica. Además, no es inusual una disomnia como secuela crónica luego de una internación.

EL SUEÑO EN LA UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS

Eckle afirma que solo se han realizado escasos intentos para minimizar la cronodisrupción en los pacientes críticos, como si se tratara de una situación de importancia menor.²³ En pacientes pediátricos internados en la Unidad de Cuidados Intensivos, es frecuente la presencia de disturbios en el sueño. Las causas son multifactoriales.^{2,20,24} Entre el 18 % y el 65 % de los niños internados en la Unidad de Cuidados Críticos con edades de entre 2 y 18 años presentan un cuadro clínico de confusión mental aguda, más reconocido como *delirium*. En forma aguda y por una multiplicidad de factores, entre ellos, la falta de sueño, se instala este proceso de curso fluctuante y cuya comprensión no está bien aclarada.^{20,24}

Es un proceso complejo asociado a la reducción del alerta y deterioro de la atención, que se acompaña de disturbios perceptuales y cognitivos.¹² Los factores de riesgo aumentados son la edad menor de los 3 años, retardo mental previo, historia familiar positiva, problemas emocionales.²⁵ Se mencionan como

factores precipitantes el ruido, la iluminación restringida de día, la ausencia de ventanas, los opioides, el propofol y los esteroides, así como anticolinérgicos.^{21,26} La fragmentación, el tiempo total del sueño disminuido, la ausencia del sueño lento profundo y del sueño REM, así como el desplazamiento hacia los horarios diurnos, constituyen alteraciones que pueden funcionar como desencadenantes. Su presencia agrava la evolución, prolonga la estadía y aumenta el riesgo de complicaciones y la mortalidad.^{2,27,28}

Las alteraciones del dormir son alarmas que deben ser estrechamente observadas y, si bien la terapéutica empleada no ha sido exitosa, el diagnóstico precoz podría acortar el tiempo del *delirium*.²⁸⁻³⁰ Se describen una forma hiperactiva con agresión e irritabilidad y, por contrapartida, una presentación con hipoactividad. No es infrecuente que los pacientes experimenten una forma alternante (forma mixta). El hiperactivo es explícito.³⁰ El hipoactivo, o síndrome de apatía aguda, expone síntomas negativos (escasa movilidad e inatención), y su diagnóstico es más complejo. Es más frecuente en los niños y el pronóstico es de mayor compromiso.³¹

Algunos autores recomiendan, por ello, que participen en la elaboración del diagnóstico los especialistas en Psiquiatría Infantil, así como que se utilicen instrumentos de evaluación estructurados, si bien los empleados carecen de detalles sobre la duración y la calidad del sueño.^{31,32} La sensatez en la administración de drogas sedantes en el manejo del *delirium* es la recomendación esencial y el objetivo es minimizar los efectos adversos. Todas producen cambios desfavorables sobre la arquitectura del sueño, ya que disminuyen el sueño restaurador (N3) y el REM.

Los fármacos con propiedades anticolinérgicas, utilizados con frecuencia en los pacientes ventilados, y las benzodiazepinas podrían facilitar la presentación del *delirium* en los adultos y los niños. En los pacientes críticos, las benzodiazepinas son un factor independiente de riesgo para el desarrollo del *delirium*.^{26,33}

La relación temporal sugiere causalidad y, de alguna manera, supone una contraindicación a su uso, pese a ser las más utilizadas como drogas de primera línea.^{20,28,34} En los adultos, nuevos agentes, como el suvorexant (estudio controlado aleatorizado), tendrían un efecto beneficioso en la prevención del *delirium* en los adultos.³⁵

Por último, los niveles de melatonina están disminuidos en los pacientes críticos, lo que abre

expectativas para su uso y es probable que eviten el desencadenamiento del proceso evolutivo hacia el *delirium*. Hay trabajos que reportan buenos resultados con el empleo de melatonina o agonistas.^{28,36}

La luz inapropiada en intensidad y horarios, el ruido con picos en decibeles mayores que los que se registran en cualquier lugar del hospital, los procedimientos quirúrgicos inevitables, las necesarias extracciones (varias veces al día), los baños de cama, los controles de enfermería constantes, las visitas, las alarmas y sensores, las charlas y conversaciones en los pasos son un grupo de causas perturbadoras del sueño.

Patel y, recientemente, otros autores destacan cambios significativos de reducción de la tasa de *delirium* al aplicar medidas no farmacológicas sobre el empleo excesivo de la luz, la disminución del ruido, el control racional nocturno, el necesario contacto familiar, el evitar cambios continuos en el personal, las guías ambientales, todas medidas tendientes a lograr reducir los niveles de ansiedad.²⁵

Finalmente, para la evaluación del sueño, se utilizan cuestionarios, diarios, actigrafía, y se reconoce que la polisomnografía, pese a las dificultades en su realización e interpretación, sigue siendo el estándar de oro para detectar las alteraciones con mayor precisión y diferenciar el sueño normal del patológico.

En menor medida, eso acontece con el electroencefalograma prolongado. En muchas ocasiones, en los pacientes críticos privados de sueño que atraviesan procesos graves, ventilados o quemados, se registran características bioeléctricas que difieren de aquellas que se observan en el sueño normal. Por ejemplo, se pueden ver, en estado vigil, ritmos lentos de la banda delta de 0,5-3 ciclos por segundo (cps) o theta (4-7 cps), patrimonio del sueño lento, paradójico.³⁷ En la vigilia, el ritmo de base normal es el de la banda alfa, con ritmos de 9 a 12 cps. Estos hallazgos cuestionan su confiabilidad. De todas maneras, siguen siendo recomendados como métodos de evaluación.

Insistir en la observación clínica, así como en la probable utilización de instrumentos (*apps*) de aplicación tecnológica masiva, cuya validación científica no ha sido todavía probada, podrían ser aspectos para discutir y tratar de implementar, en un futuro cercano, en cierto tipo de pacientes.³⁸ El sueño es interrumpido en forma frecuente en los pacientes críticamente enfermos debido a numerosos factores, ambientales, procedimientos

invasivos, cuidados de enfermería, dolor, fármacos, etc. Instalar en todos los miembros del equipo dentro de las paredes del medio hospitalario y, en especial, en la Unidad de Cuidados Intensivos la protección del sueño es una responsabilidad compartida.

*Lo que confirió al Homo sapiens una ventaja sobre los demás animales y nos convirtió en los amos del planeta no fue nuestra racionalidad individual, sino nuestra capacidad sin parangón de pensar de manera conjunta en grupos numerosos.*³⁹

REFERENCIAS

- Dalmasio A. El error de Descartes. Lisboa: Temas de Debate; 1994.
- Drouot X, Quentin S. Sleep neurobiology and critical care illness. *Crit Care Clin.* 2015; 31(3):379-91.
- Owens J. The practice of pediatric sleep medicine: results of a community survey. *Pediatrics.* 2001; 108(3):E51.
- Mindell J, Moline M, Zendell S, Brown LW, et al. Pediatricians and sleep disorders: training and practice. *Pediatrics.* 1994; 94(2 Pt 1):194-200.
- Mindel J, Owens J (eds.). *Clinical guide to pediatric sleep: diagnosis and management of sleep problems.* 3rd ed. Philadelphia: Wolters Kluwer Press; 2015.
- Killgore W. Effects of sleep deprivation on cognition. *Prog Brain Res.* 2010; 185:105-29.
- Hill C, Hogan A, Karmiloff-Smith A. To sleep: perchance to enrich learning? *Arch Dis Child.* 2007; 92(7):637-43.
- Pin Arboledas P, Lluch Rosello A. El sueño en el primer año de vida: ¿cómo lo enfocamos? *Rev Pediatr Aten Primaria.* 2011; 13(Supl 20):101-11.
- Ferber R. Introduction pediatric sleep disorders medicine. In: Ferber R, Kriger M (eds.). *Principles and practice of sleep medicine in the child.* Philadelphia: Saunders; 1995. Págs.1-6.
- Anders T, Avi S, Apparadey V. Normal sleep in neonates and children. In: Ferber R, Kriger M (eds.). *Principles and practice of sleep medicine in the child.* Philadelphia: Saunders; 1995. Págs.7-18.
- Hobson J. Sleep is of the brain, by the brain and for the brain. *Nature.* 2005; 437(7063):1254-6.
- Billings M, Watson N. Circadian dysrhythmias in the Intensive care unit. *Crit Care Clin.* 2015; 31(3):393-402.
- Krause A, Simon E, Mander B, Greer S, et al. The sleep-deprived human brain. *Nature Rev Neurosci.* 2017; 18(7):404-18.
- Dement W. History of sleep physiology and medicine. In: Kriger M, Roth T, Dement W (eds.). *Principles and practice of sleep medicine.* 2nd ed. Philadelphia: Saunders; 1994. Págs.3-16.
- Golombek D. La máquina del tiempo. En: Golombek D. *Cronobiología humana: ritmos y relojes biológicos en la salud y en la enfermedad.* Buenos Aires: Universidad Nacional de Quilmes; 2002. Págs.19-29.
- McKenna H, Van der Horst GTJ, Reiss I, Martin D. Clinical chronobiology: a timely consideration in critical care medicine. *Crit Care.* 2018; 22(1):124.
- Fillary J, Chaplin H, Jones H, Thompson A, et al. Noise at night in hospital general wards: a mapping of the literature. *Br J Nurs.* 2015; 24(10):535-40.
- Tembo A, Parker V. Factors that impact on sleep in intensive care patients. *Intensive Crit Care Nurs.* 2009; 25(6):314-22.
- Darbyshire J, Young J. An investigation of sound levels on intensive care units with reference at WHO guidelines. *Crit Care.* 2013; 17(5):R187.
- Traube C, Silver G, Gerber L, Kaur S, et al. Delirium and Mortality in Critically Ill Children: Epidemiology and Outcomes of Pediatric Delirium. *Crit Care Med.* 2017; 45(5):891-8.
- Engwall M, Fridh I, Johansson L, Bergbom I, et al. Lighting, sleep and circadian rhythm: An intervention study in the intensive care unit. *Intensive Crit Care Nurs.* 2015; 31(6):325-35.
- Hu R, Jiang X, Chen J, Zeng Z, et al. Non-pharmacological intervention for sleep promotion in the intensive care unit. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015; 6(10):CD008808.
- Eckle T. Delirium - A dysfunctional circadian rhythm. *Int J Anesthesiol Res.* 2016; 4(1e):1-3.
- Patel J, Baldwin J, Bunting P, Laha S. The effect of a multicomponent multidisciplinary bundle of interventions on sleep and delirium in medical and surgical intensive care patients. *Anaesthesia.* 2014; 69(6):540-9.
- Van Tuijt S, Van Cauter YJ, Pithard T, Engel M, et al. Management of pediatric delirium illness: a practical update. *Minerva Anesthesiol.* 2015; 81(3):333-41.
- Madden K, Hussain K, Tasker R. Anticholinergic Medication Burden in Pediatric Prolonged Critical Illness: A Potentially Modifiable Risk Factor for Delirium. *Pediatr Crit Care Med.* 2018; 19(10):917-24.
- Kudchadkar S, Aljohani O, Punjabi N. Sleep of critically ill children in the pediatric intensive care: a systematic review. *Sleep Med Rev.* 2014; 18(2):103-10.
- Calandriello A, Tylka J, Patwari PI. Sleep and delirium in pediatric critical illness. What is the relationships? *Med Sci (Basel).* 2018; 6(4):E90.
- Arora R, Cunningham C. Losing over delirium. *Crit Care Med.* 2018; 46(6):1036-8.
- Fitzgerald J, Adamis D, Trzepacz P, O'Reagan N, et al. Delirium: a disturbance of circadian integrity? *Med Hypotheses.* 2013; 81(4):568-76.
- Schenveld J, Strik J. Hypoactive delirium is more appropriately named as Acute apathy syndrome. *Crit Care Med.* 2018; 16(10):1561-2.
- Barnes S, Grados M, Kudchadkar SR. Child psychiatry engagement in the management of delirium in critically ill children. *Crit Care Res Pract.* 2018; 2018:9135618.
- Zaal IJ, Devlin JW, Hazelbag M, Klein Klouwenberg P, et al. Benzodiazepine-associated delirium in critically ill adults. *Intensive Care Med.* 2015; 41(12):2130-7.
- Patel A, Bell M, Traube C. Delirium in Pediatric Critical Care. *Pediatr Clin North Am.* 2017; 64(5):1117-32.
- Azuma K, Takaesu Y, Soeda H, Iguchi A, et al. Ability of suvorexant to prevent delirium in patients in the intensive care unit: a randomized controlled trial. *Acute Med Surg.* 2018; 5(4):362-8.
- Mody K, Kaur S, Mauer E, Gerber L, et al. Benzodiazepines and development of delirium in critically ill children: estimating the causal effect. *Crit Care Med.* 2018; 46(9):1486-91.
- Kudchadkar S, Yaster M, Punjabi A, Quan S, et al. Temporal Characteristics of the sleep EEG power spectrum in critically ill children. *J Clin Sleep Med.* 2015; 11(12):1449-54.
- Khosla S, Deak M, Gault D, Goldstein C, et al. Consumer sleep technology: an American Academy of Sleep Medicine Position Statement. *J Clin Sleep Med.* 2018; 14(5):877-80.
- Harari YN. Ignorancia. En: Harari YN. *21 Lecciones para el siglo XXI.* Buenos Aires: Debate; 2018. Págs.242.

Causes and effects of lack of sleep in hospitalized children

Carlos R. Vecchi, M.D.^a

ABSTRACT

Sleep is a key function that takes up one third of our lives. Sleep deprivation may lead to physical and psychological disorders in the short and long term.

Hospitalization, regardless of its cause, does not favor good enough and restorative sleep. It is affected by both external (light, noise) and internal (procedures, drugs, care) factors.

The intensive care unit is the place where falling asleep and maintaining sleep is more difficult. This is in addition to disease severity and the characteristics of its structure and functioning. A poor sleep quantity or quality may trigger an acute confusional state, which often affects hospitalized children, known as delirium. Promoting a joint effort among all sectors of the hospital setting targeted at protecting sleep as much as possible is the required task.

Key words: circadian rhythms, setting, delirium, sleep.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2020.eng.e143>

To cite: Vecchi CR. Causes and effects of lack of sleep in hospitalized children. *Arch Argent Pediatr* 2020;118(2):e143-e147.

"The morning is just starting and I wake up; I have been unconscious and oblivious to what was going on around me. I was restoring my energy while my brain worked tirelessly processing what I had done during the day and in prior days."

a. Argentine Society of Pediatric Neurology (Sociedad Argentina de Neurología Infantil, SANI).

E-mail address:
Carlos R. Vecchi, M.D.:
carlosvecchi1@gmail.com

Funding:
None.

Conflict of interest:
None.

Received: 1-17-2019
Accepted: 8-25-2019

INTRODUCTION

Disease and its severity, in addition to the external factors intrinsic to the setting, disrupt the day and night balance and alter sleep continuity and structure. Many times, disorders extend over time and result in a lack of sleep. It has been pointed out that, in healthy individuals, sleep deprivation with 4 hours of sleep or less may lead to a reduced cognitive performance.²

It is surprising that teams and institutions that safeguard patients underestimate sleep, even though it is known for its healing power. A survey administered in the United States to 626 pediatricians revealed that a large number of them did not ask about sleep and its deviations. Also, 74 % asked one or no questions about sleep when their patients were adolescents (42 % did so when they were preschoolers and schoolchildren). Training time devoted to sleep in pediatric residency programs amounted to 4.8 hours.^{2,3} Mindel reported that the most commonly used bibliography in pediatrics discussed sleep only in 1.8 % of its content.⁴

Our primary objective was to depict the negative impact of the hospital setting on sleep among hospitalized pediatric patients, describe its causes and effects, and attempt to provide measures aimed at prevention and management. In order to interpret the results of sleep deprivation on physical and mental aspects, it is necessary to consider, first of all, the critical features of sleep by age.^{2,4} Then, the environmental factors that disrupt sleep in hospitalized pediatric patients, especially at the intensive care unit are described.

SLEEP AND CIRCADIAN RHYTHMS

In the first 2 years of life, human beings sleep 10 000 hours and are awake for 7000 hours. At this stage, the brain develops at its fastest rate.^{7,8} For newborn infants, sleep takes up 16-18 hours daily, and there is no difference between day and night sleep. The day/night sleep ratio changes from 0.93 at 1 week old to 0.15-0.20 at 12 months old.^{5,8,9}

In our life, we go through three different stages: wakefulness, non-rapid eye movement (NREM) sleep, and rapid eye movement (REM) sleep. After the first 8 months of life, broadly speaking, sleep goes through the drowsiness, light sleep, and deep sleep stages, known as N1, N2, and N3, respectively. Stage N1 accounts for up to 5 % of all night. This is followed by light sleep (N2), which repeats throughout the night and, during childhood, is close to 50 % of total sleep time. Lastly, stage N3 (deep sleep) is preeminent during childhood (20 %).

Slow, deep sleep is a biological marker of the so-called sleep pressure, because it increases depending on the time spent awake during the day.^{2,5,9,10} Deep sleep or stage N3 is closely related to explicit and declarative memory; and many neuroendocrine functions take place during it, such as growth hormone release.

Between 60 and 90 minutes after sleep initiation, the first REM sleep occurs; it is usually brief and includes rapid eye movements accompanied by total muscle atony (only the eyes and the diaphragm move). Such loss of muscle tone is the responsibility of the brainstem nuclei.^{5,9} Then, REM sleep alternates with NREM sleep and, every 90 minutes, it returns and its percentage increases toward dawn (25 % of total sleep time).

According to Hobson, the different stages of sleep would be a “*physiological psychotic state of mind*. Sleep plays the role of a librarian who, at the end of the day, classifies and puts every book that has been consulted back in order”.¹¹

CIRCADIAN RHYTHM (CIRCA ‘ABOUT’, DIES ‘DAY’)

In the 18th century, Jean-Jacques d’Ortous de Mairan observed the plant *Mimosa pudica*, whose leaves opened when exposed to the sun and closed at dusk. The monk and astronomer placed it in a dark place, away from the light, and once again, its leaves opened during the day and closed during the night. This evidenced that the plant had its own endogenous rhythm.¹⁴

A few years ago, German researchers studied bee colonies that had a memory of time because they looked for food every day, at the same time. The bees were moved to New York by plane, but looked for their food at the same time that they did in Germany.¹⁵

The Earth rotates 360 degrees every 24 hours, with regular periods between light and darkness. For millions of years, live organisms have

experienced their existence in a rhythmic manner, with the help of their biological clock.

Circadian rhythms are those that take place around 24 hours (cortisol, temperature, cardiovascular and pulmonary function, etc.). An *infradian rhythm* is that with a frequency of less than 24 hours (hormone release, REM and NREM periods every 40 minutes in newborn infants and every 90 minutes in adults). An *ultradian rhythm* has longer periods (menstrual cycle, hibernation in certain animals).¹² Every bodily function is a response to a rhythm. The orchestra conductor is the suprachiasmatic nucleus (SCN), located in the hypothalamus and formed by a small group of neurons (20 000-50 000). Its synaptic endings develop during the day and activate during the night.^{12,16}

There is inter-individual variability given that, in some people, the biological clock starts every 24.3 or 24.4 hours. Such delay forces to reset it, and this occurs according to the environmental guidelines provided by the setting. In case of disconnection between the biological clock and external guidelines (light, physical activity, eating), the internal control (SCN) prevails.¹⁶ Light is the main external synchronizer. After impacting the retina, light travels through a retinohypothalamic tract toward its final destination, the SCN. The light/darkness cycle is critical in order to respect the wakefulness and sleep schedule. “Time is born in the eyes, everybody knows that” (Julio Cortázar).¹⁵

Day and night rhythms are different, and the coordination between the SCN and the peripheral clocks working in all cells through countless numbers of genes helps to match the central clock to the peripheral one. Such synchrony is established through humoral and/or neural pathways.

If the wakefulness/sleep cycle is not respected, a misalignment occurs, and peripheral clocks work at different rates, as the instruments of an orchestra that has lost its harmony. Balance restoration is critical.

In such synchronizing and chronobiotic effort, it is worth noting the presence of melatonin, the hormone of *darkness* that is synthesized from tryptophan and secreted by the pineal gland. Melatonin is strongly inhibited by light, and its levels during the day are null. Melatonin secretion starts around 7 p.m. (dim light melatonin onset, DLMO). Together with temperature, it is a marker of circadian phase.^{2,12,15}

Sleep is closely related to temperature. It

is more intense when temperature reaches its lowest levels, between 2 and 3 p.m. (nap time) and between 4 and 5 a.m. Sleep follows body temperature like a shadow follows its physical form.²⁵ It rises in the morning and, between 6 and 9 p.m., wakefulness enhances closely related to the temperature rise.

THE HOSPITAL SETTING

At this point, we can discuss sleep in patients admitted to a hospital's general ward. Certainly, environmental precautions to ensure a normal sleep inside the hospital are far from *friendly*. Alarms, cell-phones, visitors, patient handoffs, gurneys, and medical trolleys, among other things, are real endemic noise factors. They are the most common cause of arousals and, therefore, sleep fragmentation. Their presence is invasive and results in a chain of physiological events that lead to cortical activation, with vasoconstriction, increased blood pressure, mydriasis, and a greater muscle tension, associated with a sympathetic discharge with adrenaline release.¹⁷

In general, noise exceeds the values recommended by the World Health Organization (25-30 decibels), although acoustics levels are unknown because they are not *usually* measured. Friedman did a polysomnography in 22 patients for 24-48 hours and found that 17 % of arousals and microarousals were caused by noise.^{18,19}

Another environmental factor that is closely and negatively related to sleep is excess light. The level of light outdoors is approximately 10 000 lux (lux = one lumen per square meter).^{20,21} On a full moon night, it reaches 0.25 lux and, in a room with a window, the value is 1000 lux. A surgical table has 2000 lux; a waiting room, 200 units; and lux values are even higher in locations where procedures are done.

The presence of 100 lux is enough to inhibit melatonin secretion.²⁰ Excessive light during the night suppresses melatonin secretion, which is in charge of synchronizing central and peripheral rhythms. During the night, if luminance was measured, its intensity would be surprisingly high, because secondary sources from around the patient's bed are usually not assessed.

In the bibliography, the benefits of wearing an eye mask or earplugs as non-pharmacological measures on day or night sleep have been reported. Some reviews have shown that a single measure to reduce the use of light to acceptable levels improves sleep.²² Routine, structured controls conducted mechanically are questionably

beneficial for the patient and a waste of useful time among the nursing staff. Interruptions during patient sleep force to restructure the schedule depending on each clinical situation. In addition, dyssomnia is not an unusual chronic sequela after hospital discharge.

SLEEP AT THE INTENSIVE CARE UNIT

Eckle claims that only a few attempts have been made to minimize chronodisruption in critically-ill patients, as if it was a minor problem.²³ The presence of sleep disturbances is common in pediatric patients admitted to the intensive care unit. Its causes are multifactorial.^{2,20,24} Between 18 % and 65 % of children aged 2-18 years hospitalized in the critical care unit present with a clinical condition of acute confusional state, better known as delirium. In its acute form, and due to multiple factors, including a lack of sleep, this fluctuating process takes place, but it is not clearly understood.^{20,24}

It is a complex process associated with a reduced alertness and impaired attention, accompanied with perceptual and cognitive alterations.¹² The greater risk factors include age younger than 3 years, previous mental retardation, positive family history, emotional problems.²⁵ Triggering factors include noise, lighting restriction during the day, absence of windows, opioids, propofol, steroids, and anticholinergic use.^{21,26} Fragmentation, a reduced total sleep time, the absence of slow, deep sleep and REM sleep, as well as a displacement toward daytime hours, are alterations that may also act as triggers. Their presence worsens patient course, prolongs their stay, and increases the risk for complications and mortality.^{2,27,28}

Sleep alterations are alarms that require a strict monitoring and, although attempted therapies have not been successful, an early diagnosis may shorten the length of delirium.²⁸⁻³⁰ It has been described as hyperactive, with aggression and irritability, or as hypoactive. It is not uncommon for patients to experience an alternating (mixed) form. Hyperactive delirium is clear.³⁰ Hypoactive delirium, also known as acute apathy syndrome, shows negative symptoms (little mobility and lack of attention), and its diagnosis is more intricate. It is more common in children, and prognosis is worse.³¹

Therefore, some authors have recommended the involvement of pediatric psychiatry specialists in diagnosis and the use of structured assessment tools –although those used at present do not

include data on sleep duration and quality.^{31,32} A cautious administration of sedatives for the management of delirium is the core recommendation, and its objective is to minimize their side effects. All sedatives cause untoward changes on sleep architecture because restorative sleep (N3) and REM sleep are reduced.

Anticholinergics, which are commonly used in ventilated patients, and benzodiazepines may facilitate the onset of delirium in adults and children. In critically-ill patients, benzodiazepines are an independent risk factor for delirium.^{26,33}

The temporal relationship suggests causality and somehow supposes a contraindication to its use, although they are most commonly used as first-line drugs.^{20,28,34} In adults, new agents, such as suvorexant (randomized, controlled study), would have a beneficial effect on the prevention of delirium.³⁵

Lastly, melatonin levels are reduced in critically-ill patients, which opens up the expectations for its use, and it may prevent the evolutionary course toward delirium. Some studies have reported adequate results with melatonin or agonists.^{28,36}

Inadequate light intensity and schedules, noise peaks at decibels higher than those recorded in any other part of the hospital, unavoidable surgical procedures, necessary sample collections (several times a day), bed baths, ongoing nurse controls, visitors, alarms and sensors, chatting and conversations during patient handoffs are all causes of sleep disruption.

Patel and, more recently, other authors have pointed out significant reduction changes in the rate of delirium with the implementation of non-pharmacological measures regarding excessive light use, noise reduction, rational night controls, necessary family contact, prevention of continuous staff changes, and environmental guidelines; all these measures tend to reduce anxiety levels.²⁵

Finally, sleep assessment includes questionnaires, diaries, and actigraphy; however, it has been recognized that, in spite of difficulties in the performance and interpretation of polysomnography, it is still the gold standard to detect sleep alterations in a more accurate manner and tell the difference between normal and pathological sleep.

To a lesser extent, this is the case of prolonged electroencephalogram. Many times, sleep-deprived critically-ill patients who undergo severe processes, receive ventilation or have burn

wounds show bioelectric characteristics that are different from those observed in normal sleep. For example, during wakefulness, slow delta band rhythms of 0.5-3 cycles per second (cps) or theta band rhythms of 4-7 cps, which are typical of slow, paradoxical sleep, are observed.³⁷ During wakefulness, the normal base rhythm is that of the alpha band, with rhythms of 9-12 cps. These findings question reliability. Anyhow, these are still recommended as assessment methods.

Insistence about clinical observation and the probable use of mass technology applications, whose scientific validation has yet to be tested, may be aspects to be discussed and probably implemented in the near future and in certain type of patients.³⁸

Sleep in critically-ill patients is frequently interrupted due to several environmental factors, invasive procedures, nurse care, pain, drug administration, etc. Setting up the protection of sleep among all members of the health care team in the hospital setting, especially in the intensive care unit, is a shared responsibility.

*What granted the Homo sapiens an advantage over all other animals and turned them into the masters of the planet was not our individual rationality, but our unparalleled ability to think together in large groups.*³⁹ ■

REFERENCES

- Damasio A. El error de Descartes. Lisboa: Temas de Debate; 1994.
- Drouot X, Quentin S. Sleep neurobiology and critical care illness. *Crit Care Clin.* 2015; 31(3):379-91.
- Owens J. The practice of pediatric sleep medicine: results of a community survey. *Pediatrics.* 2001; 108(3):E51.
- Mindell J, Moline M, Zendell S, Brown LW, et al. Pediatricians and sleep disorders: training and practice. *Pediatrics.* 1994; 94(2 Pt 1):194-200.
- Mindel J, Owens J (eds.). *Clinical guide to pediatric sleep: diagnosis and management of sleep problems.* 3rd ed. Philadelphia: Wolters Kluwer Press; 2015.
- Killgore W. Effects of sleep deprivation on cognition. *Prog Brain Res.* 2010; 185:105-29.
- Hill C, Hogan A, Karmiloff-Smith A. To sleep: perchance to enrich learning? *Arch Dis Child.* 2007; 92(7):637-43.
- Pin Arboledas P, Lluç Rosello A. El sueño en el primer año de vida: ¿cómo lo enfocamos? *Rev Pediatr Aten Primaria.* 2011; 13(Supl 20):101-11.
- Ferber R. Introduction pediatric sleep disorders medicine. In: Ferber R, Kriger M (eds.). *Principles and practice of sleep medicine in the child.* Philadelphia: Saunders; 1995. Págs.1-6.
- Anders T, Avi S, Apparadey V. Normal sleep in neonates and children. In: Ferber R, Kriger M (eds.). *Principles and practice of sleep medicine in the child.* Philadelphia: Saunders; 1995. Págs.7-18.
- Hobson J. Sleep is of the brain, by the brain and for the brain. *Nature.* 2005; 437(7063):1254-6.
- Billings M, Watson N. Circadian dysrhythmias in the Intensive care unit. *Crit Care Clin.* 2015; 31(3):393-402.

13. Krause A, Simon E, Mander B, Greer S, et al. The sleep-deprived human brain. *Nature Rev Neurosci.* 2017; 18(7):404-18.
14. Dement W. History of sleep physiology and medicine. In: Kriger M, Roth T, Dement W (eds.). *Principles and practice of sleep medicine.* 2nd ed. Philadelphia: Saunders; 1994. Pages 3-16.
15. Golombek D. La máquina del tiempo. In: Golombek D. *Cronobiología humana: ritmos y relojes biológicos en la salud y en la enfermedad.* Buenos Aires: Universidad Nacional de Quilmes; 2002. Págs.19-29.
16. McKenna H, Van der Horst GTJ, Reiss I, Martin D. Clinical chronobiology: a timely consideration in critical care medicine. *Crit Care.* 2018; 22(1):124.
17. Fillary J, Chaplin H, Jones H, Thompson A, et al. Noise at night in hospital general wards: a mapping of the literature. *Br J Nurs.* 2015; 24(10):535-40.
18. Tembo A, Parker V. Factors that impact on sleep in intensive care patients. *Intensive Crit Care Nurs.* 2009; 25(6):314-22.
19. Darbyshire J, Young J. An investigation of sound levels on intensive care units with reference at WHO guidelines. *Crit Care.* 2013; 17(5):R187.
20. Traube C, Silver G, Gerber L, Kaur S, et al. Delirium and Mortality in Critically Ill Children: Epidemiology and Outcomes of Pediatric Delirium. *Crit Care Med.* 2017; 45(5):891-8.
21. Engwall M, Fridh I, Johansson L, Bergbom I, et al. Lighting, sleep and circadian rhythm: An intervention study in the intensive care unit. *Intensive Crit Care Nurs.* 2015; 31(6):325-35.
22. Hu R, Jiang X, Chen J, Zeng Z, et al. Non-pharmacological intervention for sleep promotion in the intensive care unit. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015; 6(10):CD008808.
23. Eckle T. Delirium - A dysfunctional circadian rhythm. *Int J Anesthesiol Res.* 2016; 4(1e):1-3.
24. Patel J, Baldwin J, Bunting P, Laha S. The effect of a multicomponent multidisciplinary bundle of interventions on sleep and delirium in medical and surgical intensive care patients. *Anaesthesia.* 2014; 69(6):540-9.
25. Van Tuijt S, Van Cauterrer YJ, Pithard T, Engel M, et al. Management of pediatric delirium illness: a practical update. *Minerva Anesthesiol.* 2015; 81(3):333-41.
26. Madden K, Hussain K, Tasker R. Anticholinergic Medication Burden in Pediatric Prolonged Critical Illness: A Potentially Modifiable Risk Factor for Delirium. *Pediatr Crit Care Med.* 2018; 19(10):917-24.
27. Kudchadkar S, Aljohani O, Punjabi N. Sleep of critically ill children in the pediatric intensive care: a systematic review. *Sleep Med Rev.* 2014; 18(2):103-10.
28. Calandriello A, Tylka J, Patwari PI. Sleep and delirium in pediatric critical illness. What is the relationship? *Med Sci (Basel).* 2018; 6(4):E90.
29. Arora R, Cunningham C. Losing over delirium. *Crit Care Med.* 2018; 46(6):1036-8.
30. Fitzgerald J, Adamis D, Trzepacz P, O'Reagan N, et al. Delirium: a disturbance of circadian integrity? *Med Hypotheses.* 2013; 81(4):568-76.
31. Schenveld J, Strik J. Hypoactive delirium is more appropriately named as Acute apathy syndrome. *Crit Care Med.* 2018; 16(10):1561-2.
32. Barnes S, Grados M, Kudchadkar SR. Child psychiatry engagement in the management of delirium in critically ill children. *Crit Care Res Pract.* 2018; 2018:9135618.
33. Zaal IJ, Devlin JW, Hazelbag M, Klein Klouwenberg P, et al. Benzodiazepine-associated delirium in critically ill adults. *Intensive Care Med.* 2015; 41(12):2130-7.
34. Patel A, Bell M, Traube C. Delirium in Pediatric Critical Care. *Pediatr Clin North Am.* 2017; 64(5):1117-32.
35. Azuma K, Takaesu Y, Soeda H, Iguchi A, et al. Ability of suvorexant to prevent delirium in patients in the intensive care unit: a randomized controlled trial. *Acute Med Surg.* 2018; 5(4):362-8.
36. Mody K, Kaur S, Mauer E, Gerber L, et al. Benzodiazepines and development of delirium in critically ill children: estimating the causal effect. *Crit Care Med.* 2018; 46(9):1486-91.
37. Kudchadkar S, Yaster M, Punjabi A, Quan S, et al. Temporal Characteristics of the sleep EEG power spectrum in critically ill children. *J Clin Sleep Med.* 2015; 11(12):1449-54.
38. Khosla S, Deak M, Gault D, Goldstein C, et al. Consumer sleep technology: an American Academy of Sleep Medicine Position Statement. *J Clin Sleep Med.* 2018; 14(5):877-80.
39. Harari YN. Ignorancia. In: Harari YN. *21 Lecciones para el siglo XXI.* Buenos Aires: Debate; 2018. Page 242.

Salud renal para todos en todos lados - de la prevención a la detección y acceso equitativo a la atención

Kidney health for everyone everywhere - from prevention to detection and equitable access to care

Dr. Philip Kam-Tao Li, Dr. Guillermo Garcia-Garcia, Dr. Siu-Fai Lui, Dra. Sharon Andreoli, Dr. Winston Wing-Shing Fung, Dra. Anne Hradsky, Dr. Latha Kumaraswami, Dr. Vassilios Liakopoulos, Dr. Ziyoda Rakhimova, Dr. Gamal Saadi, Dra. Luisa Strani, Dr. Ifeoma Ulasi y Dr. Kamyar Kalantar-Zadeh en representación del World Kidney Day Steering Committee[‡]

RESUMEN

La enfermedad renal crónica (ERC) será la 5.^{ta} causa más común de años de vida perdidos para 2040. Su comienzo y progresión son, con frecuencia, prevenibles. La campaña del Día Mundial del Riñón 2020 resalta la importancia de las intervenciones preventivas. La prevención primaria debe focalizarse en modificar los riesgos y reducir la exposición a factores ambientales y nefrotoxinas. El control de la tensión arterial y de la glucemia deberían ser una de las principales intervenciones en personas con enfermedad renal pre-existente. El manejo de las comorbilidades (uremia, enfermedad cardiovascular) es altamente recomendado para evitar o postergar el uso de diálisis o trasplante renal. Con frecuencia faltan políticas específicas dirigidas a la educación, la pesquisa, el manejo y el tratamiento de la ERC.

Es urgente aumentar la concientización sobre la importancia de medidas preventivas en la población, los profesionales y los responsables de políticas de salud a nivel mundial.

Palabras clave: enfermedad renal crónica, factores de riesgo, prevención, políticas de salud, concienciación.

En adhesión a este evento internacional, el editorial "World Kidney Day 2020" se publicó en más de 50 revistas de todo el mundo. Archivos Argentinos de Pediatría se suma a esta importante difusión internacional.

Cómo citar: Li PKT, Garcia-Garcia G, Lui SF, Andreoli S, et al. Salud renal para todos en todos lados - de la prevención a la detección y acceso equitativo a la atención. Arch Argent Pediatr 2020;118(2):e148.

Correspondencia:

Dr. Philip Kam-Tao Li:
philipi@cuhk.edu.hk y
Dr. Kamyar Kalantar-Zadeh: kcz@uci.edu

Financiamiento:

Ninguno.

Conflicto de intereses:

Ninguno que declarar.

Recibido: 16-11-2019
Aceptado: 13-12-2019

Texto completo en inglés:
<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2020.eng.e148>

Kidney health for everyone everywhere - from prevention to detection and equitable access to care

- a. Department of Medicine and Therapeutics, Carol & Richard Yu PD Research Centre, Prince of Wales Hospital, Chinese University of Hong Kong, Hong Kong.
- b. Nephrology Service, Hospital Civil de Guadalajara Fray Antonio Alcalde, University of Guadalajara Health Sciences Center, Guadalajara, Jal., Mexico.
- c. Division of Health System, Policy and Management, Jockey Club School of Public Health and Primary Care, The Chinese University of Hong Kong, Hong Kong.
- d. James Whitcomb Riley Hospital for Children, Indiana University School Of Medicine, Indianapolis, USA.
- e. World Kidney Day Office, Avenue des Arts 1-2, 6th floor, B-1210, Brussels, Belgium.
- f. Tanker Foundation, Chennai, India.
- g. Division of Nephrology and Hypertension, 1st Department of Internal Medicine, AHEPA Hospital, Aristotle University of Thessaloniki, Thessaloniki, Greece.
- h. Nephrology Unit, Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Cairo University, Giza, Egypt.
- i. Renal Unit, Department of Medicine, College of Medicine, University of Nigeria, Ituku-Ozalla, Enugu, Nigeria.
- j. Division of Nephrology and Hypertension and Kidney Transplantation, University of California Irvine School of Medicine, Orange, CA, USA.

Philip Kam-Tao Li^a, Guillermo Garcia-Garcia^b, Siu-Fai Lui^c, Sharon Andreoli^d, Winston Wing-Shing Fung^e, Anne Hradsky^f, Latha Kumaraswami^g, Vassilios Liakopoulos^h, Ziyoda Rakhimova^e, Gamal Saadi^h, Luisa Strani^e, Ifeoma Ulasi^h and Kamyar Kalantar-Zadehⁱ, for the World Kidney Day Steering Committee[#]

Members of the World Kidney Day Steering Committee are: *Philip Kam Tao Li, Guillermo Garcia-Garcia, Sharon Andreoli, Kamyar Kalantar-Zadeh, Latha Kumaraswami, Vassilios Liakopoulos, Siu-Fai Lui, Gamal Saadi, Luisa Strani and Ifeoma Ulasi*

ABSTRACT

Chronic kidney disease (CKD) is rapidly becoming the 5th most common cause of years of life lost globally by 2040. Crucially, the onset and progression of CKD is often preventable. The World Kidney Day 2020 campaign highlights the importance of preventive interventions on CKD. Primary prevention should focus on risks modification as well as reduced exposure to environmental risk factors and nephrotoxins. Blood pressure optimization and glycemic control should be one of the main interventions in persons with pre-existing kidney disease. Management of co-morbidities such as uremia and cardiovascular disease is highly recommended to avoid or delay dialysis or kidney transplantation. Globally, specific policies directed toward education and awareness about CKD screening, management and treatment are often lacking. Hence, there is an urgent need to increase the awareness of the importance of preventive measures throughout populations, professionals and policy makers around the world.

Key words: *chronic kidney diseases, risk factors, prevention, health policies, awareness.*

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2020.eng.e148>

To cite: Li PKT, Garcia-Garcia G, Lui SF, Andreoli S, et al. Kidney health for everyone everywhere - from prevention to detection and equitable access to care. *Arch Argent Pediatr* 2020; 118(2):e148.

INTRODUCTION

Around 850 million people currently are affected by different types of kidney disorders.¹ Up to one in ten adults worldwide has chronic kidney disease (CKD), which is invariably irreversible and mostly progressive. The global burden of CKD is increasing, and CKD is projected to become the 5th most common cause of years of life lost globally by 2040.² If CKD remains uncontrolled and if the affected person survives the ravages of cardiovascular and other complications of the disease, CKD progresses to end-stage renal disease (ESRD), where life cannot be sustained without dialysis therapy or kidney transplantation. Hence, CKD is a major cause of catastrophic health expenditure.³ The costs of dialysis and transplantation consume 2–3 % of the annual health-care budget in high-income countries; spent on less than 0.03 % of the total population of these countries.⁴

Importantly, however, kidney disease can be prevented and progression to ESRD can be delayed with appropriate access to basic diagnostics and early treatment including life style modifications and nutritional interventions.^{4–8}

E-mail address:

Philip Kam-Tao Li, M.D.:
philipli@cuhk.edu.hk
Kamyar Kalantar-Zadeh, M.D.:
kkz@uci.edu

Funding:
None.

Conflict of interest:
None.

Received: 11-16-2019
Accepted: 12-13-2019

In adhesion to this international event, the World Kidney Day 2020 editorial was published in more than 50 journals worldwide. *Archivos Argentinos de Pediatría* adheres to this important international diffusion.

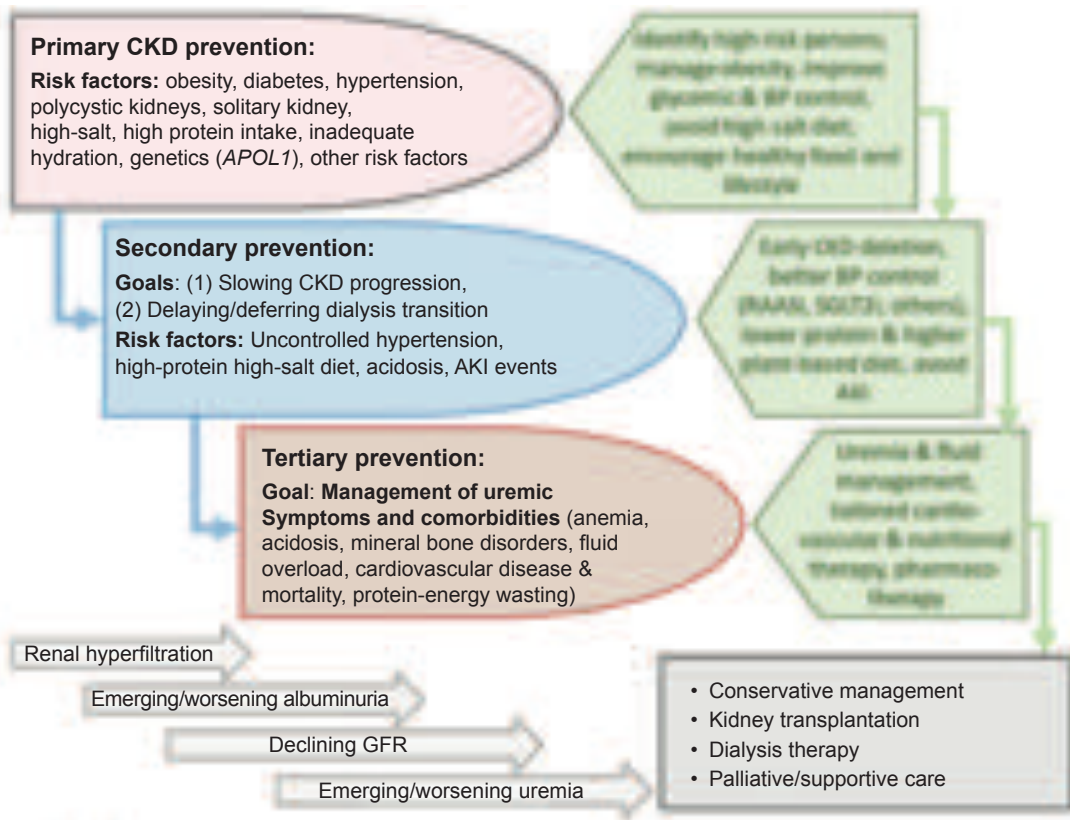
Despite this, access to effective and sustainable kidney care remains highly inequitable across the world, and kidney disease a low health priority in many countries. Kidney disease is crucially missing from the international agenda for global health. Notably absent from the impact indicators for the Sustainable Development Goal (SDG) Goal 3. Target 3.4: By 2030 (By 2030, reduce by one third premature mortality from non-communicable diseases (NCDs) through prevention and treatment and promote mental health and well-being) and the latest iteration of the United Nation (UN) Political Declaration on NCDs. Kidney diseases urgently need to be given political attention, priority and consideration.⁹ CKD is a major risk factor for heart disease and cardiac death, as well as for infections such as tuberculosis, and is a major complication of other preventable and treatable conditions including diabetes, hypertension, HIV and hepatitis.^{4,7} As the Sustainable Development Goals (SDG) and Universal Health Coverage (UHC) agendas progress and provide a platform for raising awareness of NCD health care and

monitoring needs, targeted action on kidney disease prevention should become integral to the global policy response.¹

DEFINITION AND CLASSIFICATION OF CKD PREVENTION

According to the expert definitions including the Center for Disease Control and Prevention,¹⁰ the term “prevention” refers to activities that are typically categorized by the following three definitions: (1) Primary prevention, implies intervening before health effects occur in an effort to prevent the onset of illness or injury before the disease process begins; (2) Secondary prevention suggests preventive measures that lead to early diagnosis and prompt treatment of a disease to prevent more severe problems developing and includes screening to identify diseases in the earliest stages, and (3) Tertiary prevention indicates managing disease after it is well established in order to control disease progression and the emergence of more severe complications, which is often by means of targeted measures such as pharmacotherapy, rehabilitation, and

FIGURE 1. Overview of the preventive measures in chronic kidney disease (CKD) to highlight the similarities and distinctions pertaining to primary, secondary, and tertiary preventive measures and their intended goals



screening for and management of complications. These definitions have important bearing in the prevention and management of the chronic kidney disease (CKD), and accurate identification of risk factors that cause CKD or lead to faster progression to renal failure as shown in *Figure 1* are relevant in health policy decisions and health education and awareness related to CKD.¹¹

Primary prevention of CKD

Measures to achieve effective primary prevention should focus on the two leading risk factors for CKD including diabetes mellitus and hypertension. Other CKD risk factors include polycystic kidneys or other congenital or acquired structural anomalies of the kidney and urinary tracts, primary glomerulonephritis, exposure to nephrotoxic substances or medications (such as nonsteroidal anti-inflammatory drugs), having one single kidney, e.g. solitary kidney after cancer nephrectomy, high dietary salt intake, inadequate hydration with recurrent volume depletion, heat stress, exposure to pesticides and heavy metals (as has been speculated as the main cause of Mesoamerican nephropathy), and possibly high protein intake in those at higher risk of CKD.⁸ Among non-modifiable risk factors are advancing age and genetic factors such as apolipoprotein 1 (*APOL1*) gene that is mostly encountered in those with sub-Saharan African ethnicity, especially among African Americans. *Table 1* shows some of the risk factors of CKD.

Among measures to prevent emergence of de novo CKD are screening efforts to identify and manage persons at high risk of CKD, especially those with diabetes mellitus and hypertension. Hence, targeting primordial risk factors of these two conditions including metabolic syndrome and overnutrition is relevant to primary CKD prevention as is correcting obesity.¹² Promoting healthier lifestyle includes physical activity and healthier diet. The latter should be based on more plant-based foods with less meat, less sodium intake, more complex carbohydrates with higher fiber intake, and less saturated fat. In those with hypertension and diabetes, optimizing blood pressure and glycemic control has shown to be effective in preventing diabetic and hypertensive nephropathies. Persons with solitary kidney should avoid high protein intake above 1 gram per kilogram body weight per day.^{13,14} Obesity should be avoided, and weight reduction strategies should be considered.¹²

Secondary prevention in CKD

Evidence suggests that among those with CKD, the vast majority have early-stage of the disease. i.e., CKD Stages 1 and 2 with microalbuminuria (30 to 300 mg/day) or CKD Stage 3B (eGFR between 45 to 60 ml/min/1.73 m²).¹⁴ For these earlier stages of CKD, the main goal of kidney health education and clinical interventions for “secondary prevention” is how to slow disease progression. Uncontrolled or poorly controlled hypertension is one of the most established risk factors for faster CKD progression.

The cornerstone of the pharmacotherapy in secondary prevention is the renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors (RAASi). Low protein diet appears to have a synergistic effect on RAASi therapy.¹⁵ Recent data suggest that a new class of anti-diabetic medications known as sodium-glucose cotransporter-2 Inhibitors (SGLT2i) can slow CKD progression, but this effect may not be related to glycemic modulation of the medication.¹⁶ Whereas acute kidney injury (AKI) may or may not cause de novo CKD, AKI events that are superimposed on preexisting CKD may accelerate disease progression.¹⁷ A relatively recent case of successful secondary prevention that highlights the significance of implementing preventive strategies in CKD is the use of a vasopressin V(2)-receptor antagonists in adult polycystic kidney disease (ADPKD).¹⁸

Tertiary prevention in CKD

In patients with advanced CKD, management of uremia and related comorbid conditions such as anemia, mineral and bone disorders, and cardiovascular disease is of high priority, so that these patients can continue to achieve highest longevity. Whereas many of these patients will eventually receive renal replacement therapy in form of dialysis therapy or kidney transplantation, a new trend is emerging to maintain them longer without dialysis by implementing conservative management of CKD.

Approaches to identification of chronic kidney diseases

the lack of awareness of CKD around the world is one of the reasons for late presentation of CKD in both developed and developing economies.¹⁹⁻²¹ The overall CKD awareness among general population and even high cardiovascular risk groups across 12 low-income and middle-income countries was less than 10%.²¹

Given its asymptomatic nature, screening of CKD plays an important role in early detection. Consensus and Positional Statements have been published by International Society of Nephrology,²² National Kidney Foundation,²³

Kidney Disease Improving Global Outcomes,²⁴ NICE Guidelines²⁵ and Asian Forum for CKD Initiatives.²⁶ There was lack of trials to evaluate screening and monitoring of CKD.²⁷ Currently most will promote a targeted screening approach

TABLE 1. Risk factors for de novo CKD and pre-existing CKD progression

*Risk factor	Contribution to de novo CKD	Contribution to CKD progression
Diabetes mellitus	~50 % of all CKDs	
Hypertension	~25 % of all CKDs	
Obesity	10-20 %	
Age	Seen with advancing age, especially in the setting of comorbid conditions.	Some suggests that older CKD patients may have slower progression.
Race, genetics and other hereditary factors: <i>APOL1</i> gene Hereditary nephritis (Alport's)	Common among those with African American ancestors.	
Acute glomerulonephritis: • Post-infectious GN • Rapidly progressive GN	<10 %	Recurrent GN or exacerbation of proteinuria.
Polycystic kidney disorders	<10 %, family history of cystic kidney disorders.	
Acute kidney injury (AKI) • Acute tubular necrosis (ATN) • Acute interstitial nephritis (AIN)	Repeated AKI bouts can cause CKD.	Repeated AKI bouts can accelerate CKD progression.
Autoimmune disorders • Lupus erythematosus • Other connective tissue disorders		
Pharmacologic: • Medications causing interstitial nephritides (NSAIDs, CNI, chemotherapy, PPI, etc.) or ATN (aminoglycosides) • Herbs and herbal medication	Variable, e.g. in Taiwan, Chinese herb nephropathy may be an important contributor.	
Environmental: • Heavy metal exposure	Rare.	
Acquired or congenital solitary kidney • Cancer, donor or traumatic nephrectomy • Congenital solitary kidney, unilateral atrophic kidney		
Acquired urinary tract disorders & obstructive nephropathy	BPH in men. Gynecological cancers in women.	
Congenital anomalies of the kidney and urinary tract	Mostly in children and young adults.	
Inadequate fluid intake • Mesoamerican nephropathy • Others	Unknown risk, but high prevalence is suspected in Central America.	Whereas in earlier CKD stages adequate hydration is important to avoid pre-renal AKI bouts, higher fluid intake in more advanced CKD may increase the risk of hyponatremia.
High protein intake	Unknown risk, recent data suggest higher CKD risk or faster CKD progression with high protein diet, in particular from animal sources.	Higher protein intake can accelerate the rate of CKD progression.
Cardiovascular diseases (cardiorenal)	Ischemic nephropathy.	
Liver disease (hepatorenal)	NASH cirrhosis, viral hepatitis.	

* Many of these risk factors contribute to both de novo CKD and its faster progression and hence are relevant to both primary and secondary prevention.

to early detection of CKD. Some of the major groups at risk for targeted screening includes: Patients with diabetes, hypertension, those with family history of chronic kidney disease (CKD), individuals receiving potentially nephrotoxic drugs, herbs or substances or taking indigenous medicine, patients with past history of acute kidney injury and individuals older than 65 years.^{26,28} CKD can be detected with 2 simple tests: a urine test for the detection of proteinuria and a blood test to estimate the glomerular filtration rate (GFR).^{23,26}

Given that currently a population screening for CKD is not recommended and it was claimed that it might add unintended harm to the general population being screened,²⁷ there is no specialty society or preventive services group which recommends general screening.²⁹ Low-income to middle-income countries are ill-equipped to deal with the devastating consequences of CKD, particularly the late stages of the disease. There are suggestions that screening should primarily include high-risk individuals, but also extend to those with suboptimal levels of risk, e.g., prediabetes and prehypertension.³⁰

Cost-effectiveness of early detection programs

Universal screening of the general population would be time-consuming, expensive and has been shown to be not cost-effective. Unless selectively directed towards high-risk groups, such as the case of CKD in disadvantaged populations.³¹ According to a cost-effectiveness analysis using a Markov decision analytic model, population-based dipstick screening for proteinuria has an unfavorable cost effectiveness ratio.³² From an economic perspective, screening CKD by detection of proteinuria was shown to be cost-effective in patients with hypertension or diabetes in a systematic review.³³ CKD screening may be more cost-effective in populations with higher incidences of CKD, rapid rates of progression, and more effective drug therapy.

A rational approach to CKD early detection

The approach towards CKD early detection will include the decision for frequency of screening, who should perform the screening and intervention after screening.²² Screening frequency for targeted individuals should be yearly if no abnormality is detected on initial evaluation. This is in line with the Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO)

resolution that the frequency of testing should be according to the target group to be tested and generally needs not be more frequent than once per year.²⁴ Who should perform the screening is always a question especially when the healthcare professional availability is a challenge in lower income economies. Physicians, nurses, paramedical staff and other trained healthcare professionals are eligible to do the screening tests. Intervention after screening is also important and patients detected to have CKD should be referred to primary care and general physicians with experience in management of kidney disease for follow up. A management protocol including referral to nephrologists should be provided to the primary care and general physicians.^{21,24,26}

Integration of CKD prevention into national NCD programs

Given the close links between CKD and other NCDs, it is critical that CKD advocacy efforts be aligned with existing initiatives concerning diabetes, hypertension, and cardiovascular disease, particularly in LMIC. Some countries and regions have successfully introduced CKD prevention strategies as part of their NCD programs. As an example, in 2003, a kidney health promotion program was introduced in Taiwan, with its key components including a ban on herbs containing aristolochic acid, public-awareness campaigns, patient education, funding for CKD research, and the setting up of teams to provide integrated care.³⁴ In Cuba, the Ministry of Public Health has implemented a national program for the prevention of CKD. The integration of CKD prevention into NCDs program, has resulted in the reduction of renal and cardiovascular risks in the general population. There has been an increased rate of the diagnosis of diabetes and of glycemic control, as well as an increased diagnosis of patients with hypertension, higher prescription use of renoprotective treatment with ACEI and higher rates of blood pressure control.^{35,36} Recently, the US Department of Health and Human Services has introduced an ambitious program to reduce the number of Americans developing end-stage renal disease by 25 percent by 2030. The program, known as the Advancing American Kidney Health Initiative, has set goals with metrics to measure its success; among them is to put more efforts to prevent, detect, and slow the progression of kidney disease, in part by addressing traditional risk factors like diabetes and hypertension.³⁷ Ongoing

programs, like the Special Diabetes Program for Indians (SDPI) represents an important part of this approach by providing team-based care and care management. Since its implementation, the incidence of diabetes-related kidney failure among American Native populations decreased by over 40 percent between 2000 and 2015.³⁸

The interdisciplinary prevention approach

Since 1994, a National Institute of Health consensus advocated for early medical intervention in predialysis patients. Owing to the complexity of care of CKD, it was recommended that patients should be referred to a multidisciplinary team consisting of nephrologist, dietitian, nurse, social worker, and health psychologist, with the aim to reduce predialysis and dialysis morbidity and mortality.³⁹ In Mexico, a nurse-led, protocol driven, multidisciplinary program reported better preservation in eGFR and a trend in the improvement of quality of care of CKD patients similar to those reported by other Multidisciplinary Clinic (MDC) programs in the developed world.⁴⁰ Future models should address region-specific causes of CKD, increase the quality of diagnostic capabilities, establish referral pathways, and provide better assessments of clinical effectiveness and cost-effectiveness.⁴¹

Online educational programs for CKD prevention and treatment

The e-Learning has also become an increasingly popular approach to medical education. Online learning programs for NCD prevention and treatment, including CKD, have been successfully implemented in Mexico. By 2015, over 5000 health professionals (including non-nephrologists) had been trained using an electronic health education platform.⁴² It is equally important to promote "Prevention" with education programs for those at risk of kidney disease and with the general population at large. Education is key to engaging patients with kidney disease. It is the path to self-management and patient-centered care. Narva found patient education is associated with better patient outcomes.⁴³ Obstacles include the complex nature of kidney disease information, low baseline awareness, limited health literacy, limited availability of CKD information, and lack of readiness to learn. Schatell found Web-based kidney education is helpful in supporting patient self-management.⁴⁴ Reputable healthcare organizations should facilitate users to have easier

access to health information on their websites (*Appendix 1*). Engagements of professional society, patient groups, charitable and philanthropic organizations promote community partnership and patient empowerment on prevention.

RENEWED FOCUS ON PREVENTION AND AWARENESS RAISING AND EDUCATION

Given the pressing urgency pertaining to the need for increasing education and awareness on the importance of the preventive measures, we suggest the following goals to redirect the focus on plans and actions:

1. Empowerment through health literacy in order to develop and support national campaigns that bring public awareness to prevention of kidney disease.
2. Population-based approaches to manage key known risks for kidney disease, such as blood pressure control and effective management of obesity and diabetes.
3. Implementation of the World Health Organization (WHO) 'Best Buys' approach including screening of at-risk populations for CKD, universal access to essential diagnostics of early CKD, availability of affordable basic technologies and essential medicines and task shifting from doctors to front-line healthcare workers to more effectively target progression of CKD and other secondary preventative approaches.

"Kidney Health for Everyone, Everywhere" should be a policy imperative which can be successfully achieved if policy makers, nephrologists, healthcare professionals and the general public place prevention and primary care for kidney disease within the context of their Universal Health Coverage programs.

ABBREVIATION LIST

ACEI: Angiotensin converting enzyme inhibitor.
ADPKD: Autosomal dominant polycystic kidney disease.
AIN: Acute interstitial nephritis.
AKI: Acute kidney injury.
APOL1: Apolipoprotein 1.
ATN: Acute tubular necrosis.
BPH : Benign prostate hypertrophy.
CKD: Chronic kidney disease.
CKDu: Chronic kidney disease of unknown cause.
CNI: Calcineurin inhibitor.
CVD: Cardiovascular disease.
ESRD: End-stage renal disease.

GFR: Glomerular filtration rate.
 GN: Glomerulonephritis.
 ISN: International Society of Nephrology.
 KDIGO: Kidney Disease Improving Global Outcomes.
 LMIC: Low middle income countries.
 MDC : Multidisciplinary Clinic.
 NASH: Non-alcoholic steatohepatitis.
 NCD: Non-communicable disease.
 NHSP: National Health Screening Program.
 NICE: National Institute of Clinical Excellence.
 NSAID: Non-steroidal anti-inflammatory drugs.
 PEW: Protein energy wasting.
 PPI: Proton pump inhibitor.
 RAASi: Renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors.
 SDG: Sustainable Development Goal.
 SDPI: Special Diabetes Program for Indians.
 SGLT2i: Sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors.
 UHC: Universal Health Coverage.
 UN: United Nation.
 WHO: World Health Organization.

REFERENCES:

- International Society of Nephrology. 2019 United Nations High Level Meeting on UHC: Moving Together to Build Kidney Health worldwide.[Accessed on: July 20, 2019]. Available at: https://www.theisn.org/images/Advocacy_4_pager_2019_Final_WEB_pagebypage.pdf
- Foreman KJ, Marquez N, Dolgert A, Fukutaki K, et al. Forecasting life expectancy, years of life lost, and all-cause and cause-specific mortality for 250 causes of death: reference and alternative scenarios for 2016-40 for 195 countries and territories. *Lancet*. 2018;392(10159):2052-90.
- Essue BM, Laba TL, Knaul F, Chu A, et al. Economic burden of chronic ill health and injuries for households in low- and middle-income countries. In Jamison DT, Gelband H, Horton S, Jha P, et al (eds). *Disease Control Priorities Improving Health and Reducing Poverty*. 3rd ed. Washington, DC: World Bank; 2017:121-43.
- Vanholder R, Annemans L, Brown E, Gansevoort R, et al. Reducing the costs of chronic kidney disease while delivering quality health care: a call to action. *Nat Rev Nephrol*. 2017;13(7):393-409.
- Luyckx VA, Tuttle KR, Garcia-Garcia G, Gharbi G, et al. Reducing major risk factors for chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl* (2011). 2017;7(2):71-87.
- Luyckx VA, Tonelli M, Stanifer JW. The global burden of kidney disease and the sustainable development goals. *Bull World Health Organ*. 2018;96(6):414-22D.
- Tonelli M, Muntner P, Lloyd A, Manns BJ, et al. Risk of coronary events in people with chronic kidney disease compared with those with diabetes: a population-level cohort study. *Lancet*. 2012;380(9844):807-14.
- Kalantar-Zadeh K, Fouque D. Nutritional Management of Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med*. 2017;377(18):1765-76.
- United Nations General Assembly. Political declaration of the third high-level meeting of the General Assembly on the prevention and control of non-communicable diseases. 2018.[Accessed on: Sept 26, 2019]. Available at: https://www.un.org/ga/search/view_doc.asp?symbol=A/73/L.2&Lang=E
- Center for Disease Control and Prevention. Picture of America Executive Summary. 2017.[Accessed on: Sept 26, 2019]. Available at: https://www.cdc.gov/pictureofamerica/executive_summary.html
- Levey AS, Schoolwerth AC, Burrows NR, Williams DE, et al. Comprehensive public health strategies for preventing the development, progression, and complications of CKD: report of an expert panel convened by the Centers for Disease Control and Prevention. *Am J Kidney Dis*. 2009;53(3):522-35.
- Kovesdy CP, Furth SL, Zoccali C, World Kidney Day Steering Committee. Obesity and Kidney Disease: Hidden Consequences of the Epidemic. *J Ren Nutr*. 2017;27(2):75-7.
- Tantisattamo E, Dafoe DC, Reddy UG, Ichii H, et al. Current Management of Acquired Solitary Kidney. *Kidney Int Rep*. 2019;4(9):1205-18.
- Webster AC, Nagler EV, Morton RL, Masson P. Chronic Kidney Disease. *Lancet*. 2017;389(10075):1238-52.
- Koppe L, Fouque D. The Role for Protein Restriction in Addition to Renin-Angiotensin-Aldosterone System Inhibitors in the Management of CKD. *Am J Kidney Dis*. 2019;73(2):248-57.
- Mayer GJ, Wanner C, Weir MR, Inzucchi SE, et al. Analysis from the EMPA-REG OUTCOME® trial indicates empagliflozin may assist in preventing the progression of chronic kidney disease in patients with type 2 diabetes irrespective of medications that alter intrarenal hemodynamics. *Kidney Int*. 2019;96(2):489-504.
- Rifkin DE, Coca SG, Kalantar-Zadeh K. Does AKI truly lead to CKD? *J Am Soc Nephrol*. 2012;23(6):979-84.
- Torres VE, Chapman AB, Devuyst O, Gansevoort RT, et al. Tolvaptan in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *N Engl J Med*. 2012;367(25):2407-18.
- Verhave JC, Troyanov S, Mongeau F, Fradette L, et al. Prevalence, awareness, and management of CKD and cardiovascular risk factors in publicly funded health care. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2014;9(4):713-9.
- Chow KM, Szeto CC, Kwan B, Leung CB, Li PK. Public lacks knowledge on chronic kidney disease: telephone survey. *Hong Kong Med J*. 2014;20(2):139-44.
- Ene-Iordache B, Perico N, Bikbov B, Carminati S, et al. Chronic kidney disease and cardiovascular risk in six regions of the world (ISN-KDDC): a cross-sectional study. *Lancet Glob Health*. 2016;4(5):e307-19.
- Li PKT, Weening JJ, Dirks J, Lui SL, et al. A report with consensus statements of the International Society of Nephrology 2004 Consensus Workshop on Prevention of Progression of Renal Disease, Hong Kong, June 29, 2004. *Kidney Int Suppl*. 2005;(94):s2-7.
- Vassalotti JA, Stevens LA, Levey AS. Testing for chronic kidney disease: A position statement from the National Kidney Foundation. *Am J Kidney Dis*. 2007;50(2):169-80.
- Levey AS, Atkins R, Coresh J, Cohen EP, et al. Chronic kidney disease as a global public health problem: approaches and initiatives – a position statement from Kidney Disease Improving Global Outcomes. *Kidney Int*. 2007;72(3):247-59.
- Crowe E, Halpin D, Stevens P; Guideline Development Group. Early identification and management of chronic kidney disease: summary of NICE guidance. *BMJ*. 2008;337:a1530.
- Li PKT, Chow KM, Matsuo S, Yang CW, et al. Asian chronic kidney disease best practice recommendations: positional statements for early detection of chronic kidney disease from Asian Forum for Chronic Kidney Disease Initiatives (AFCKDI). *Nephrology (Carlton)*. 2011;16(7):633-41.

27. Fink HA, Ishani A, Taylor BC, Greer NL, et al. Screening for, monitoring, and treatment of chronic kidney disease stages 1 to 3: A systematic review for the U.S. Preventive Services Task Force and for an American College of Physicians Clinical Practice Guideline. *Ann Intern Med.* 2012;156(8):570-81.
28. Li PKT, Ng JK, Cheng YL, Kwan TH, et al. Relatives In Silent Kidney disease Screening study (RISKS): a Chinese cohort study. *Nephrology (Carlton).* 2017;22 Suppl 4:35-42.
29. Samal L, Linder JA. The primary care perspective on routine urine dipstick screening to identify patients with albuminuria. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2013;8(1):131-5.
30. George C, Mogueo A, Okpechi I, Echouffo-Tcheugui JB, Kengne AP. Chronic kidney disease in low-income to middle-income countries: the case for increased screening. *BMJ Glob Health.* 2017;2(2):e000256.
31. González-Quiróz M, Nitsch D, Hamilton S, O'Callaghan Gordo C, et al. Rationale and population-based prospective cohort protocol for the disadvantaged populations at risk of decline in eGFR (CO-DEGREE). *BMJ Open.* 2019;9(9):e031169.
32. Boulware LE, Jaar BG, Tarver-Carr ME, Brancati FL, Powe NR. Screening for proteinuria in US adults: A cost-effectiveness analysis. *JAMA.* 2003;290(23):3101-14.
33. Komenda P, Ferguson TW, Macdonald K, Rigatto C, et al. Cost-effectiveness of primary screening for CKD: A systematic review. *Am J Kidney Dis.* 2014;63(5):789-97.
34. Hwang SJ, Tsai JC, Chen HC. Epidemiology, impact and preventive care of chronic kidney disease in Taiwan. *Nephrology (Carlton).* 2010;15 Suppl 2:3-9.
35. Almaguer M, Herrera R, Alfonso J, Magrans C, et al. Primary health care strategies for the prevention of end-stage renal disease in Cuba. *Kidney Int Suppl.* 2005;(97):S4-10.
36. Almaguer-López M, Herrera-Valdez R, Díaz J, Rodríguez O. Integration of chronic kidney disease prevention into noncommunicable disease programs in Cuba. In García-García G, Agodoa LY, Norris KC (eds). *Chronic Kidney Disease in Disadvantaged Populations.* London: Elsevier; 2017:357-65.
37. U.S. Department of Health and Human Services. *Advancing American Kidney Health.* 2019. [Accessed on: Sept 26, 2019]. Available at: <https://aspe.hhs.gov/advancing-american-kidney-health>
38. U.S. Department of Health and Human Services. *The Special Diabetes Program for Indians. Estimates of Medicare savings.* 2019. [Accessed on: Sept 26, 2019]. Available at: <https://aspe.hhs.gov/pdf-report/special-diabetes-program-indians-estimates-medicare-savings>
39. Morbidity and mortality of renal dialysis: an NIH consensus conference statement. Consensus Development Conference Panel. *Ann Intern Med.* 1994;121(1):62-70.
40. García-García G, Martínez-Castellanos Y, Renoirte-López K, Barajas-Murguía A, et al. Multidisciplinary care for poor patients with chronic kidney disease in México. *Kidney Int Suppl (2011).* 2013;3(2):178-83.
41. Stanifer JW, Von Isenburg M, Chertow GM, Anand S. Chronic kidney disease care models in low- and middle-income countries: a systematic review. *BMJ Glob Health.* 2018;3(2):e000728.
42. Tapia-Conyer R, Gallardo-Rincón H, Betancourt-Cravioto M. Chronic kidney disease in disadvantaged populations: Online educational programs for NCD prevention and treatment. In García-García G, Agodoa LY, Norris KC (eds). *Chronic Kidney Disease in Disadvantaged Populations.* London: Elsevier; 2017:337-45.
43. Narva AS, Norton JM, Boulware LE. Educating Patients about CKD: The Path to Self-Management and Patient-Centered Care. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2016;11(4):694-703.
44. Schatell D. Web-based kidney education: supporting patient self-management. *Semin Dial.* 2013;26(2):154-8.

**APPENDIX 1 :
Selected websites with information on CKD patient education**

World Kidney Day

International Federation of Kidney Foundations

International Society of Nephrology

USA:	American Nephrology Nurse Association American Association of Kidney Patients America Renal Associates (Kidneyman: Patient Education Videos) Kidney School by Medical Education Institute, INC. National Kidney Disease Education Program National Kidney Disease Education Program of National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases The National Kidney Disease Education Program National Kidney Foundation
Canada:	The Kidney Foundation of Canada
United Kingdom:	Kidney care UK National Kidney Foundation NHS England
Australia:	Kidney Health Australia The Australian Kidney Foundation
Others	National Kidney Foundation India National Kidney Foundation Malaysia National Kidney Foundation Singapore New Mexico Kidney Foundation

Cardiopatías congénitas, diagnóstico y manejo prenatal

Congenital heart disease, prenatal diagnosis and management

Dr. César H. Meller^a, Dra. Sofía Grinenco^b, Dr. Horacio Aiello^a, Dra. Antonela Córdoba^b, Dra. María M. Sáenz-Tejera^b, Dr. Pablo Marantz^b y Dr. Lucas Otaño^a

RESUMEN

Dentro de las malformaciones congénitas, las cardiopatías son las anomalías más frecuentes y se asocian a una elevada morbimortalidad perinatal y a largo plazo. El objetivo de esta actualización es revisar la tasa de detección prenatal, las características del tamizaje a lo largo del embarazo, tanto en el primero como en el segundo trimestre, las indicaciones de ecocardiografía avanzada, y establecer un algoritmo de manejo ante el diagnóstico prenatal de una cardiopatía congénita. Se discutirán los estudios invasivos y no invasivos que pueden realizarse y el seguimiento obstétrico. Finalmente, se revisarán las características principales de la terapia fetal en anomalías cardíacas, tanto intervencionismo cardíaco como el tratamiento intrauterino de las arritmias.

Palabras clave: cardiopatía congénita, diagnóstico prenatal, terapia fetal, tamizaje.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2020.e149>

Texto completo en inglés:

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2020.eng.e149>

Cómo citar: Meller CH, Grinenco S, Aiello H, Córdoba A, et al. Cardiopatías congénitas, diagnóstico y manejo prenatal. *Arch Argent Pediatr* 2020;118(2):e149-e161.

INTRODUCCIÓN

Las cardiopatías, las malformaciones congénitas más frecuentes, se presentan en el 1% de los recién nacidos y se asocian a una elevada morbimortalidad perinatal.¹ El diagnóstico prenatal permite realizar el asesoramiento a la familia en función del pronóstico, planificar un seguimiento obstétrico adecuado, ofrecer tratamiento intrauterino en casos infrecuentes y muy seleccionados, y, en presencia de una cardiopatía congénita (CC) compleja, la derivación prenatal a un centro de mayor complejidad con capacidad de diagnóstico y tratamiento neonatal

(mediante el cateterismo terapéutico y/o la cirugía cardiovascular), lo cual ha demostrado disminuir la morbimortalidad perinatal asociada.¹⁻³

Tasa de detección prenatal

La tasa de detección de CC, aún en los países del primer mundo, oscila entre el 30 % y el 60 %.^{2,4-5} Un análisis de los datos que Bélgica aportó al *European Registration of Congenital Anomalies and Twins* (EUROCAT), registro europeo de anomalías congénitas, reportó una detección prenatal en el período 1997-2012 del 29,3 % para todas las CC en general y del 40,2 % para las CC graves.⁴ En Holanda, donde existe un programa nacional de control de calidad, la tasa de detección prenatal de todas las CC fue del 59,7 %.² Además, una revisión sistemática reciente,⁵ que incluyó 7 estudios y 4992 pacientes, reportó una tasa de detección prenatal de CC del 45,1 % (intervalo de confianza -IC- del 95 %: 33,5-57,0).

Además de la baja tasa de diagnóstico prenatal de CC, otro aspecto importante es su detección tardía. En Bélgica, solo el 14,1 % de las CC en general y el 20,5 % de las CC graves fueron diagnosticadas antes de las 25 semanas.⁴ En la Argentina, nuestro grupo reportó una serie de 303 fetos con diagnóstico prenatal, en su mayoría, derivados desde otros centros, en donde la edad gestacional media de diagnóstico fue 29,9 ± 5 semanas.⁶

La detección intraútero depende de numerosos factores, por lo que es fundamental la facilidad de acceso de las pacientes al sistema de salud. Si bien, en nuestro país y en toda

- a. Servicio de Obstetricia.
b. Servicio de Cardiología Infantil.
Hospital Italiano de Buenos Aires.

Correspondencia:
Dr. César H. Meller:
cesar.meller@hospitalitaliano.org.ar

Financiamiento:
Ninguno.

Conflicto de intereses:
Ninguno que declarar.

Recibido: 5-2-2019
Aceptado: 29-7-2019

América Latina, esto cobra gran relevancia, no es el único aspecto, ya que, como se detalló anteriormente, aún en los países con amplia cobertura sanitaria, la detección global de CC no supera el 50-60 %.

Un segundo factor es el entrenamiento de los ecografistas en la evaluación del corazón fetal. Una proporción importante de las CC sin diagnóstico prenatal ocurren en pacientes con numerosas ecografías en las que únicamente se informa la frecuencia cardíaca sin evaluar la anatomía del corazón fetal. Por ello, resulta fundamental el desarrollo de programas de entrenamiento sistemáticos y de auditoría continuos,^{2,5} ausentes en nuestro medio.

En tercer lugar, aún con operadores entrenados, el estudio puede ser dificultoso en los pacientes con determinadas características, como obesidad materna o embarazos con polihidramnios (exceso de líquido amniótico) marcado.¹

Por último, existen ciertas patologías que son diagnosticables con facilidad y otras que raramente lo son (Tabla 1). Así, las tasas de detección prenatal del corazón izquierdo

hipoplásico son elevadas y pueden alcanzar cifras alrededor del 90 %, ²⁻⁵ mientras que otras, como el retorno venoso anómalo, son detectadas en la etapa prenatal con escasa frecuencia.^{1,2}

Cuándo y cómo evaluar el corazón fetal

La evaluación del corazón fetal se realiza dentro de la ecografía fetal detallada de rutina, alrededor de la semana 20-24. Actualmente, esta evaluación ha sido estandarizada por la Sociedad Internacional de Ultrasonografía en Obstetricia y Ginecología (*International Society of Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*, ISUOG) y consiste en un *screening* que incluye el corte de 4 cámaras cardíacas (Figura 1), los tractos de salida de los ventrículos (Figura 2) y el corte de 3 vasos y 3 vasos-tráquea (Figura 3).⁷

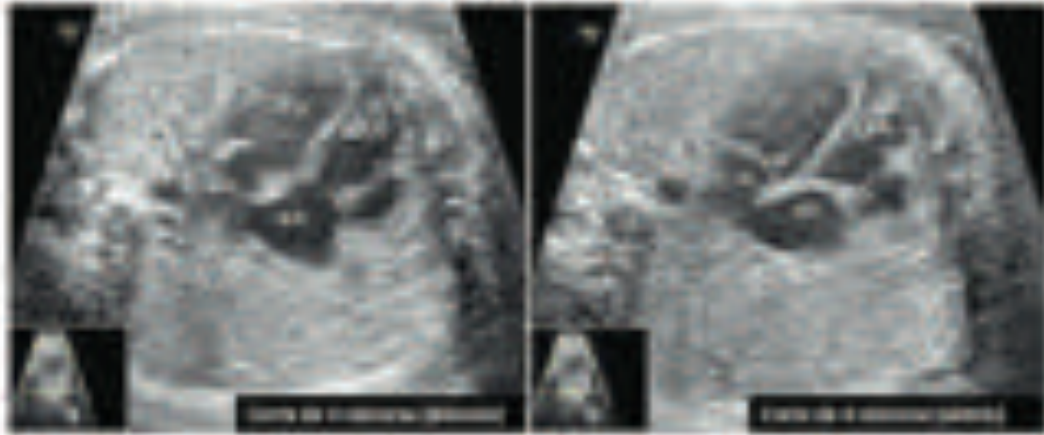
Además, en los pacientes que presentan un riesgo incrementado de CC en relación con la población general, está indicada la realización de un ecocardiograma fetal (Tabla 2). Entre las indicaciones maternas, una de las patologías más prevalentes es la diabetes *mellitus*, que presenta un riesgo de 2 a 3 veces más elevado de malformaciones que la población general. El

TABLA 1. Tasas de detección según el tipo de cardiopatía congénita y si es aislada o asociada a otro defecto (no aislada)

Tipo de cardiopatía	Tasa de detección prenatal % (IC 95 %)
Corazón univentricular (aislado)	≈ 60-95
Hipoplasia de ventrículo izquierdo	90,7 (82,1-96,9)
Hipoplasia de ventrículo derecho	63,7 (45,1-80,1)
Anomalía de Ebstein (aislado y no aislado)	80,1 (45,6-99,9)
Tronco arterioso (aislado y no aislado)	69,1 (43,1-90,6)
Canal AV (aislado y no aislado)	60,4 (47,0-73,0)
Tetralogía de Fallot	
Aislado	49,2 (37,1-61,3)
Aislado y no aislado	42,0 (30,9-53,6)
Transposición de grandes vasos	
Aislado	48,5 (24,2-73,1)
Aislado y no aislado	36,4 (21,0-53,3)
Atresia pulmonar con CIV	
Aislado	37,8 (27,2-49,1)
Aislado y no aislado	59,8 (45,6-73,2)
Atresia pulmonar con septum intacto	
Aislado y no aislado	41,3 (25,5-57,9)
Coartación de aorta	
Aislado	30,6 (19,1-43,5)
Aislado y no aislado	22,3 (18,0-27,0)
Anomalía del retorno venoso	≈ 10
Heterotaxia compleja	≈ 80-90

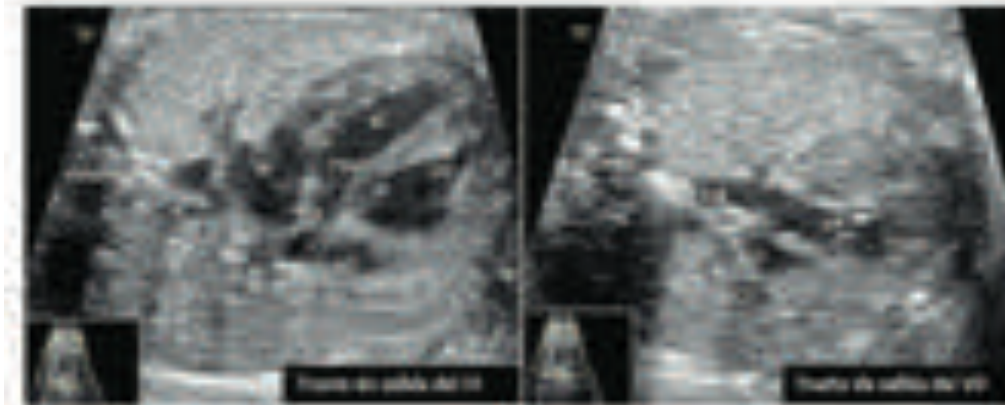
IC: intervalo de confianza; CIV: comunicación interventricular; canal AV: canal auriculoventricular (adaptado de Van Velzen et al.)⁵.

FIGURA 1. Corte de 4 cámaras, en diástole (válvulas atrioventriculares abiertas) y en sístole (válvulas atrioventriculares cerradas)



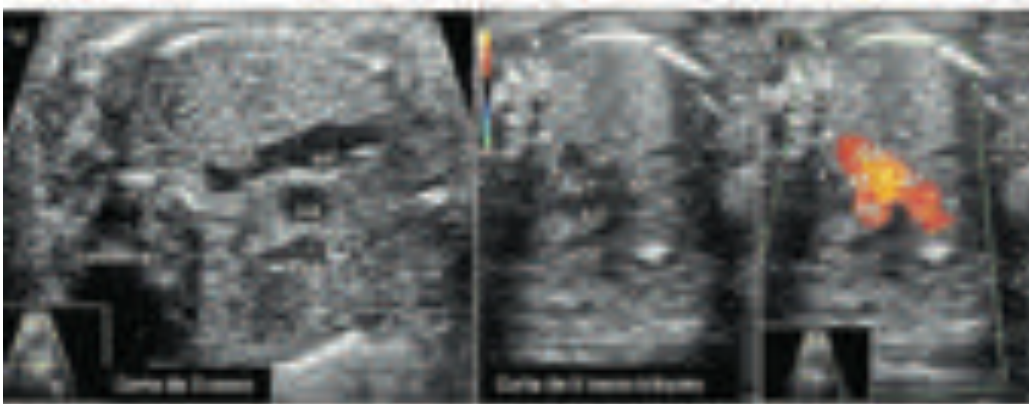
VI: ventrículo izquierdo, VD: ventrículo derecho, VM: válvula mitral, VT: válvula tricúspide, AI: aurícula izquierda, AD: aurícula derecha, AO: aorta descendente.

FIGURA 2. Corte de tracto de salida del ventrículo izquierdo y corte del tracto de salida del ventrículo derecho



TSVI: tracto de salida del ventrículo izquierdo; VI: ventrículo izquierdo; TSVD: tracto de salida del ventrículo derecho; VD: ventrículo derecho, VM: válvula mitral; VA: válvula aórtica; AI: aurícula izquierda; AD: aurícula derecha; AO: arteria aorta; VCS: vena cava superior; RPD: rama pulmonar derecha; RPI: rama pulmonar izquierda; DA: *ductus* arterioso.

FIGURA 3. Corte de 3 vasos y corte de 3 vasos-tráquea



AA: aorta ascendente; AP: arteria pulmonar; AO: arteria aorta; VCS: vena cava superior; DA: *ductus* arterioso; AT: arco transverso; *: tráquea.

incremento de riesgo está relacionado con los valores de hemoglobina glicosilada: a mayor nivel de hemoglobina glicosilada, mayor riesgo de defectos congénitos. En relación con las CC, existe mayor riesgo de malformaciones estructurales por la alteración de la embriogénesis, potencialmente evidenciables en estudios tempranos,⁸ y de hipertrofia septal y miocardiopatía hipertrófica por hiperinsulinismo, evidenciables en el tercer trimestre.⁹

Entre otras afecciones maternas que incrementan el riesgo de cardiopatías, se encuentran las enfermedades autoinmunes con anticuerpos anti-Ro y anti-La positivos, como el síndrome de Sjögren y el lupus eritematoso sistémico. El riesgo de bloqueo auriculoventricular completo es del 1-2 % y, si existe un hijo previo afectado, se eleva al 15-20 %.¹⁰

Dentro de las infecciones, la varicela¹¹ y la rubeola¹² pueden generar defectos estructurales del corazón, y el parvovirus está relacionado con insuficiencia cardíaca secundaria a anemia grave y miocarditis.^{13,14}

Las CC también pueden ser producto de la exposición embrionaria a una amplia gama de agentes químicos.¹⁵ Entre las drogas recreacionales, el alcohol es el agente más prevalente. De los fármacos de uso frecuente en medicina, se encuentran asociados a CC el litio, la isotretinoína,

el misoprostol y algunos anticonvulsivantes, como fenobarbital y ácido valproico.¹⁶

La historia familiar positiva es también un conocido factor de riesgo para CC.¹⁵ El riesgo de recurrencia luego de tener un hijo afectado se encuentra dentro del 2-5 %, pero varía ampliamente dependiendo del tipo de cardiopatía y aumenta aún más si hay más de un hijo afectado. Los riesgos también se elevan si alguno de los padres tiene una CC, y es mayor el riesgo de recurrencia si la portadora es la madre (el 10-15 %) que si es el padre (el 2 %).¹⁵

Un ecocardiograma fetal también puede ser indicado por hallazgos fetales, encontrados durante el control del embarazo. Los embarazos gemelares monocigotas tienen un riesgo más alto de defectos congénitos que la población general. En particular, en el síndrome transfundido-transfusor, el gemelo receptor tiene una chance del 10 % de presentar anomalías en el tracto de salida del ventrículo derecho.¹⁷

Algunos marcadores ecográficos del primer trimestre, como el grosor de la translucencia nucal (TN) y el doppler del *ductus* venoso (DV) y de la válvula tricúspide, usados como tamizaje para anomalías de cromosomas, también han demostrado utilidad como marcadores de CC. Por su parte, en la actualidad, la evaluación anatómica fetal durante el segundo trimestre se encuentra estandarizada, tanto para el corazón como para el

TABLA 2. Indicaciones de ecocardiograma fetal según los factores de riesgo

Maternos

Diabetes *mellitus*
Patologías con anticuerpos anti-Ro / anti-La positivos
Infecciones maternas
Exposición a teratógenos

Familiares

Historia familiar de cardiopatía congénita
Hijo previo afectado
Padres afectados

Fetales

Screening positivo en la ecografía de las semanas 11-14

Translucencia nucal aumentada, ductus venoso reverso y/o regurgitación tricúspide.

Screening positivo del scan fetal detallado de las semanas 20-24

Anomalías extracardíacas

Algunas anomalías extracardíacas incrementan el riesgo de cardiopatía congénita, como, por ejemplo, un onfalocele o una hernia diafragmática.

Anomalías genéticas

Gemelos monocoriales (complicados)

Presentan un riesgo de cardiopatía congénita mayor que el de los embarazos únicos, por lo que algunos grupos recomiendan realizar un ecocardiograma fetal a todos los monocoriales, y otros, solo a los monocoriales complicados.

resto de la anatomía fetal,^{7,18} y cualquier hallazgo en este tamizaje inicial es una indicación formal de realizar un ecocardiograma fetal. Este también está indicado ante el diagnóstico prenatal de anomalías de cromosomas y los síndromes de microdeleciones,¹⁵ en especial en las anomalías viables, como la trisomía 21, fuertemente asociada a canal auriculoventricular, la monosomía del X, asociada a coartación de aorta, y la microdeleción 22q11.2 o síndrome de DiGeorge, asociados a anomalías cono-truncuales. De la misma manera, el diagnóstico molecular de alguna patología de origen mendeliano es una indicación de evaluación cardíaca por un especialista.

¿Se puede evaluar el corazón fetal en el primer trimestre?

El tamizaje del primer trimestre en las semanas 11-14, que comenzó con la evaluación de la TN para la detección de la trisomía 21 y otras aneuploidías, se fue extendiendo para el diagnóstico de varias malformaciones mayores.¹⁹⁻²⁶ La ecografía de las semanas 11-14

podría jugar un rol importante en la detección de CC por la visualización directa del defecto o por la presencia de marcadores ecográficos que incrementaran el riesgo.

a. Visualización directa de la cardiopatía congénita

La guía de la ISUOG para las semanas 11-14 incluye, dentro de la evaluación del corazón, únicamente, el registro de la frecuencia cardíaca regular y la ubicación correcta del corazón en el hemitórax izquierdo (levocardia).²⁷ Determinadas patologías podrían ser identificadas a esta edad gestacional (Figura 4). Por ello, algunos autores sugieren la evaluación precoz del corazón fetal mediante el corte de 4 cámaras y los tractos de salida, que, luego de la semana 12, pueden obtenerse en la gran mayoría de los casos.¹⁹ Otros cortes, en cambio, son más difíciles de obtener (Tabla 3). McAuliffe y col., reportaron que, a las 13⁺⁵ semanas, los arcos aórtico y ductal solo pudieron verse en el 45 % de los casos y las venas pulmonares, en el 16 % de los fetos estudiados.²²

FIGURA 4. (a) Atresia mitral diagnosticada en un feto de 13 semanas; (b) atresia tricuspídea en un feto de 11⁺⁵ semanas



AI: aurícula izquierda; AD: aurícula derecha; VI: ventrículo izquierdo; VD: ventrículo derecho.

TABLA 3. Visualización de las distintas estructuras del corazón fetal en la ecografía de las semanas 11-14

	10 semanas	11 semanas	12 semanas	13 semanas
4 cámaras	Sí	Sí	Sí	Sí
Tractos de salida	--	--	Sí	Sí
Cortes de 3 vasos/3 vasos-tráquea	--	--	Sí	Sí
Arco aórtico y ductal	--	--	Sí	Sí
Venas cavas	--	--	Sí	Sí
Venas pulmonares	--	--	--	Sí

(Adaptado de Hernández-Andrade E, Patwardhan M, Cruz-Lemini M, Luewan S. Early Evaluation of the Fetal Heart. *Fetal Diagn Ther.* 2017;42:161-173)

Por último, hay que tener presente que el “ecocardiograma fetal precoz” tiene no solo una elevada tasa de falsos negativos, sino que también presenta una elevada tasa de falsos positivos, debido a que, entre otros factores, determinadas estructuras cardíacas podrían no encontrarse completamente desarrolladas.¹⁹ Por ello, hay que ser cautos en el asesoramiento, ya que una proporción significativa de estudios anómalos van a tener, finalmente, un feto con corazón sano.

b. Marcadores de riesgo de cardiopatía congénita en el primer trimestre

Los marcadores ecográficos del primer trimestre asociados a CC son la TN aumentada, el DV patológico y la regurgitación tricuspídea (Figura 5).

1. Translucencia nucal aumentada

El principal marcador ecográfico de riesgo de CC en la ecografía de las semanas 11-14 es la TN aumentada.¹⁹ Como se puede observar en la figura 6, el riesgo de CC aumenta conforme se

incrementa la TN.²⁸ Sotiriadis y col.,²³ realizaron una revisión sistemática y un metaanálisis sobre la detección de CC en fetos con TN aumentada y cariotipo normal, y arrojaron los resultados de la Tabla 4.

2. Ductus venoso patológico

Papatheodorou y col.,²⁴ realizaron una revisión sistemática y un metaanálisis sobre la detección de CC en fetos con DV patológico y cariotipo normal, y arrojaron los resultados de la Tabla 5. Por su lado, Maiz y col.²⁵ reportaron que el riesgo de CC aumentaba, aproximadamente, 3 veces si el DV era anormal y disminuía a la mitad si era normal (Figura 7).

3. Regurgitación tricuspídea

Pereira y col.,²⁶ analizaron el aporte de la regurgitación tricuspídea al momento del diagnóstico en el primer trimestre de CC. Sobre un total de casi 41 000 pacientes, observaron insuficiencia tricuspídea en el 32,9 % de los fetos con CC y en el 1,3 % de los fetos sin CC, y concluyeron que su utilización aumentaba

FIGURA 5. Feto de 12⁺⁶ semanas con (a) aumentada, (b) DV anormal (onda “a” reversa (flecha) y (c) regurgitación tricuspídea (flecha)

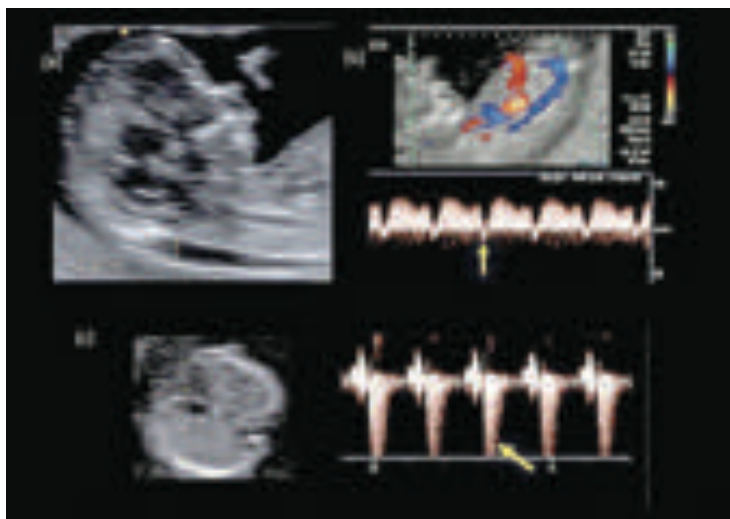


TABLA 4. Desempeño de la translucencia nucal aumentada en la detección de cardiopatías congénitas

TN mayor del percentil 95	Sensibilidad (%-IC 95 %)	44,4 (39,5-49,5)
	Especificidad (%-IC 95 %)	94,5 (94,4-94,6)
	Cociente de probabilidad positivo (LR+) (%-IC 95 %)	8,22 (4,70-14-38)
TN mayor del percentil 99	Sensibilidad (%-IC 95 %)	19,5 (15,9-23,5)
	Especificidad (%-IC 95 %)	99,1 (99,1-99,2)
	Cociente de probabilidad positivo (LR+) (%-IC 95 %)	30,5 (24,32-38,60)

IC: intervalo de confianza; TN: translucencia nucal; CC: cardiopatías congénitas (adaptado de Sotiriadis A, Papatheodorou S, Eleftheriades M, Makrydimas G. Nuchal translucency and major congenital heart defects in fetuses with normal karyotype: a meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2013 Oct;42(4):383-9).

el diagnóstico de CC en relación con el uso únicamente de la TN. Además, reportaron que la tasa de detección de CC, considerando cualquiera de los 3 marcadores, fue del 57,6 % (IC 95 %: 47-67,6) (Figura 8).

Algoritmo de manejo ante el diagnóstico prenatal de una cardiopatía congénita

Ante la sospecha prenatal de una CC, se debe intentar caracterizarla y determinar si es aislada o asociada a algún otro problema, que puede ser otra malformación y/o un síndrome genético. Para esto, los pasos por seguir son ecocardiograma fetal detallado, ecografía morfológica detallada y evaluación genética.

- **Ecocardiograma fetal detallado:** es realizado por un experto en diagnóstico prenatal de cardiopatías y tiene como objetivo su caracterización. Este estudio podría incluir la evaluación del timo fetal, ya que una

proporción importante de fetos con síndrome de DiGeorge presentan hipoplasia o ausencia del timo. Por ello, se propusieron distintos métodos para su evaluación prenatal, como la *relación timo-torácica*,²⁹ que consiste en evaluar la relación, en un corte transversal del tórax, entre la distancia columna-esternón y la distancia aorta-esternón (Figura 9). Sus resultados mostraron que la media era, en fetos normales, $0,44 \pm 0,04$ y, en fetos con del 22q11, $0,25 \pm 0,09$ ($p < 0,001$). Sin embargo, otros grupos cuestionaron la utilidad de esta relación, debido a que la relación timo-torácica era menor que los controles no solo en los fetos con del 22q11, sino también en aquellos con anomalías cono-truncas sin del 22q11, por lo que concluyeron que los resultados debían ser interpretados con cautela.³⁰

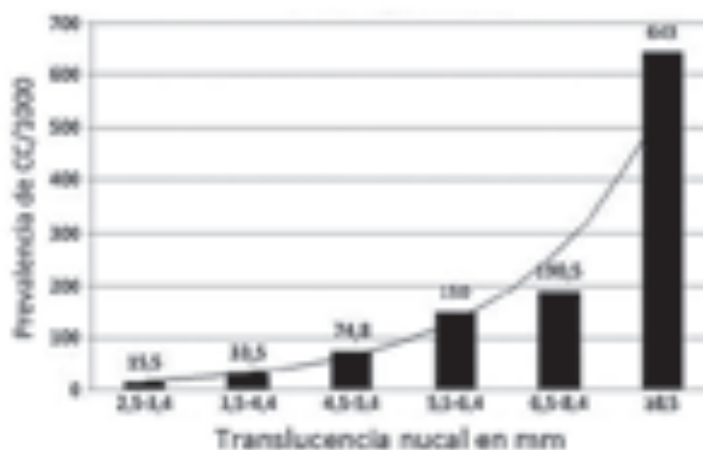
- Una **ecografía morfológica detallada**, ya que, aproximadamente, el 25-45 %

TABLA 5. Desempeño del ductus venoso en la detección de cardiopatías congénitas

DV patológico independientemente de la TN	Sensibilidad (%-IC 95 %)	50 (0,27-0,73)
	Especificidad (%-IC 95 %)	93 (0,88-0,96)
DV patológico y TN aumentada	Sensibilidad (%-IC 95 %)	83 (0,51-0,95)
	Especificidad (%-IC 95 %)	80 (0,56-0,93)
DV patológico y TN normal	Sensibilidad (%-IC 95 %)	19 (0,12-0,29)
	Especificidad (%-IC 95 %)	96 (0,92-0,98)

IC: intervalo de confianza; DV: ductus venoso; TN: translucencia nual; CC: cardiopatías congénitas (adaptado de Papatheodorou S, Evangelou E, Makrydimas G, Ioannidis J. First-trimester ductus venosus screening for cardiac defects: a metaanalysis. *BJOG*. 2011;118:1438-1445).

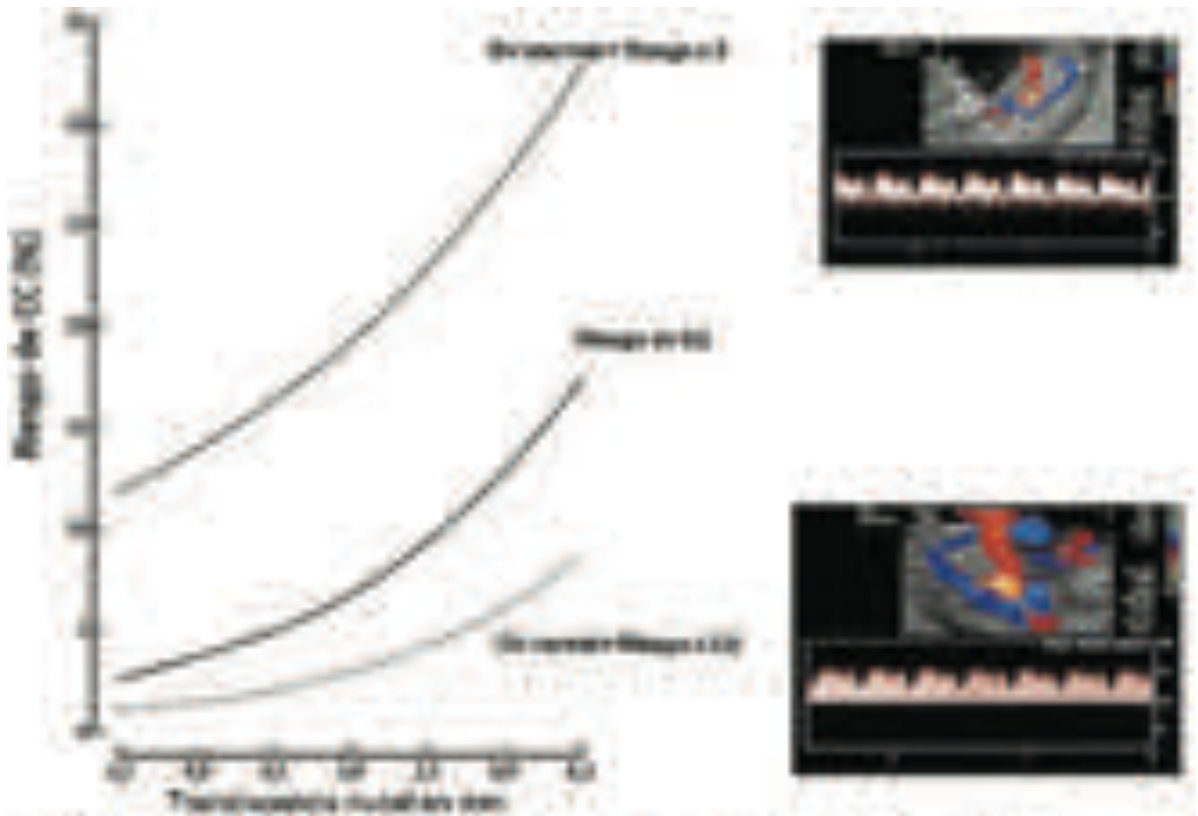
FIGURA 6. Relación entre la TN y el riesgo de CC



TN: translucencia nual; CC: cardiopatías congénitas.

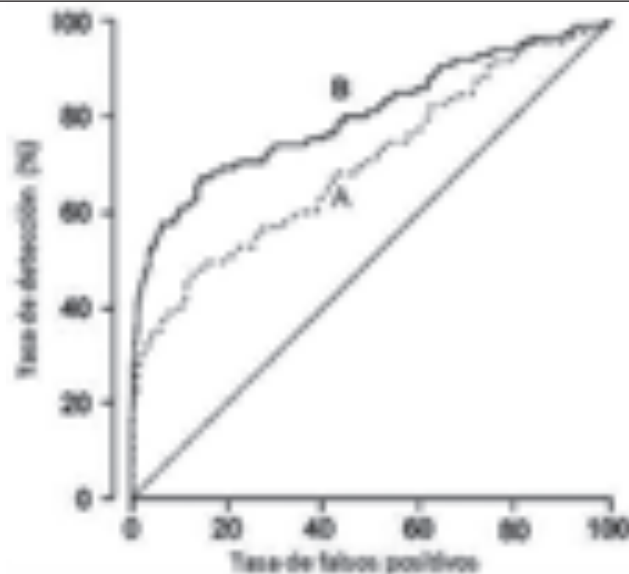
Adaptado de Clur SA, Bilardo CM. Early detection of fetal cardiac abnormalitie: how effective is it and how should we manage the patients? *Prenat Diagn*. 2014; 34(13):1235-45.

FIGURA 7. Riesgo de CC según grosor de la TN y características del DV



CC: cardiopatías congénitas; DV: ductus venoso; TN: transluencia nucal.
Adoptado de Maix N, Plasencia W, Dogklis T, Faros E, Nicolaidis K. Ductus venosus Doppler in fetuses with cardiac defects and increased nuchal translucency thickness. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008 Mar; 31(3): 256-60.

FIGURA 8. Predicción de cardiopatías congénitas a través de la (A) TN y (B) TN + DV + VT



TN: transluencia nucal; DV: ductus venoso; VT: válvula tricúspide.
Adoptada de Pereira S, Gonopathy R, Syngeloki A, Maix N, Nicolaidis KH. Contribution of fetal tricuspid regurgitation in first-trimester screening for major cardiac defects. *Obstet Gynecol*. 2011 Jun; 117(6):1384-91.

de los fetos con CC presentan anomalías extracardíacas asociadas, especialmente, el canal auriculoventricular, la tetralogía de Fallot y anomalías de la posición cardíaca.

- **Evaluación genética:** las CC son patologías que se comportan como marcadores de riesgo de anomalías genéticas. Ejemplos clásicos son el canal auriculoventricular y su fuerte asociación a la trisomía 21 o las cardiopatías cono-truncales, que incrementan el riesgo de síndrome de DiGeorge (del 22q11). Los estudios genéticos que pueden realizarse requieren de procedimientos invasivos, como la punción de vellosidades coriónicas o la amniocentesis. Los riesgos maternos, como infección o hematoma de la pared abdominal, son muy bajos. En relación con la pérdida de embarazo, clásicamente, se estimaba que una punción incrementaba el riesgo en un 1 %, pero una revisión sistemática reciente³¹ demostró que los riesgos eran menores:
 1. Amniocentesis: el 0,11 % (IC 95 %: -0,04-0,26).
 2. Punción de vellosidades coriónicas: el 0,22 % (IC 95 %: -0,71-1,16).

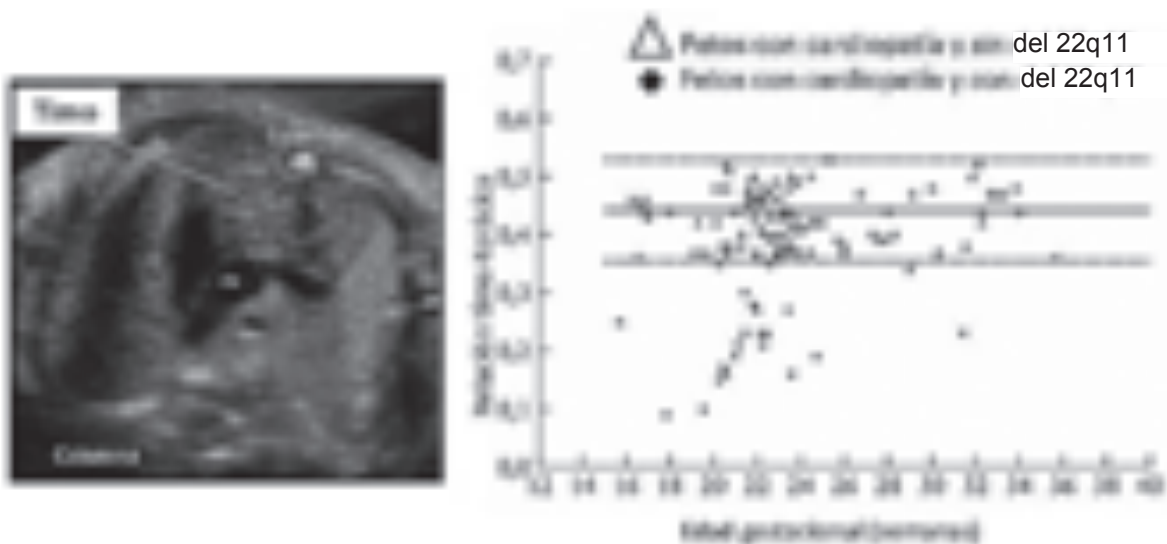
Con el material obtenido, se pueden evaluar anomalías de cromosomas, síndromes de microdeleciones y anomalías mendelianas. El rédito diagnóstico dependerá del tipo de estudio disponible.

- **Estudio cromosómico:** el cariotipo estándar

puede detectar anomalías cromosómicas numéricas, como trisomía 21, y estructurales como una translocación desbalanceada. La frecuencia de anomalías cromosómicas dependerá del tipo de CC diagnosticada.

- **Hibridación fluorescente *in situ*** (*fluorescent in situ hybridization*; FISH, por sus siglas en inglés): técnica que permite la determinación de aneuploidías y microdeleciones / duplicaciones, como, por ejemplo, una del 22q11 en una cardiopatía cono-truncal.
- **Reacción en cadena de la polimerasa fluorescente cuantitativa** (*quantitative fluorescent polymerase chain reaction*; QF-PCR, por sus siglas en inglés): permite un diagnóstico rápido, en 24-48 h, de las aneuploidías más frecuentes, como trisomía 21, 18, 13 y anomalías de cromosomas sexuales.
- **Estudio de *chromosomal microarray analysis* (CMA):** el *array* citogenético o cromosómico (o *microarray*) es una técnica molecular que permite evaluar deleciones o duplicaciones de regiones de ácido desoxirribonucleico (ADN). Tiene una resolución 100 veces superior a la del cariotipo, por lo cual permite diagnosticar, además de las aneuploidías y grandes anomalías cromosómicas detectables por la técnica tradicional, otras anomalías submicroscópicas que son demasiado pequeñas para ser detectadas por el

FIGURA 9. Relación timo-torácica. Se muestra la técnica de medición (a la izquierda) y la diferencia en la relación timo-torácica entre 90 fetos con cardiopatía sin del 22q11 y 20 fetos con cardiopatía y del 22q11



AO: aorta.

Adoptado de Chaoui RI, Heling KS, Lopez AS, Thiel G, Karl K. The thymic-thoracic ratio in fetal heart defects: a simple way to identify fetuses at high risk for microdeletion 22q11. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2011 Apr; 37(4):397:403.

cariotipo.^{24,25} Distintos estudios demostraron que el uso de *microarrays*, ante la presencia de una CC, mejoraba la detección de anomalías genéticas, entre un 7 % y un 12 %.³²⁻³⁴ La limitación del estudio es su elevado costo.

- **Secuenciación de todo el genoma** (*whole-genome sequencing*) o **de exomas** (*whole-exome sequencing*): si bien aún se encuentra en investigación en la etapa prenatal, algunos laboratorios ya la ofrecen para determinadas situaciones clínicas en las que persiste la duda de alguna anomalía genética, luego de una prueba de *arrays* negativos.

Seguimiento obstétrico

Una vez completada la etapa de evaluación diagnóstica, en la que, idealmente, ya se pudo caracterizar la CC, se establece si se trata de una patología aislada o asociada y se asesora a la familia en relación con el significado de los distintos hallazgos. Se debe realizar el seguimiento obstétrico habitual de la salud materna (controles de laboratorio, tensión arterial, etc.) más un seguimiento de la salud fetal especializado con el objetivo de llegar al término y evitar la prematuridad y sus complicaciones neonatales.

En cuanto a la vía de finalización, será de acuerdo con el criterio obstétrico. En general, las CC no son contraindicación para un parto vaginal. La recepción del recién nacido con una CC debiera realizarse por un equipo neonatal capacitado y en un centro con Neonatología con capacidad de evaluación y tratamiento cardiovascular.

Terapia fetal en anomalías cardíacas

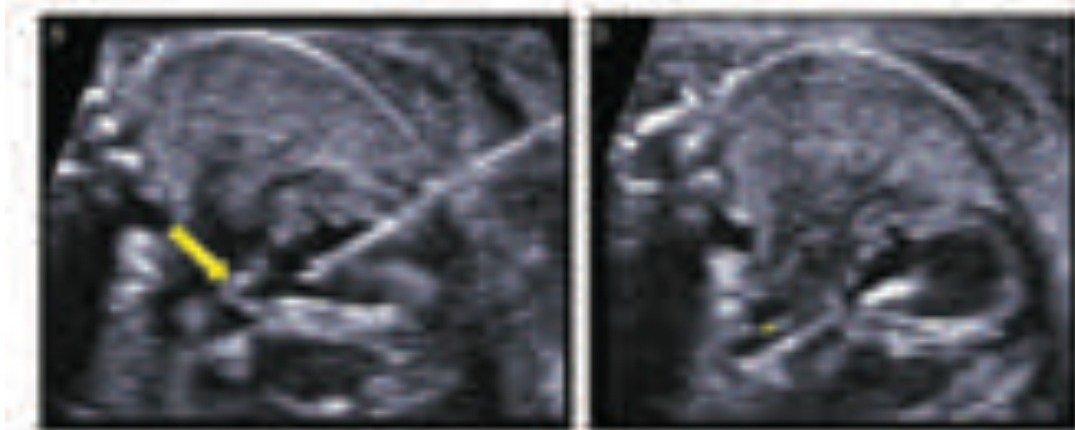
a. Intervencionismo cardíaco fetal

Las intervenciones prenatales que se encuentran en evaluación y, por ende, no constituyen estándar de cuidados son las valvuloplastias, colocación de *stent* y pericardiocentesis. Los procedimientos no implican un riesgo significativo para la madre,³⁵ pero sí para los fetos, con una mortalidad fetal reportada en el Registro Internacional de Intervenciones Cardíacas Fetales (<http://www.ifcir.org>) del 11 %.

La **estenosis aórtica crítica** fetal podría evolucionar a un síndrome de corazón izquierdo hipoplásico (SCIH).³⁶⁻³⁹ La valvuloplastia aórtica fetal tiene como objetivo desobstruir el tracto de salida ventricular para mejorar la función ventricular y permitir el crecimiento de las estructuras cardíacas izquierdas (*Figura 10*). La valvuloplastia pulmonar fetal en la estenosis pulmonar crítica^{39,40} tiene el potencial de evitar la progresión hacia una fisiología univentricular por hipoplasia grave del ventrículo derecho.

La restricción grave del foramen oval⁴¹ en pacientes con SCIH genera un aumento de la presión en la aurícula izquierda, con congestión pasiva vascular pulmonar y desarrollo de linfangiectasias y remodelamiento vascular pulmonar. Estos pacientes constituyen un subgrupo con alta mortalidad neonatal temprana, ya que requieren, al nacer, una atrioseptostomía con balón (procedimiento de Rashkind) de urgencia. La colocación de un *stent* en el tabique interauricular en la etapa fetal es un procedimiento factible, que podría permitir

FIGURA 10. Valvuloplastia aórtica en feto con estenosis aórtica crítica. En (a) se visualiza la aguja dentro del ventrículo izquierdo enfrentando el tracto de salida (flecha). En (b) se visualiza la guía (*) a través de la válvula aórtica, antes de insuflar el balón de valvuloplastia



una disminución de la mortalidad neonatal y detener la progresión del daño vascular pulmonar (Figura 11).

El derrame pericárdico grave⁴² puede condicionar la muerte por taponamiento cardíaco. En algunos casos, se requieren pericardiocentesis seriadas (Figura 12) o la colocación de un catéter de derivación pericardio-amniótica.

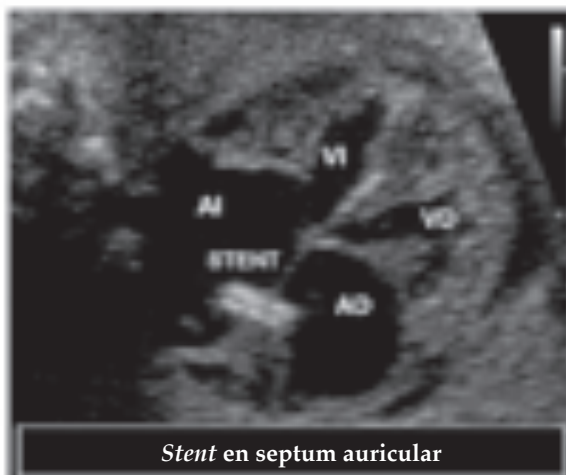
b. Terapia en arritmias

Son infrecuentes pero potencialmente graves.

I. Taquiarritmias fetales

La mayoría están representadas por taquicardias supraventriculares por reentrada y aleteo auricular, y se diagnostican ante una frecuencia cardíaca fetal mayor de 180-190 latidos por minutos.⁴³⁻⁴⁸ En general, la estrategia con mejor chance de sobrevida es intentar revertir la arritmia durante la etapa intrauterina para lo cual, dado que puede resultar muy dificultoso, es importante seguir protocolos estrictos de manejo. Los antiarrítmicos utilizados con mayor frecuencia son digoxina, flecainida y sotalol y, en menor medida, amiodarona, que se utilizan como monodroga o combinados (sobre todo, en fetos con *hidrops*). El estudio y control cardiológico estricto de la madre es fundamental, ya que todos los fármacos antiarrítmicos son potencialmente arritmogénicos. Hace poco, se publicó un caso de colocación de marcapasos intrauterino en un feto con *hidrops* refractario al tratamiento,⁴⁹ pero esto se encuentra en etapa iniciales de investigación.

FIGURA 11. Septostomía fetal con colocación de stent. Se visualiza un corte de cuatro cámaras cardíacas con el stent colocado en el tabique interauricular



AD: autícula derecha; AI: aurícula izquierda;
VI: ventrículo izquierdo; VD: ventrículo derecho.

II. Bradiarritmias fetales

Definidas por una frecuencia cardíaca persistentemente menor de 100-110 latidos por minuto. Pueden presentarse en fetos con cardiopatías estructurales o sin una anomalía evidenciable. En aquellos sin cardiopatía estructural, es necesario el dosaje de anticuerpos maternos anti-Ro (anti-SSA) y anti-La (anti-SSB), que, por pasaje transplacentario, pueden determinar el daño del sistema de conducción y afectación de la función miocárdica debida al desarrollo de fibroelastosis, por lo que el riesgo de bloqueo auriculoventricular completo es del 1-2 % sin antecedentes y del 15-20 % con un hijo previo afectado.¹⁰

Se han comunicado posibles beneficios con la administración materna de corticoides asociados o no a simpaticomiméticos cuando se detecta una prolongación del intervalo PR mecánico (bloqueo de 1^{er} o 2^{do} grado) o ante la presencia de fibroelastosis,⁵⁰ pero los datos son limitados.⁵⁰

COMENTARIOS FINALES

A pesar de la importancia del diagnóstico prenatal de las CC, la tasa de detección continúa siendo baja en la población general. Esto refleja las limitaciones del diagnóstico prenatal y justifica todos los esfuerzos que puedan realizarse para optimizar los conocimientos en esta área con el objetivo de mejorar los resultados perinatales de los niños con CC. ■

FIGURA 12. Pericardiocentesis fetal en feto con divertículo cardíaco, donde se observa la aguja (flechas) que de manera transtorácica fetal ingresa a la cavidad pericárdica para drenaje de un grave derrame hemático



VD: ventrículo derecho; VI: ventrículo izquierdo.

REFERENCIAS

- Ailes EC, Gilboa SM, Riehle-Colarusso T, Johnson CY, et al. Prenatal diagnosis of nonsyndromic congenital heart defects. *Prenat Diagn*. 2014; 34(3):214-22.
- Van Velzen CL, Clur SA, Rijlaarsdam ME, Bax CJ, et al. Prenatal detection of congenital heart disease--results of a national screening programme. *BJOG*. 2016; 123(3):400-7.
- Hautala J, Gissler M, Ritvanen A, Tekay A, et al. The implementation of a nationwide anomaly screening programme improves prenatal detection of major cardiac defects: an 11-year national population-based cohort study. *BJOG*. 2019; 126(7):864-73.
- Ramaekers P, Mannaerts D, Jacquemyn Y. Re: Prenatal detection of congenital heart disease--results of a national screening programme. *BJOG*. 2015; 122(10):1420-1.
- Van Velzen CL, Ket JCF, Van de Ven PM, Blom NA, et al. Systematic review and meta-analysis of the performance of second-trimester screening for prenatal detection of congenital heart defects. *Int J Gynaecol Obstet*. 2018; 140(2):137-45.
- Marantz P, Grinenco S, Pestchanker F, Meller CH, et al. Prenatal diagnosis of CHDs: a simple ultrasound prediction model to estimate the probability of the need for neonatal cardiac invasive therapy. *Cardiol Young*. 2016; 26(2):347-53.
- International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology, Carvalho JS, Allan LD, Chaoui R, Copel JA, et al. ISUOG Practice Guidelines (updated): sonographic screening examination of the fetal heart. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2013; 41(3):348-59.
- Miller JL, De Veciana M, Turan S, Kush M, et al. First-trimester detection of fetal anomalies in pregestational diabetes using nuchal translucency, ductus venosus Doppler, and maternal glycosylated hemoglobin. *Am J Obstet Gynecol*. 2013; 208(5):385.e1-8.
- Elmekkawi SF, Mansour GM, Elsafty MS, Hassanin AS, et al. Prediction of Fetal Hypertrophic Cardiomyopathy in Diabetic Pregnancies Compared with Postnatal Outcome. *Clin Med Insights Womens Health*. 2015; 8:39-43.
- Panaitescu AM, Nicolaides K. Maternal autoimmune disorders and fetal defects. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2018; 31(13):1798-1806.
- Mandelbrot L. Fetal varicella - diagnosis, management, and outcome. *Prenat Diagn*. 2012; 32(6):511-8.
- Boucoiran I, Castillo E. No. 368-Rubella in pregnancy. *J Obstet Gynaecol Can*. 2018; 40(12):1646-56.
- Prefumo F, Fichera A, Fratelli N, Sartori E. Fetal anemia: Diagnosis and management. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2019. [Epub ahead of print].
- Keighley CL, Skrzypek HJ, Wilson A, Bonning MA, et al. Infections in pregnancy. *Med J Aust*. 2019. [Epub ahead of print].
- Drose JA. Scanning: Indications and Technique. In: Drose JA. *Fetal Echocardiography*. 2nd ed. Missouri: Saunders; 2010. Págs.15-72.
- Weston J, Bromley R, Jackson CF, Adab N, et al. Monotherapy treatment of epilepsy in pregnancy: congenital malformation outcomes in the child. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016; 11:CD010224.
- Hecher K, Gardiner HM, Diemert A, Bartmann P. Long-term outcomes for monochorionic twins after laser therapy in twin-to-twin transfusion syndrome. *Lancet Child Adolesc Health*. 2018; 2(7):525-35.
- Salomon LJ, Alfirevic Z, Berghella V, Bilardo C, et al. Practice guidelines for performance of the routine mid-trimester fetal ultrasound scan. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2011; 37(1):116-26.
- Hernandez-Andrade E, Patwardhan M, Cruz-Lemini M, Luewan S. Early Evaluation of the Fetal Heart. *Fetal Diagn Ther*. 2017; 42:161-73.
- Rossi AC, Prefumo F. Accuracy of ultrasonography at 11-14 weeks of gestation for detection of fetal structural anomalies: a systematic review. *Obstet Gynecol*. 2013; 122(6):1160-7.
- Van Mieghem T, Hindryckx A, Van Calsteren K. Early fetal anatomy screening: who, what, when and why? *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2015; 27(2):143-50.
- McAuliffe FM, Trines J, Nield LE, Chitayat D, et al. Early fetal echocardiography--a reliable prenatal diagnosis tool. *Am J Obstet Gynecol*. 2005; 193(3 Pt 2):1253-9.
- Sotiriadis A, Papatheodorou S, Eleftheriades M, Makrydimas G. Nuchal translucency and major congenital heart defects in fetuses with normal karyotype: a meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2013; 42(4):383-9.
- Papatheodorou S, Evangelou E, Makrydimas G, Ioannidis J. First-trimester ductus venosus screening for cardiac defects: a meta-analysis. *BJOG*. 2011; 118(12):1438-45.
- Maiz N, Plasencia W, Dagklis T, Faros E, et al. Ductus venosus Doppler in fetuses with cardiac defects and increased nuchal translucency thickness. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2008; 31(3):256-60.
- Pereira S, Ganapathy R, Syngelaki A, Maiz N, et al. Contribution of fetal tricuspid regurgitation in first-trimester screening for major cardiac defects. *Obstet Gynecol*. 2011; 117(6):1384-91.
- Salomon LJ, Alfirevic Z, Bilardo CM, Chalouhi GE, et al. ISUOG practice guidelines: performance of first-trimester fetal ultrasound scan. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2013; 41(1):102-13.
- Clur SA, Bilardo CM. Early detection of fetal cardiac abnormalities: how effective is it and how should we manage these patients? *Prenat Diagn*. 2014; 34(13):1235-45.
- Chaoui R, Heling KS, Lopez AS, Thiel G, et al. The thymic-thoracic ratio in fetal heart defects: a simple way to identify fetuses at high risk for microdeletion 22q11. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2011; 37(4):397-403.
- Bataeva R, Bellsham-Revell H, Zidere V, Allan LD. Reliability of fetal thymus measurement in prediction of 22q11.2 deletion: a retrospective study using four-dimensional spatiotemporal image correlation volumes. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2013; 41(2):172-6.
- Akolekar R, Beta J, Picciarelli G, Ogilvie C, et al. Procedure-related risk of miscarriage following amniocentesis and chorionic villus sampling: a systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2015; 45(1):16-26.
- Hillman SC, McMullan DJ, Hall G, Togneri FS, et al. Use of prenatal chromosomal microarray: prospective cohort study and systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2013; 41(6):610-20.
- Committee on Genetics and the Society for Maternal-Fetal Medicine. Committee Opinion No.682: Microarrays and Next-Generation Sequencing Technology: The Use of Advanced Genetic Diagnostic Tools in Obstetrics and Gynecology. *Obstet Gynecol*. 2016; 128(6):e262-8.
- Jansen FA, Blumenfeld YJ, Fisher A, Cobben JM, et al. Array comparative genomic hybridization and fetal congenital heart defects: a systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2015; 45(1):27-35.
- Wohlmuth C, Tulzer G, Arzt W, Gitter R, et al. Maternal aspects of fetal cardiac intervention. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2014; 44(5):532-7.
- Marantz P, Aiello H, Grinenco S, Izbizky G, et al. Foetal aortic valvuloplasty: experience of five cases. *Cardiol Young*. 2013; 23(5):675-81.
- Marantz P, Grinenco S. Fetal intervention for critical aortic stenosis: advances, research and postnatal follow-up. *Curr Opin Cardiol*. 2015; 30(1):89-94.

38. Friedman KG, Sleeper LA, Freud LR, Marshall AC, et al. Improved technical success, postnatal outcome and refined predictors of outcome for fetal aortic valvuloplasty. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2018; 52(2):212-20.
39. Otaño L, Meller CH, Aiello H. Avances en terapia fetal. *Arch Argent Pediatr.* 2013; 111(4):332-44.
40. Tworetzky W, McElhinney DB, Marx GR, Benson CB, et al. In utero valvuloplasty for pulmonary atresia with hypoplastic right ventricle: techniques and outcomes. *Pediatrics.* 2009; 124(3):e510-8.
41. Kalish BT, Tworetzky W, Benson CB, Wilkins-Haug L, et al. Technical challenges of atrial septal stent placement in fetuses with hypoplastic left heart syndrome and intact atrial septum. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2014; 84(1):77-85.
42. McAuliffe FM, Hornberger LK, Johnson J, Chitayat D, et al. Cardiac diverticulum with pericardial effusion: report of two new cases treated by in-utero pericardiocentesis and a review of the literature. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2005; 25(4):401-4.
43. Hui L, Bianchi D. Prenatal pharmacotherapy for fetal anomalies: a 2011 update. *Prenat Diagn.* 2011; 31(7):735-43.
44. Maeno Y, Hirose A, Kanbe T, Hori D. Fetal arrhythmia: prenatal diagnosis and perinatal management. *J Obstet Gynaecol Res.* 2009; 35(4):623-9.
45. Oudijk MA, Ruskamp JM, Ambachtsheer BE, Ververs TF, et al. Drug treatment of fetal tachycardias. *Paediatr Drugs.* 2002; 4(1):49-63.
46. Jaeggi ET, Carvalho JS, De Groot E, Api O, et al. Comparison of transplacental treatment of fetal supraventricular tachyarrhythmias with digoxin, flecainide, and sotalol: results of a nonrandomized multicenter study. *Circulation.* 2011; 124(16):1747-54.
47. Shah A, Moon-Grady A, Bhogal N, Collins KK, et al. Effectiveness of sotalol as first-line therapy for fetal supraventricular tachyarrhythmias. *Am J Cardiol.* 2012; 109(11):1614-8.
48. Bravo-Valenzuela NJ, Rocha LA, Machado Nardoza LM, Araujo Júnior E. Fetal cardiac arrhythmias: Current evidence. *Ann Pediatr Cardiol.* 2018; 11(2):148-63.
49. Stirnemann J, Maltret A, Haydar A, Stos B, et al. Successful in utero transesophageal pacing for severe drug-resistant tachyarrhythmia. *Am J Obstet Gynecol.* 2018; 219(4):320-5.
50. Kan N, Silverman ED, Kingdom J, Dutil N, et al. E. Serial echocardiography for immune-mediated heart disease in the fetus: results of a risk-based prospective surveillance strategy. *Prenat Diagn.* 2017; 37(4):375-82.

Congenital heart disease, prenatal diagnosis and management

César H. Meller M.D.^a, Sofía Grinenco M.D.^b, Horacio Aiello M.D.^a, Antonela Córdoba M.D.^b, María M. Sáenz-Tejera M.D.^b, Pablo Marantz M.D.^b and Lucas Otaño M.D.^a

ABSTRACT

Among congenital malformations, heart defects are the most common type of anomaly, and these are associated with a high perinatal, long-term morbidity and mortality. The objective of this update was to review the rate of prenatal detection, screening characteristics throughout the pregnancy, in both the first and second trimesters, indications for advanced echocardiography, and to establish a management algorithm in case of prenatal diagnosis of a congenital heart disease. Potential invasive and non-invasive tests and obstetric follow-up will be discussed here. Finally, the main characteristics of fetal therapy in heart anomalies will be reviewed, both cardiac interventions and intrauterine treatment of arrhythmias.

Key words: congenital heart disease, prenatal diagnosis, fetal therapy, screening.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2020.eng.e149>

To cite: Meller CH, Grinenco S, Aiello H, Córdoba A, et al. Congenital heart disease, prenatal diagnosis and management. *Arch Argent Pediatr* 2020;118(2):e149-e161.

INTRODUCTION

Heart conditions, which are the most common type of congenital malformations, occur in 1 % of newborn infants and are associated with a high perinatal morbidity and mortality.¹ Prenatal diagnosis allows to provide the family guidance on prognosis, plan an adequate obstetric follow-up, offer intrauterine management for uncommon, especially selected cases, and, in case of a complex congenital heart disease (CHD), refer the pregnant woman to a tertiary care facility capable of providing neonatal diagnosis and management (through therapeutic catheterization and/or cardiovascular surgery), which has shown to reduce associated perinatal morbidity and mortality.¹⁻³

Rate of prenatal detection

The rate of detection of CHD, even in developed countries, ranges between 30 % and 60 %.^{2,4-5} An analysis of data provided by Belgium to the European Registration of Congenital Anomalies and Twins (EUROCAT) reported that the rate of prenatal detection in the 1997-2012 period was 29.3 % for all CHD in general and 40.2 % for severe CHD.⁴ The Netherlands has a national quality control program and the rate of prenatal detection there for all CHD was 59.7 %.² In addition, a recent systematic review,⁵ which included 7 studies and 4992 patients, reported a 45.1 % prenatal detection rate for CHD (95 % confidence interval [CI]: 33.5-57.0).

Besides the low prenatal diagnosis rate for CHD, another important aspect is its late detection. In Belgium, only 14.1 % of CHD in general and 20.5 % of severe CHD were diagnosed before 25 weeks of gestation.⁴ In Argentina, our group reported a series of 303 fetuses diagnosed prenatally, mostly referred from other facilities, where the mean gestational age at the time of diagnosis was 29.9 ± 5 weeks.⁶

Intrauterine detection depends on several factors, so it is critical for patients to have an easy access to the health system. Although in Argentina and in all Latin American countries this is highly relevant, it is not the only aspect to be taken into account because, as detailed above, even in countries with a high health care coverage, the overall detection of CHD does not exceed 50-60 %.

A second factor is sonographers' expertise in the assessment of the fetal heart. A high proportion of CHD without prenatal diagnosis is seen in patients who underwent several

- a. Department of Obstetrics.
- b. Department of Pediatric Cardiology. Hospital Italiano de Buenos Aires.

E-mail address:
César H. Meller, M.D.:
cesar.meller@hospitalitaliano.org.ar

Funding:
None.

Conflict of interest:
None.

Received: 2-5-2019
Accepted: 7-29-2019

ultrasounds that only report the fetal heart rate without assessing the fetal heart anatomy. Therefore, it is critical to develop systematic training and ongoing quality programs,²⁻⁵ which are lacking in our setting.

Thirdly, even with trained operators, the test may be complex in patients with specific characteristics, such as maternal obesity or pregnancy with marked polyhydramnios (excessive amniotic fluid).¹

Lastly, some pathologies are easily diagnosed, while others are rarely detected (Table 1). Thus, the rate of prenatal detection of hypoplastic left heart syndrome is high and may reach up to approximately 90 % of cases,²⁻⁵ whereas other CHD, such as anomalous venous return, are hardly detected in the prenatal period.^{1,2}

When and how to assess the fetal heart

The fetal heart is assessed by means of a routine, detailed fetal ultrasound around week 20-24. At present, this test has been standardized by the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology (ISUOG) and consists in a screening procedure including the four-chamber view (Figure 1), ventricular outflow tract

view (Figure 2), and three-vessel and three-vessel and trachea views (Figure 3).⁷

In addition, a fetal echocardiogram is indicated in patients at a higher risk for CHD compared to the general population (Table 2). Among maternal indications, one of the most prevalent conditions is diabetes mellitus, which entails a risk 2-3 times higher for malformations than the general population. Such increased risk is related to glycosylated hemoglobin values: a higher glycosylated hemoglobin level leads to a higher risk for congenital defects. In relation to CHD, there is a higher risk for structural malformation due to an altered embryogenesis, potentially evident in early tests,⁸ and for septal hypertrophy and hypertrophic cardiomyopathy due to hyperinsulinism, which can be evidenced in the third trimester.⁹

Other maternal conditions that increase the risk for heart disease include autoimmune diseases with positive anti-Ro and anti-La antibodies, such as Sjögren syndrome and systemic lupus erythematosus. The risk for a complete atrioventricular block is 1-2 % and, if a prior child has been affected, such risk increases to 15-20 %.¹⁰

TABLE 1. Rates of detection by type of congenital heart disease and whether they are isolated or associated with other defect (non-isolated)

Type of heart disease	Rate of prenatal detection % (95 % CI)
Single ventricle heart defect (isolated)	≈ 60-95
Hypoplasia of the left ventricle	90.7 (82.1-96.9)
Hypoplasia of the right ventricle	63.7 (45.1-80.1)
Ebstein's anomaly (isolated and non-isolated)	80.1 (45.6-99.9)
Truncus arteriosus (isolated and non-isolated)	69.1 (43.1-90.6)
AV canal (isolated and non-isolated)	60.4 (47.0-73.0)
Tetralogy of Fallot	
Isolated	49.2 (37.1-61.3)
Isolated and non-isolated	42.0 (30.9-53.6)
Transposition of the great arteries	
Isolated	48.5 (24.2-73.1)
Isolated and non-isolated	36.4 (21.0-53.3)
Pulmonary atresia with VSD	
Isolated	37.8 (27.2-49.1)
Isolated and non-isolated	59.8 (45.6-73.2)
Pulmonary atresia with intact septum	
Isolated and non-isolated	41.3 (25.5-57.9)
Coarctation of the aorta	
Isolated	30.6 (19.1-43.5)
Isolated and non-isolated	22.3 (18.0-27.0)
Anomalous venous return	≈ 10
Complex heterotaxy syndrome	≈ 80-90

CI: confidence interval; VSD: ventricular septal defect; AV canal: atrioventricular canal (adapted from Van Velzen et al.).⁵

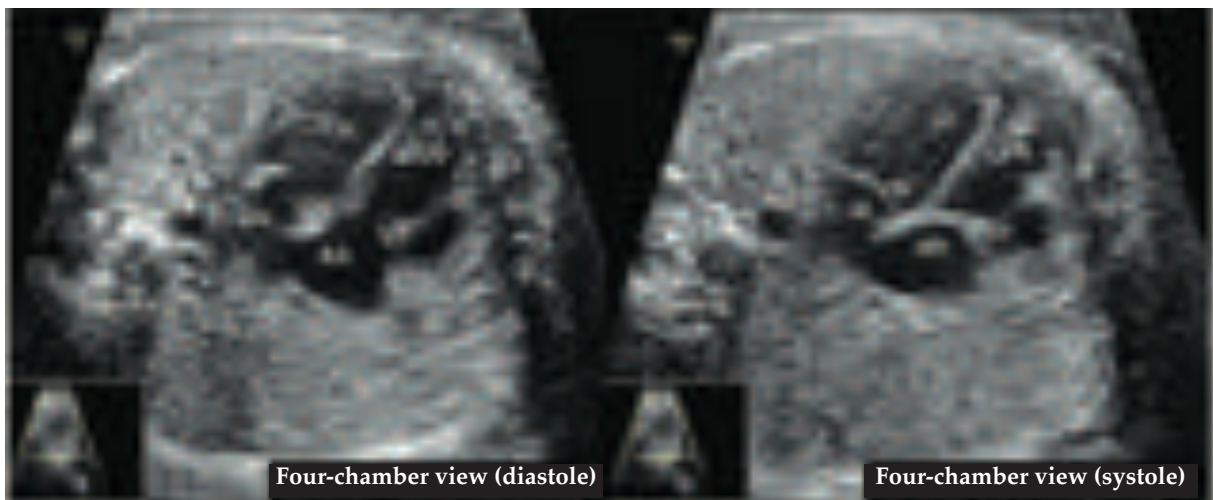
In terms of infections, varicella¹¹ and rubella¹² may lead to structural heart defects, whereas parvovirus is associated with heart failure secondary to severe anemia and myocarditis.^{13,14}

CHD may also be the result of embryonic exposure to a wide range of chemicals.¹⁵ In relation to recreational drugs, alcohol is the most prevalent agent. Among commonly used drugs in medicine, lithium, isotretinoin, misoprostol, and some anticonvulsant agents, such as phenobarbital and valproic acid, are associated with CHD.¹⁶

A positive family history is also a known risk factor for CHD.¹⁵ The risk of recurrence after having an affected child is 2-5 %, but varies broadly depending on the type of heart disease and increases even more in the case of more than one affected child. The risks are also higher when one of the parents has CHD, and the risk of recurrence is higher if the mother is the carrier (10-15 %) compared to the father (2 %).¹⁵

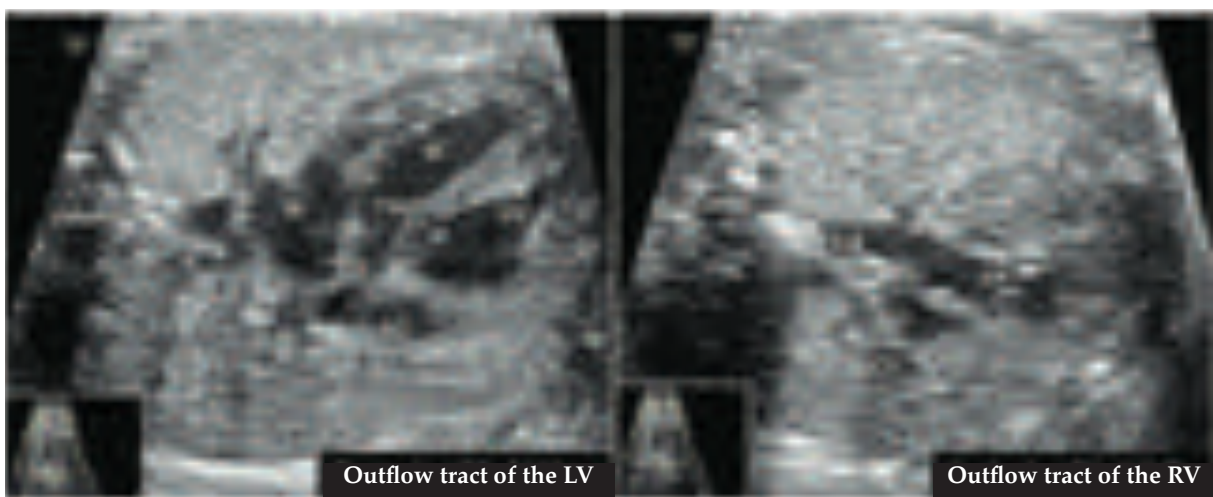
A fetal echocardiogram may also be indicated due to fetal findings during pregnancy control. Monozygotic twin pregnancies are at a higher

FIGURE 1. *Four-chamber view, in diastole (open atrioventricular valves) and in systole (closed atrioventricular valves)*



VI: left ventricle, VD: right ventricle, VM: mitral valve, VT: tricuspid valve, AI: left atrium, AD: right atrium, AO: descending aorta; columna: spine.

FIGURE 2. *View of the left ventricular outflow tract and view of the right ventricular outflow tract*



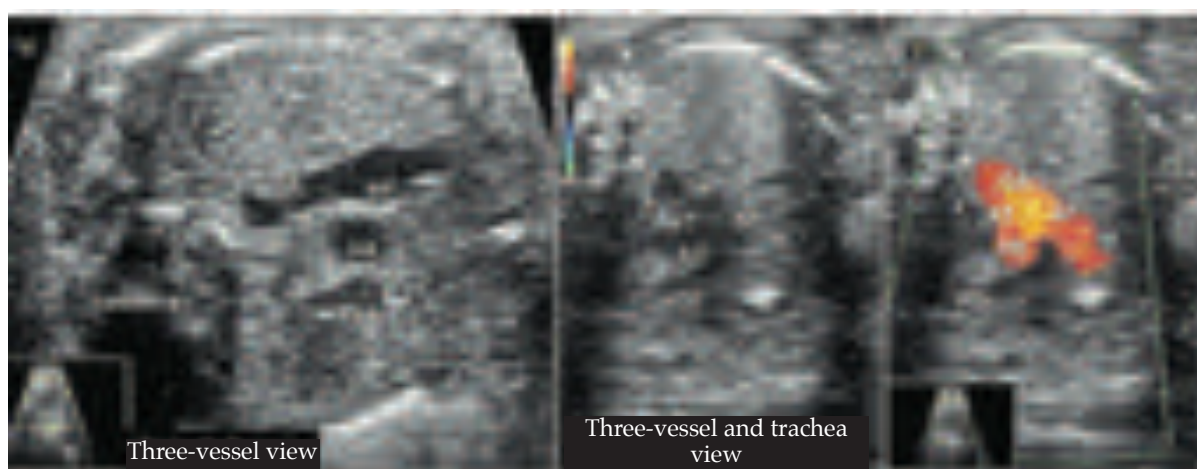
TSVI: left ventricular outflow tract; VI: left ventricle; TSVD: right ventricular outflow tract; VD: right ventricle; VM: mitral valve; VA: aortic valve; AI: left atrium, AD: right atrium, AO: aorta; VCS: superior vena cava; RPD: right pulmonary artery branch; RPI: left pulmonary artery branch; DA: ductus arteriosus; columna: spine.

risk for congenital defects than the general population. In particular, in the twin-to-twin transfusion syndrome, the recipient twin has a 10 % chance of having right ventricular outflow tract anomalies.¹⁷

Some ultrasound markers in the first trimester, such as nuchal translucency (NT) thickness, and ductus venosus (DV) and tricuspid valve Doppler ultrasound, used to screen for chromosomal anomalies, have also demonstrated their usefulness as CHD markers. On its side, at present, the assessment of the fetal anatomy during the second trimester has been standardized to cover both the fetal heart

and the fetal anatomy,^{7,18} and any finding from such baseline screening is a formal indication for a fetal echocardiogram. This test has also been recommended in case of prenatal diagnosis of chromosomal anomalies and microdeletion syndromes,¹⁵ especially in viable anomalies such as trisomy 21, which is strongly associated with the atrioventricular canal, monosomy of the X chromosome, associated with coarctation of the aorta, and microdeletion 22q11.2 or DiGeorge syndrome, associated with conotruncal anomalies. Likewise, the molecular diagnosis of a Mendelian pathology is an indication for a heart assessment by a specialist.

FIGURE 3. *Three-vessel and three-vessel and trachea views*



AA: ascending aorta; AP: pulmonary artery; AO: aorta; VCS: superior vena cava; DA: ductus arteriosus; AT: transverse aortic arch; *: trachea; columna: spine.

TABLE 2. *Indications for fetal echocardiogram based on risk factors*

Maternal

- Diabetes mellitus
- Pathologies with positive anti-Ro/anti-La antibodies
- Maternal infections
- Exposure to teratogenic agents

Family

- Family history of congenital heart disease
- Prior child with the condition
- Father/mother with the condition

Fetal

Positive screening in the ultrasound at weeks 11-14

Increased nuchal translucency, reverse flow in the ductus venosus and/or tricuspid regurgitation.

Positive screening in the detailed ultrasound at weeks 20-24

Extracardiac anomalies

Some extracardiac anomalies increase the risk for congenital heart disease, such as omphalocele or diaphragmatic hernia.

Genetic anomalies

Monochorionic twins (complicated)

They have a greater risk for congenital heart disease than singletons, so some groups recommend performing a fetal echocardiogram in all monochorionic pregnancies, while others, only in complicated monochorionic pregnancies.

Is it possible to assess the fetal heart in the first trimester?

First trimester screening is done between weeks 11 and 14 of pregnancy, which started with the assessment of NT for the detection of trisomy 21 and other aneuploidies, and has extended for the diagnosis of several major malformations.¹⁹⁻²⁶ An ultrasound at weeks 11-14 may play an important role in the detection of CHD due to the direct visualization of the heart defect or the presence of ultrasound markers that might increase the risk.

a. Direct visualization of congenital heart disease

According to the ISUOG guidelines, at weeks 11-14, the heart assessment includes only recording a regular heart rate and the correct heart location in the left hemithorax (levocardia).²⁷ Certain pathologies may be identified at this gestational age (Figure 4). Therefore, some authors recommend the early assessment of the fetal heart using the four-chamber and outflow tract views, which may be obtained after week 12 in most cases.¹⁹ Other views are, however, more difficult

to obtain (Table 3). McAuliffe et al. reported that, at 13⁺⁵ weeks, the aortic and ductal arches could only be seen in 45 % of cases and pulmonary veins, in 16 % of studied fetuses.²²

Lastly, it is worth considering that an “early fetal echocardiogram” has a high false negative rate and also a high false positive rate because, among other factors, certain heart structures may not be fully developed yet.¹⁹ Therefore, caution is required when providing counseling because a significant proportion of tests showing abnormal findings will finally result in a healthy heart.

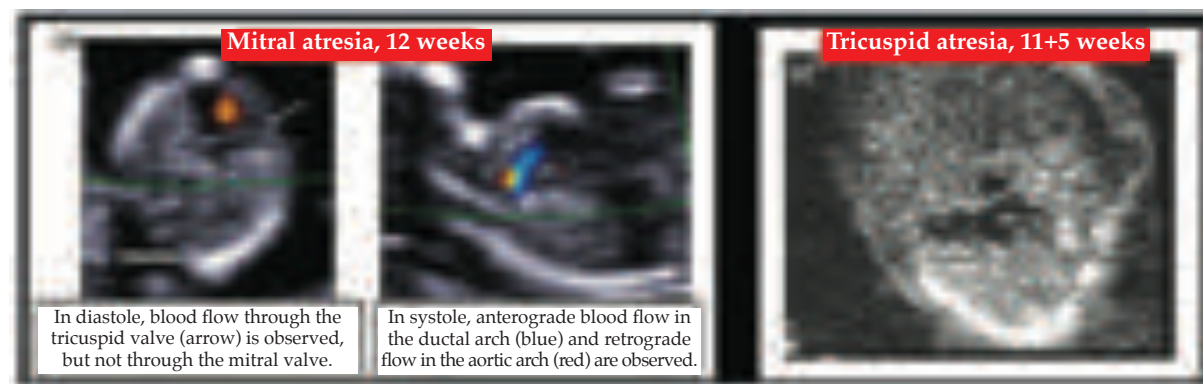
b. Risk markers of congenital heart disease in the first trimester

The first-trimester ultrasound markers associated with CHD are increased NT, a pathological DV, and tricuspid regurgitation (Figure 5).

1. Increased nuchal translucency

The main ultrasound marker of risk for CHD in the ultrasound at 11-14 weeks is an increased NT.¹⁹ As observed in Figure 6, the risk for CHD increases as the NT increases.²⁸ Sotiriadis et al.²³ performed a systematic

FIGURE 4. (a) Mitral atresia diagnosed in a 13-week-old fetus; (b) tricuspid atresia diagnosed in an 11⁺⁵-week-old fetus



AI: left atrium; AD: right atrium; VI: left ventricle; VD: right ventricle; columna: spine.

TABLE 3. Visualization of the different fetal cardiac structures during the ultrasound at weeks 11-14

	10 weeks	11 weeks	12 weeks	13 weeks
Four chambers	Yes	Yes	Yes	Yes
Outflow tracts	--	--	Yes	Yes
Three-vessel/three-vessel and trachea views	--	--	Yes	Yes
Aortic and ductal arches	--	--	Yes	Yes
Venae cavae	--	--	Yes	Yes
Pulmonary veins	--	--	--	Yes

(Adapted from Hernández-Andrade E, Patwardhan M, Cruz-Lemini M, Luewan S. Early Evaluation of the Fetal Heart. *Fetal Diagn Ther.* 2017;42:161-173)

review and a meta-analysis on the detection of CHD in fetuses with increased NT and normal karyotype; the results are shown in Table 4.

2. *Pathological ductus venosus*

Papatheodorou et al.,²⁴ did a systematic review and a meta-analysis on the detection of CHD

in fetuses with a pathological DV and normal karyotype; the results are shown in Table 5. On their side, Maiz et al.,²⁵ reported that the risk for CHD increased approximately 3 times if DV was abnormal, and reduced to the half if

FIGURE 5. Fetus of 12⁺⁶ weeks with (a) increased NT, (b) abnormal DV (reverse A wave [arrow]) and (c) tricuspid regurgitation (arrow)

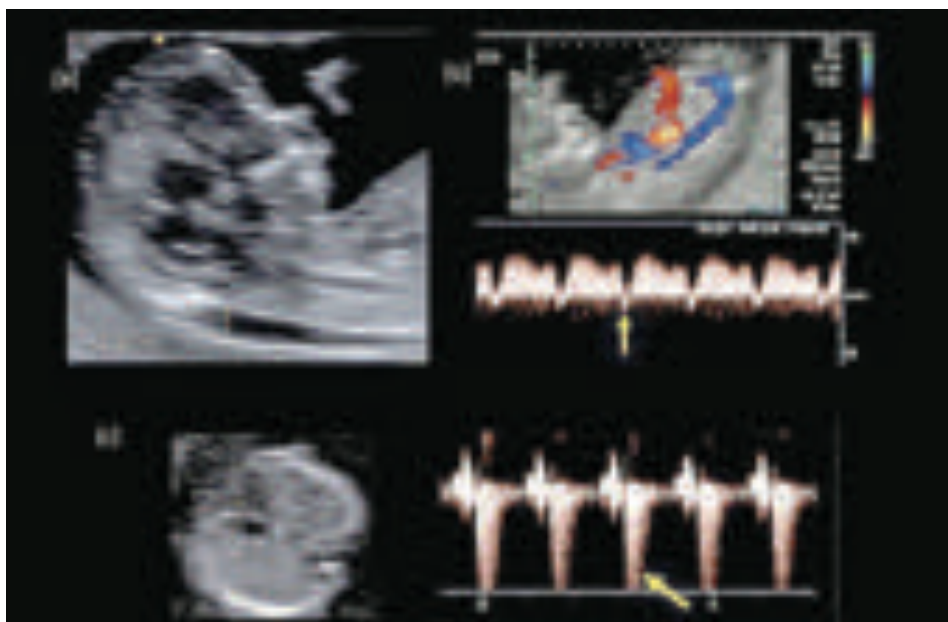


TABLE 4. Performance of increased nuchal translucency in the detection of congenital heart disease

NT greater than the 95th percentile	Sensitivity (%-95 % CI)	44.4 (39.5-49.5)
	Specificity (%-95 % CI)	94.5 (94.4-94.6)
	Positive likelihood ratio (LR+) (%-95 % CI)	8.22 (4.70-14.38)
NT greater than the 99th percentile	Sensitivity (%-95 % CI)	19.5 (15.9-23.5)
	Specificity (%-95 % CI)	99.1 (99.1-99.2)
	Positive likelihood ratio (LR+) (%-95 % CI)	30.5 (24.32-38.60)

CI: confidence interval; NT: nuchal translucency; CHD: congenital heart disease (adapted from Sotiriadis A, Papatheodorou S, Eleftheriades M, Makrydimas G. Nuchal translucency and major congenital heart defects in fetuses with normal karyotype: a meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2013 Oct;42(4):383-9).

TABLE 5. Performance of ductus venosus in the detection of congenital heart disease

Pathological DV, regardless of NT	Sensitivity (%-95 % CI)	50 (0.27-0.73)
	Specificity (%-95 % CI)	93 (0.88-0.96)
Pathological DV and increased NT	Sensitivity (%-95 % CI)	83 (0.51-0.95)
	Specificity (%-95 % CI)	80 (0.56-0.93)
Pathological DV and normal NT	Sensitivity (%-95 % CI)	19 (0.12-0.29)
	Specificity (%-95 % CI)	96 (0.92-0.98)

CI: confidence interval; DV: ductus venosus; NT: nuchal translucency; CHD: congenital heart disease (adapted from Papatheodorou S, Evangelou E, Makrydimas G, Ioannidis J. First-trimester ductus venosus screening for cardiac defects: a metaanalysis. *BJOG.* 2011;118:1438-1445).

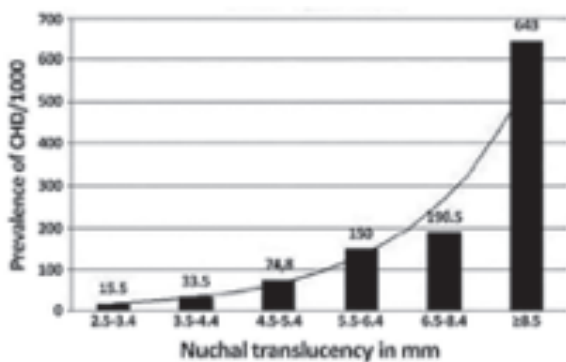
it was normal (Figure 7).

3. *Tricuspid regurgitation*

Pereira et al.,²⁶ analyzed the contribution of tricuspid regurgitation at the time of diagnosis in the first trimester for CHD. Out of almost 41 000 patients, tricuspid insufficiency was observed in 32.9 % of fetuses with CHD and in 1.3 % of fetuses without CHD, and concluded that its use increased the diagnosis of CHD compared to the

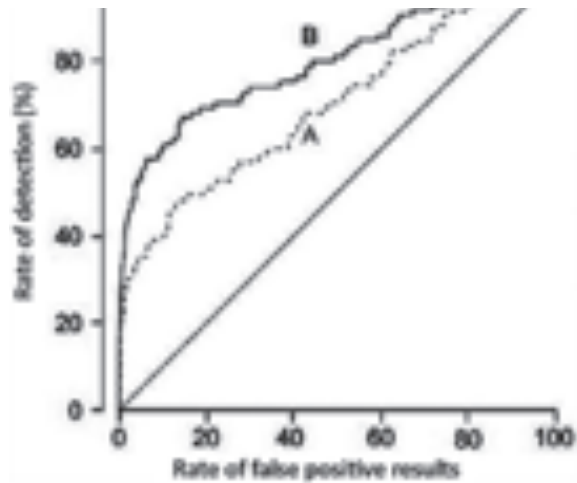
use of the NT alone. In addition, they reported that the rate of detection of CHD, considering any of the 3 markers, was 57.6 % (95 % CI: 47-67.6) (Figure 8).

FIGURE 6. Relation between NT and risk for CHD



NT: nuchal translucency; CHD: congenital heart disease. Adapted from Clur SA, Bilardo CM. Early detection of fetal cardiac abnormalities: how effective is it and how should we manage these patients? *Prenat Diagn.* 2014; 34(13):1235-45.

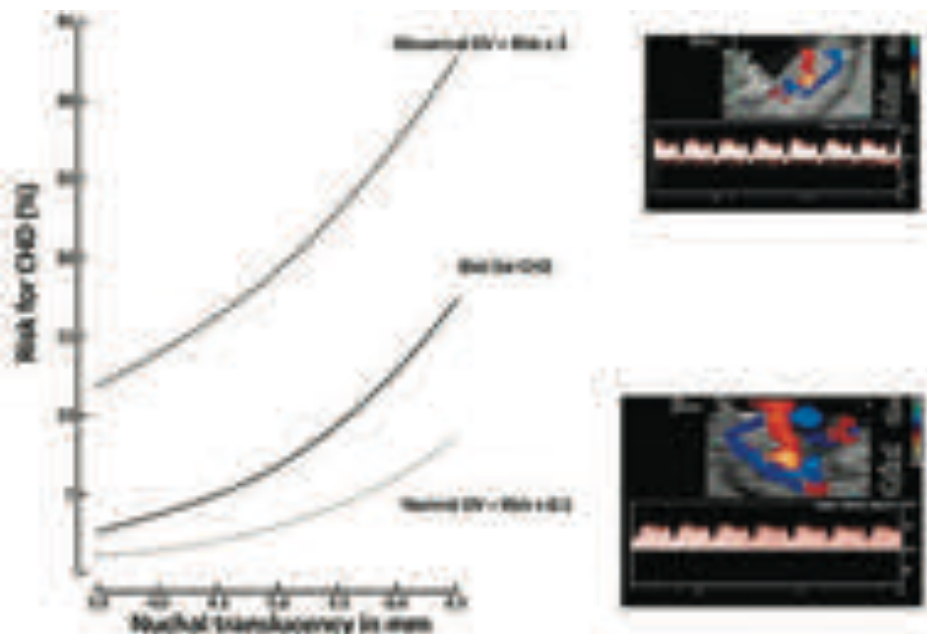
FIGURE 8. Prediction of congenital heart disease using (A) NT and (B) NT + DV + TV



NT: nuchal translucency; DV: ductus venosus; TV: tricuspid valve.

Adapted from Pereira S, Gonopathy R, Syngeloki A, Maiz N, Nicolaides KH. Contribution of fetal tricuspid regurgitation in first-trimester screening for major cardiac defects. *Obstet Gynecol.* 2011 Jun; 117(6):1384-91.

FIGURE 7. Risk for CHD based on NT thickness and DV characteristics



CHD: congenital heart disease; DV: ductus venosus; NT: nuchal translucency.

Adapted from Maiz N, Plasencia W, Dogklis T, Faros E, Nicolaides K. Ductus venosus Doppler in fetuses with cardiac defects and increased nuchal translucency thickness. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008 Mar; 31(3): 256-60.

Management algorithm in case of prenatal diagnosis of a congenital heart disease

If a CHD is suspected in the prenatal period, an attempt should be made to establish its characteristics and determine if it is isolated or associated with other condition, either other malformation and / or a genetic disorder. In this case, the steps to follow include a detailed fetal echocardiogram, a detailed morphological ultrasound, and a genetic assessment.

- Detailed fetal echocardiogram:** It is performed by an expert in the prenatal diagnosis of heart disease for the purpose of establishing its characteristics. This test may include the assessment of the fetal thymus because a large number of fetuses with DiGeorge syndrome have thymic hypoplasia or thymus absence. Therefore, different methods for the prenatal assessment were proposed, including the thymic-thoracic ratio,²⁹ which consists in assessing such ratio in a cross-sectional view of the chest, for the distance between the spine and the sternum and the distance between the aorta and the sternum (Figure 9). Results showed that the mean value was 0.44 ± 0.04 in normal fetuses and 0.25 ± 0.09 in fetuses with 22q11 deletion ($p < 0.001$). However, other groups questioned the usefulness of this ratio because the thymic-thoracic ratio was smaller than in controls, not only in fetuses with 22q11 deletion, but also in those with conotruncal anomalies without 22q11

deletion, so they concluded that results should be interpreted with caution.³⁰

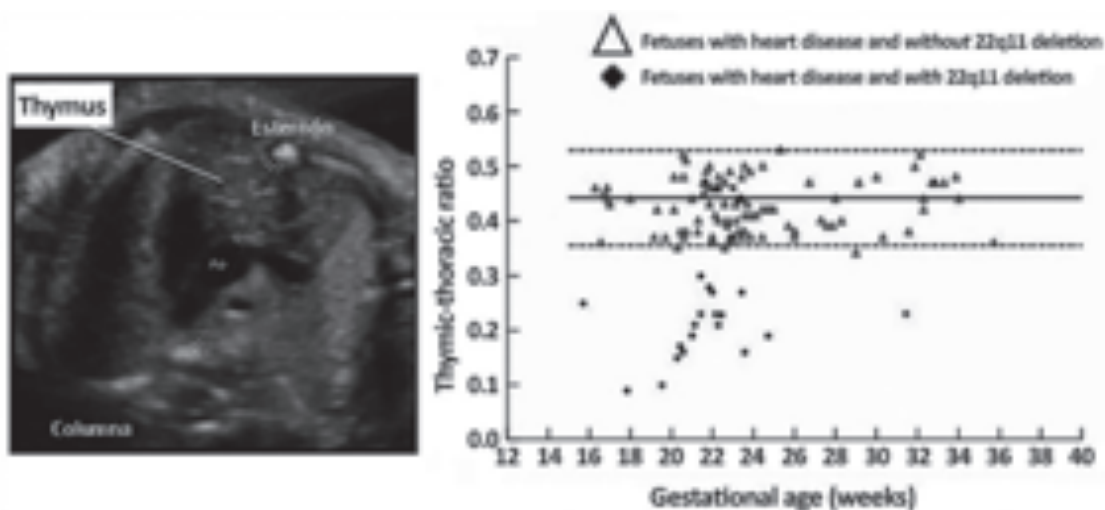
- A detailed morphological ultrasound** is done because approximately 25-45 % of fetuses with CHD have associated extracardiac anomalies, especially atrioventricular canal, tetralogy of Fallot, and abnormal heart position.
- Genetic assessment:** CHD behaves as a risk marker of genetic anomalies. Typical examples include atrioventricular canal and its strong association with trisomy 21 or conotruncal heart defects, which increase the risk for DiGeorge syndrome (22q11 deletion syndrome). Any genetic test that may be done requires invasive procedures, such as chorionic villus sampling or amniocentesis. Maternal risks, such as abdominal wall hematoma or infection, are very low. In relation to pregnancy loss, traditionally it was estimated that these procedures increased the risk by 1 %, but a recent systematic review³¹ showed that risks were smaller:

- Amniocentesis: 0.11 % (95 % CI: -0.04-0.26).
- Chorionic villus sampling: 0.22 % (95 % CI: -0.71-1.16).

Once the specimen is obtained, the material may be assessed for chromosomal anomalies, microdeletion syndromes, and Mendelian disorders. The diagnostic performance will depend on the type of test available.

- Chromosomal testing:** A standard

FIGURE 9. Thymic-thoracic ratio. Showing the measurement technique (on the left) and the difference in the thymic-thoracic ratio between 90 fetuses with heart disease and without 22q11 deletion and 20 fetuses with heart disease and 22q11 deletion



AO: aorta; esternón: sternum; columna: spine.

Adapted from Chaoui RI, Heling KS, Lopez AS, Thiel G, Karl K. The thymic-thoracic ratio in fetal heart defects: a simple way to identify fetuses at high risk for microdeletion 22q11. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2211 Apr; 37(4):397:403.

karyotyping may detect numerical chromosomal abnormalities, such as trisomy 21, and structural chromosomal abnormalities, like unbalanced translocations. The frequency of chromosomal abnormalities will depend on the type of diagnosed CHD.

- **Fluorescent *in situ* hybridization (FISH):** This technique allows to determine the presence of aneuploidies and microdeletions/duplications, e.g., a 22q11 deletion in a conotruncal heart disease.
- **Quantitative fluorescent polymerase chain reaction (QF-PCR):** It allows to make a fast diagnosis (24–48 h) of the most common aneuploidies, such as trisomy 21, 18, 13, and sex chromosome anomalies.
- **Chromosomal microarray analysis (CMA):** A cytogenetic or chromosomal array (or microarray) is a molecular technique that allows to assess deletions or duplications in deoxyribonucleic acid (DNA) regions. Its resolution is 100 times higher than that of karyotyping, so it is useful to diagnose not only aneuploidies and large chromosomal abnormalities that can be detected with the traditional technique, but also other submicroscopic anomalies that are too small to be detected by karyotyping.^{24,25} Different studies have demonstrated that using microarrays in the presence of a CHD improved the detection of genetic anomalies between 7 and 12%.^{32–34} The limitation of this test is its high cost.
- **Whole-genome sequencing or whole-exome sequencing:** Although this test is still being investigated in the prenatal period, some pharmaceutical companies now offer it in certain clinical situations where a genetic anomaly is suspected after a negative array test.

Obstetric follow-up

Once the diagnostic evaluation is completed, which ideally characterized CHD, the next step is to establish if it is isolated or associated with other condition and the family receives counseling on the meaning of the different findings. The usual obstetric follow-up of maternal health should be provided (lab controls, blood pressure, etc.) together with the specialized follow-up of fetal health in order to reach a term pregnancy and prevent prematurity and its neonatal complications.

The type of delivery should be based on the obstetrician's judgment. In general, CHD is not a contraindication for a vaginal delivery. A newborn with a CHD should be delivered by a trained neonatal team at a neonatology unit capable of providing cardiovascular assessment and management.

Fetal therapy in heart anomalies

a. Fetal cardiac interventions

Prenatal interventions that are under investigation and should therefore not be considered a standard of care include valvuloplasty, stent placement, and pericardiocentesis. These procedures do not imply a significant risk for the mother,³⁵ but for the fetus, with a fetal mortality rate of 11% as reported by the International Fetal Cardiac Intervention Registry (<http://www.ifcir.org>).

Fetal critical aortic stenosis may lead to hypoplastic left heart syndrome (HLHS).^{36–39} The purpose of fetal aortic valvuloplasty is to unblock the ventricular outflow tract in order to improve ventricular function and allow left heart structures to develop (*Figure 10*). Fetal pulmonary valvuloplasty in critical pulmonary stenosis^{39,40} may potentially prevent progression to a single ventricle physiology due to severe hypoplasia of the right ventricle.

Severe oval foramen restriction⁴¹ in patients with HLHS leads to an increased pressure on the left atrium, with passive pulmonary vascular congestion and the development of lymphangiectasia and pulmonary vascular remodeling. These patients make up a sub-group with a high early neonatal mortality given that, at birth, they require an emergency balloon atrial septostomy (Rashkind intervention). Stent placement in the interatrial septum in the fetal period is feasible and may allow to reduce neonatal mortality and prevent the progression of the pulmonary vascular damage (*Figure 11*).

Severe pericardial effusion⁴² may lead to death due to cardiac tamponade. In some cases, serial pericardiocenteses (*Figure 12*) or a pericardio-amniotic shunt placement are required.

b. Therapy for arrhythmias

These are uncommon but potentially severe.

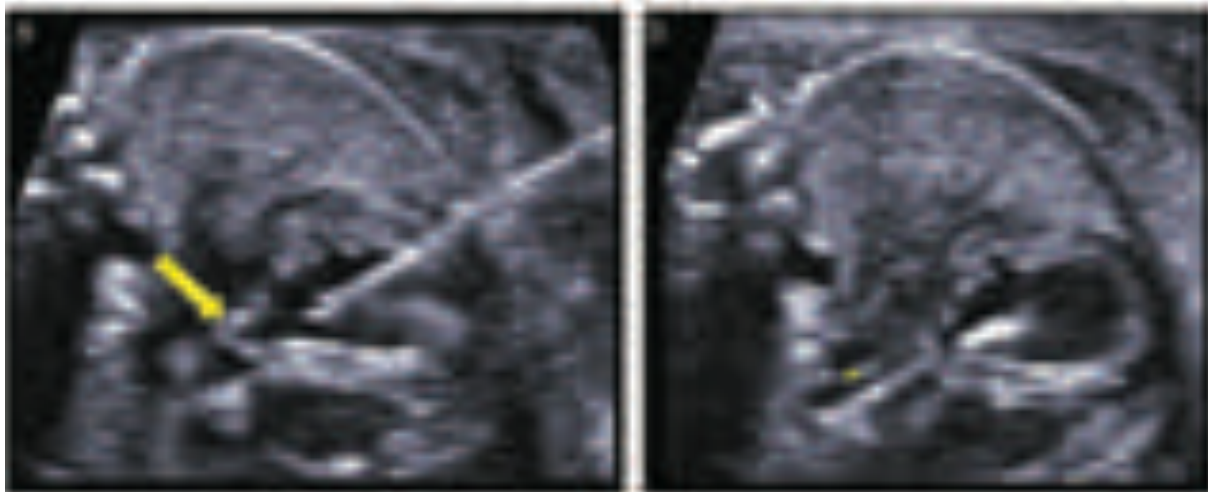
I. Fetal tachyarrhythmias

Most are represented by reentrant supraventricular tachycardia and atrial flutter, and are diagnosed when the fetal heart rate is

above 180-190 beats per minute.⁴³⁻⁴⁸ In general, the strategy with a greater chance for survival encompasses an attempt to reverse arrhythmia *in utero*; to this end, since this procedure may be very difficult, it is important to follow strict management protocols. The most commonly used antiarrhythmic agents include digoxin, flecainide, and sotalol and, to a lesser extent, amiodarone, and they may be used alone or in

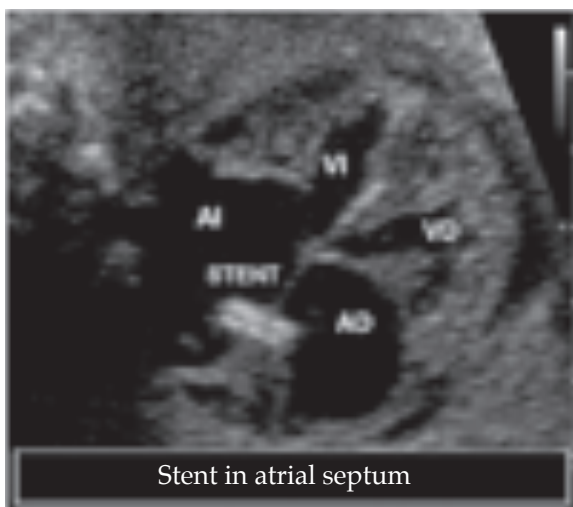
combination (especially in the case of fetuses with hydrops). A strict cardiac assessment and control of the mother is critical because all antiarrhythmic agents are potentially arrhythmogenic. The case of an intrauterine pacemaker placed in a fetus with refractory hydrops has been published recently,⁴⁹ but this procedure is still in the early phases of investigation.

FIGURE 10. Aortic valvuloplasty in a fetus with critical aortic stenosis



(a) Shows the needle inside the left ventricle facing the outflow tract (arrow). (b) Shows the guidewire (*) through the aortic valve, before inflating the valvuloplasty balloon.

FIGURE 11. Fetal septostomy with stent placement. Four-chamber view with stent placed in the interatrial septum



Stent in atrial septum

AD: right atrium; AI: left atrium
VI: left ventricle; VD: right ventricle.

FIGURE 12. Fetal pericardiocentesis in a fetus with a cardiac diverticulum, showing the needle (arrows) going into the pericardial cavity through the fetal thorax to drain a severe blood effusion



VI: left ventricle; VD: right ventricle;
hemopericardio: hemopericardium; columna: spine.

II. Fetal bradyarrhythmias

These are defined by a heart rate persistently below 100-110 beats per minute. Fetal bradyarrhythmias may occur in fetuses with structural heart disease or without an evident anomaly. In those without a structural heart disease, it is necessary to establish maternal levels of anti-Ro (anti-SSA) and anti-La (anti-SSB) antibodies which, due to transplacental transfer, may result in conduction system damage and myocardial function involvement caused by the development of fibroelastosis, so the risk for complete atrioventricular block is 1-2 % in those without family history and 15-20 % in those with a prior affected child.¹⁰

Potential benefits have been described with the administration of corticosteroids to the mother, associated or not with sympathomimetic drugs, in case of prolonged mechanical PR interval (first- or second-degree block) or in the presence of fibroelastosis,⁵⁰ but data are limited.⁵⁰

FINAL COMMENT

In spite of the importance of prenatal diagnosis of CHD, the rate of detection is still low in the general population. This reflects the limitations of prenatal diagnosis and warrants any effort made to improve knowledge in this area for the purpose of enhancing perinatal outcomes in children with CHD. ■

REFERENCES

- Ailes EC, Gilboa SM, Riehle-Colarusso T, Johnson CY, et al. Prenatal diagnosis of nonsyndromic congenital heart defects. *Prenat Diagn.* 2014; 34(3):214-22.
- Van Velzen CL, Clur SA, Rijlaarsdam ME, Bax CJ, et al. Prenatal detection of congenital heart disease—results of a national screening programme. *BJOG.* 2016; 123(3):400-7.
- Hautala J, Gissler M, Ritvanen A, Tekay A, et al. The implementation of a nationwide anomaly screening programme improves prenatal detection of major cardiac defects: an 11-year national population-based cohort study. *BJOG.* 2019; 126(7):864-73.
- Ramaekers P, Mannaerts D, Jacquemyn Y. Re: Prenatal detection of congenital heart disease—results of a national screening programme. *BJOG.* 2015; 122(10):1420-1.
- Van Velzen CL, Ket JCF, Van de Ven PM, Blom NA, et al. Systematic review and meta-analysis of the performance of second-trimester screening for prenatal detection of congenital heart defects. *Int J Gynaecol Obstet.* 2018; 140(2):137-45.
- Marantz P, Grinenco S, Pestchanker F, Meller CH, et al. Prenatal diagnosis of CHDs: a simple ultrasound prediction model to estimate the probability of the need for neonatal cardiac invasive therapy. *Cardiol Young.* 2016; 26(2):347-53.
- International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology, Carvalho JS, Allan LD, Chaoui R, Copel JA, et al. ISUOG Practice Guidelines (updated): sonographic screening examination of the fetal heart. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2013; 41(3):348-59.
- Miller JL, De Veciana M, Turan S, Kush M, et al. First-trimester detection of fetal anomalies in pregestational diabetes using nuchal translucency, ductus venosus Doppler, and maternal glycosylated hemoglobin. *Am J Obstet Gynecol.* 2013; 208(5):385.e1-8.
- Elmekkawi SF, Mansour GM, Elsafty MS, Hassanin AS, et al. Prediction of Fetal Hypertrophic Cardiomyopathy in Diabetic Pregnancies Compared with Postnatal Outcome. *Clin Med Insights Womens Health.* 2015; 8:39-43.
- Panaite AM, Nicolaidis K. Maternal autoimmune disorders and fetal defects. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2018; 31(13):1798-1806.
- Mandelbrot L. Fetal varicella - diagnosis, management, and outcome. *Prenat Diagn.* 2012; 32(6):511-8.
- Boucoiran I, Castillo E. No. 368-Rubella in pregnancy. *J Obstet Gynaecol Can.* 2018; 40(12):1646-56.
- Prefumo F, Fichera A, Fratelli N, Sartori E. Fetal anemia: Diagnosis and management. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2019. [Epub ahead of print].
- Keighley CL, Skrzypek HJ, Wilson A, Bonning MA, et al. Infections in pregnancy. *Med J Aust.* 2019. [Epub ahead of print].
- Drose JA. Scanning: Indications and Technique. In: Drose JA. *Fetal Echocardiography.* 2nd ed. Missouri: Saunders; 2010. Págs.15-72.
- Weston J, Bromley R, Jackson CF, Adab N, et al. Monotherapy treatment of epilepsy in pregnancy: congenital malformation outcomes in the child. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016; 11:CD010224.
- Hecher K, Gardiner HM, Diemert A, Bartmann P. Long-term outcomes for monochorionic twins after laser therapy in twin-to-twin transfusion syndrome. *Lancet Child Adolesc Health.* 2018; 2(7):525-35.
- Salomon LJ, Alfirevic Z, Berghella V, Bilardo C, et al. Practice guidelines for performance of the routine mid-trimester fetal ultrasound scan. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2011; 37(1):116-26.
- Hernandez-Andrade E, Patwardhan M, Cruz-Lemini M, Luewan S. Early Evaluation of the Fetal Heart. *Fetal Diagn Ther.* 2017; 42:161-73.
- Rossi AC, Prefumo F. Accuracy of ultrasonography at 11–14 weeks of gestation for detection of fetal structural anomalies: a systematic review. *Obstet Gynecol.* 2013; 122(6):1160-7.
- Van Mieghem T, Hindryckx A, Van Calsteren K. Early fetal anatomy screening: who, what, when and why? *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2015; 27(2):143-50.
- McAuliffe FM, Trines J, Nield LE, Chitayat D, et al. Early fetal echocardiography—a reliable prenatal diagnosis tool. *Am J Obstet Gynecol.* 2005; 193(3 Pt 2):1253-9.
- Sotiriadis A, Papatheodorou S, Eleftheriades M, Makrydimas G. Nuchal translucency and major congenital heart defects in fetuses with normal karyotype: a meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2013; 42(4):383-9.
- Papatheodorou S, Evangelou E, Makrydimas G, Ioannidis J. First-trimester ductus venosus screening for cardiac defects: a meta-analysis. *BJOG.* 2011; 118(12):1438-45.
- Maiz N, Plasencia W, Dagklis T, Faros E, et al. Ductus venosus Doppler in fetuses with cardiac defects and increased nuchal translucency thickness. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2008; 31(3):256-60.
- Pereira S, Ganapathy R, Syngelaki A, Maiz N, et al. Contribution of fetal tricuspid regurgitation in first-trimester screening for major cardiac defects. *Obstet Gynecol.* 2011; 117(6):1384-91.
- Salomon LJ, Alfirevic Z, Bilardo CM, Chalouhi GE, et al. ISUOG practice guidelines: performance of first-trimester fetal ultrasound scan. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2013; 41(1):102-13.

28. Clur SA, Bilardo CM. Early detection of fetal cardiac abnormalities: how effective is it and how should we manage these patients? *Prenat Diagn.* 2014; 34(13):1235-45.
29. Chaoui R, Heling KS, Lopez AS, Thiel G, et al. The thymic-thoracic ratio in fetal heart defects: a simple way to identify fetuses at high risk for microdeletion 22q11. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2011; 37(4):397-403.
30. Bataeva R, Bellsham-Revell H, Zidere V, Allan LD. Reliability of fetal thymus measurement in prediction of 22q11.2 deletion: a retrospective study using four-dimensional spatiotemporal image correlation volumes. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2013; 41(2):172-6.
31. Akolekar R, Beta J, Picciarelli G, Ogilvie C, et al. Procedure-related risk of miscarriage following amniocentesis and chorionic villus sampling: a systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2015; 45(1):16-26.
32. Hillman SC, McMullan DJ, Hall G, Togneri FS, et al. Use of prenatal chromosomal microarray: prospective cohort study and systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2013; 41(6):610-20.
33. Committee on Genetics and the Society for Maternal-Fetal Medicine. Committee Opinion No.682: Microarrays and Next-Generation Sequencing Technology: The Use of Advanced Genetic Diagnostic Tools in Obstetrics and Gynecology. *Obstet Gynecol.* 2016; 128(6):e262-8.
34. Jansen FA, Blumenfeld YJ, Fisher A, Cobben JM, et al. Array comparative genomic hybridization and fetal congenital heart defects: a systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2015; 45(1):27-35.
35. Wohlmuth C, Tulzer G, Arzt W, Gitter R, et al. Maternal aspects of fetal cardiac intervention. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2014; 44(5):532-7.
36. Marantz P, Aiello H, Grinenco S, Izbizky G, et al. Foetal aortic valvuloplasty: experience of five cases. *Cardiol Young.* 2013; 23(5):675-81.
37. Marantz P, Grinenco S. Fetal intervention for critical aortic stenosis: advances, research and postnatal follow-up. *Curr Opin Cardiol.* 2015; 30(1):89-94.
38. Friedman KG, Sleeper LA, Freud LR, Marshall AC, et al. Improved technical success, postnatal outcome and refined predictors of outcome for fetal aortic valvuloplasty. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2018; 52(2):212-20.
39. Otaño L, Meller CH, Aiello H. Avances en terapia fetal. *Arch Argent Pediatr.* 2013; 111(4):332-44.
40. Tworetzky W, McElhinney DB, Marx GR, Benson CB, et al. *In utero* valvuloplasty for pulmonary atresia with hypoplastic right ventricle: techniques and outcomes. *Pediatrics.* 2009; 124(3):e510-8.
41. Kalish BT, Tworetzky W, Benson CB, Wilkins-Haug L, et al. Technical challenges of atrial septal stent placement in fetuses with hypoplastic left heart syndrome and intact atrial septum. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2014; 84(1):77-85.
42. McAuliffe FM, Hornberger LK, Johnson J, Chitayat D, et al. Cardiac diverticulum with pericardial effusion: report of two new cases treated by *in-utero* pericardiocentesis and a review of the literature. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2005; 25(4):401-4.
43. Hui L, Bianchi D. Prenatal pharmacotherapy for fetal anomalies: a 2011 update. *Prenat Diagn.* 2011; 31(7):735-43.
44. Maeno Y, Hirose A, Kanbe T, Hori D. Fetal arrhythmia: prenatal diagnosis and perinatal management. *J Obstet Gynaecol Res.* 2009; 35(4):623-9.
45. Oudijk MA, Ruskamp JM, Ambachtsheer BE, Ververs TF, et al. Drug treatment of fetal tachycardias. *Paediatr Drugs.* 2002; 4(1):49-63.
46. Jaeggi ET, Carvalho JS, De Groot E, Api O, et al. Comparison of transplacental treatment of fetal supraventricular tachyarrhythmias with digoxin, flecainide, and sotalol: results of a nonrandomized multicenter study. *Circulation.* 2011; 124(16):1747-54.
47. Shah A, Moon-Grady A, Bhogal N, Collins KK, et al. Effectiveness of sotalol as first-line therapy for fetal supraventricular tachyarrhythmias. *Am J Cardiol.* 2012; 109(11):1614-8.
48. Bravo-Valenzuela NJ, Rocha LA, Machado Nardoza LM, Araujo Júnior E. Fetal cardiac arrhythmias: Current evidence. *Ann Pediatr Cardiol.* 2018; 11(2):148-63.
49. Stirnemann J, Maltret A, Haydar A, Stos B, et al. Successful *in utero* transesophageal pacing for severe drug-resistant tachyarrhythmia. *Am J Obstet Gynecol.* 2018; 219(4):320-5.
50. Kan N, Silverman ED, Kingdom J, Dutil N, et al. Serial echocardiography for immune-mediated heart disease in the fetus: results of a risk-based prospective surveillance strategy. *Prenat Diagn.* 2017; 37(4):375-82.

Sarcomas de partes blandas en pacientes menores de 2 años. Serie de casos

Soft tissue sarcomas in infants. Case series

Dr. Gonzalo Magno^a, Dr. José I. Albergo^a, Dra. Patricia Streitenberger^a, Dr. Miguel Ayerza^a,
Dr. Germán Fafalli^a y Dr. Luis Aponte-Tinao^a

RESUMEN

Los sarcomas de partes blandas en menores de 2 años son infrecuentes. Durante 2007-2017, 445 pacientes con sarcomas de partes blandas fueron tratados en nuestra Institución; 6 (el 0,5%) eran menores de 2 años. Se analizaron los resultados clínicos y oncológicos en este grupo. La edad media de diagnóstico fue 15 meses. Cuatro eran varones y 2, mujeres. El seguimiento promedio fue 29 meses. El fibrosarcoma (n=4) fue la variedad más frecuente. Cinco fueron tratados con cirugía de conservación del miembro; al restante se le realizó amputación. Todos realizaron tratamiento adyuvante con quimioterapia. La supervivencia a 24 meses fue del 100%. Dos pacientes presentaron recidiva local; ambos casos, antes de los 24 meses. El tratamiento quirúrgico asociado a la quimioterapia impresiona ser la mejor opción terapéutica. La proporción de recurrencia local es alta para este grupo de pacientes luego de la cirugía de conservación del miembro.

Palabras clave: sarcoma de tejidos blandos, infantes, rhabdomyosarcoma, cirugía.

ABSTRACT

Soft tissue sarcomas in children under 2 years of age are infrequent. During 2007-2017, a total of 445 patients diagnosed with soft tissue sarcomas were treated at our institution, 6 (0.5%) were under 2 years. We analysed clinical and oncologic outcomes in this select group. The mean age of diagnosis was 15 months. Four patients were male and 2 female. The mean follow-up time was 29 months. Fibrosarcoma (n = 4) was the most frequent diagnosis. Five patients were treated with limb salvage surgery, and the remaining one had to undergo amputation. All patients received adjuvant treatment with chemotherapy. The 24-month survival rate was 100%. Two patients presented a local recurrence before 24-months follow-up. Surgical treatment associated with chemotherapy seems to be the best therapeutic option. Local recurrence rate after limb salvage surgery is high for this group of patients.

Key words: infants, rhabdomyosarcoma, surgery, soft tissue sarcomas.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2020.e162>

a. Hospital Italiano de Buenos Aires, Buenos Aires, Argentina.

Correspondencia:

Dr. Gonzalo Magno: gonzalo.magno@hospitalitaliano.org.ar

Financiamiento: Ninguno.

Conflicto de intereses: Ninguno que declarar.

Recibido: 17-12-2018

Aceptado: 30-9-2019

Cómo citar: Magno G, Albergo JI, Streitenberger P, Ayerza M, et al. Sarcomas de partes blandas en pacientes menores de 2 años. Serie de casos. *Arch Argent Pediatr* 2020;118(2):e162-e165.

INTRODUCCIÓN

Los sarcomas de partes blandas en pacientes pediátricos representan un pequeño porcentaje de los tumores malignos de esta población. Se dividen en 2 grandes grupos: rhabdomyosarcomas y no rhabdomyosarcomas.¹ Pueden localizarse tanto en las extremidades como en el esqueleto axial y se caracterizan por presentar mejor pronóstico que en los adultos. Pueden desarrollarse en cualquier parte del cuerpo como una masa expansiva dolorosa y estar acompañados de síntomas específicos en función de su lugar anatómico.

La mayoría de los casos descritos son en pacientes menores de 6 años; sin embargo, son infrecuentes los reportes en los menores de 2 años.^{2,3} La edad de presentación del tumor constituye un factor pronóstico, y es peor en los niños más jóvenes.⁴ Otros factores pronósticos descritos han sido la localización del tumor (extremidades vs. centrales), el grado histológico y el tipo de tumor (rhabdomyosarcomas vs. no rhabdomyosarcomas).^{2,5}

El tratamiento principal en la población pediátrica de los sarcomas de partes blandas es la resección quirúrgica en bloque, con márgenes libres de tumor, asociada o no a quimioterapia. A diferencia de la población adulta, la radioterapia no suele indicarse rutinariamente debido a las potenciales complicaciones, que incluyen alteraciones del crecimiento o desarrollo de tumores secundarios.⁶

El objetivo de nuestro estudio fue evaluar a un grupo de pacientes menores de 2 años con sarcoma de partes blandas, así como los resultados oncológicos y clínicos, y determinar la proporción de la patología en este rango etario en nuestra Institución.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó una búsqueda retrospectiva en nuestra base de datos oncológica entre 2007 y 2017 de todos los pacientes con diagnóstico de sarcoma de partes blandas tratados quirúrgicamente. Se incluyeron solo para el análisis pacientes menores de 2 años con diagnóstico de sarcoma de partes blandas confirmado por histología, tratados quirúrgicamente y con un seguimiento mínimo de 24 meses. No hubo pacientes con este diagnóstico que no hubieran recibido tratamiento quirúrgico en nuestra Institución.

El tratamiento de elección en todos los casos fue quirúrgico y estuvo a cargo del equipo de Ortopedia Oncológica de nuestra Institución. Todos los pacientes fueron discutidos antes en ateneo multidisciplinario y el diagnóstico inicial se realizó a través de la punción para la biopsia. Los márgenes, así como el diagnóstico final, fue definido por un patólogo especializado en Patología Oncológica Musculoesquelética.

Se analizaron todas las historias clínicas de los pacientes para la recolección de los datos demográficos y clínicos a través de un observador independiente (GM). Para el análisis de la sobrevida global, se utilizó el método de Kaplan-Meier. Se definió como el tiempo desde el diagnóstico hasta el último seguimiento o evento de muerte.

RESULTADOS

De un total de 445 pacientes con sarcomas de partes blandas tratados en nuestra Institución, 6 eran menores de 2 años y cumplían con los criterios de inclusión. La proporción de sarcomas de partes blandas en menores de 6 años fue del 0,5 %. La edad media de la serie fue de 15 meses (rango de 3 a 24 meses) y el seguimiento promedio fue de 76 meses (de 24 a 132 meses). El diagnóstico más frecuente fue fibrosarcoma (n = 4), seguido por rhabdomyosarcoma (n = 1) y sarcoma sinovial (n = 1).

Resultados oncológicos

La sobrevida de la serie fue del 100 % a los 5 años. Un solo paciente presentó metástasis a distancia (fémur distal), la cual desarrolló a los 11 meses, y fue tratado con una desarticulación de cadera. Se encontraba libre de enfermedad al momento del último control (56 meses). La sobrevida libre de enfermedad de la serie fue del 92 % (intervalo de confianza -IC- del 95 %: 76-107) a los 12 meses y del 75 % (IC 95 %: 50-99) a los 24 meses.

En todos los casos, el tratamiento de elección fue quimioterapia asociada a resección quirúrgica. Cinco pacientes pudieron ser tratados con cirugías de conservación del miembro, mientras que un paciente requirió de una amputación infrapatelar por compromiso del pie y articulación tibioastragalina. Todos los pacientes cumplieron con el esquema de quimioterapia posoperatorio.

De los 5 pacientes tratados con cirugía de conservación del miembro, 3 fueron resecciones del miembro inferior y 2 del miembro superior. En 4 casos, los márgenes de resección resultaron libres de neoplasia y, en un paciente, se obtuvieron márgenes contaminados, por lo que se indicó radioterapia posoperatoria.

Dos de los 6 pacientes presentaron una recurrencia local y los casos libres de recurrencia local (ELRL) fueron, a 12 meses, el 86 % (IC 95 %: 54-113) y el 67 % (IC 95 %: 29-99) a 24 meses de la cirugía. Todas las recidivas locales se presentaron antes de los 2 años (10/13 meses) y fueron tratadas con nuevas resecciones oncológicas con márgenes libres. Los dos pacientes se encontraban libres de enfermedad al momento del último control (*Figura 1*).

DISCUSIÓN

Los sarcomas pediátricos de partes blandas son una patología infrecuente cuyo tratamiento difiere del de la población adulta. La mayoría de los trabajos en la literatura evalúan a la población pediátrica menor de 18 años en conjunto. Específicamente en el caso de los menores de 2 años, es una patología aún menos reportada.

Trabajos previos han demostrado que la edad constituye un factor pronóstico en los sarcomas. Es peor la expectativa en este subgrupo. No está clara la causa, ya que la biología del tumor no parece variar. Se ha propuesto que, en estos pacientes, podría administrarse una dosis de radioterapia menor, dada una mayor preocupación por los posibles efectos adversos, así como una menor tolerancia de estos pacientes a la quimioterapia.^{2,7}

Siendo la cirugía la herramienta fundamental para el tratamiento de esta patología, su éxito depende, principalmente, de poder obtener márgenes libres, lo que disminuye la incidencia de recurrencia local.⁸ En nuestra serie, la cirugía fue el pilar fundamental de tratamiento, y, en 5, se pudo realizar una cirugía de conservación del miembro. Los márgenes son siempre un factor fundamental a la hora de las recidivas locales, y está menos comprobada su relación con respecto

a la sobrevida. Sin embargo, es obligatorio tratar de garantizar márgenes libres de tumor.⁹

La radioterapia ha sido descrita como un tratamiento adyuvante efectivo para los sarcomas de partes blandas, principalmente, por su potencial de reducir el riesgo de recidiva local.^{10,11} Debido a los posibles efectos adversos en este grupo etario en particular, no suele utilizarse cuando los márgenes quirúrgicos son satisfactorios.¹² De los 6 pacientes incluidos en el estudio, solo 1 recibió radioterapia. Posiblemente, radique ahí la explicación de nuestra alta recidiva local. La quimioterapia presenta su principal utilidad para los tumores de tipo rhabdomyosarcoma, los cuales fueron una minoría en nuestra serie.

En cuanto a la localización tumoral, si bien los tumores del esqueleto axial tienen peor pronóstico y mayor recurrencia que en las extremidades, en gran parte, debido a la posibilidad de una amputación, en nuestra serie, no se han encontrado diferencias significativas entre ambas localizaciones.¹³ La presencia de metástasis, según la literatura, representa el factor de peor pronóstico para estos pacientes, si bien no se puede decir que haya sido el caso en nuestra serie.¹⁴

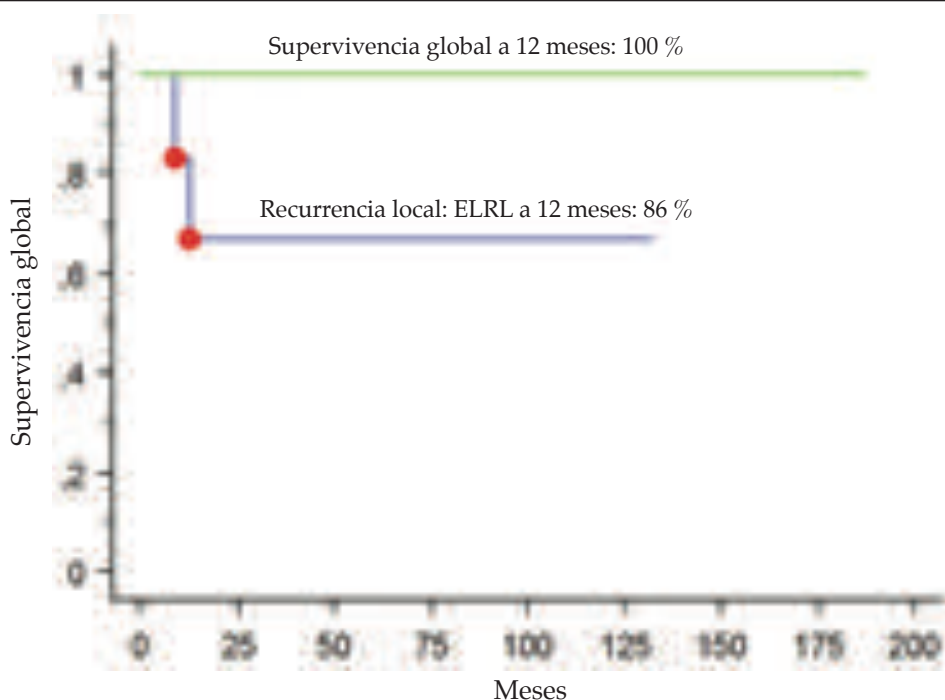
El trabajo tiene limitaciones por ser retrospectivo, con un bajo número de pacientes, heterogéneo en términos de diagnóstico y con un corto tiempo de seguimiento. Sin embargo, se trata de una patología infrecuente, poco reportada en la literatura y en un subgrupo selecto de pacientes, que resulta un desafío.

En conclusión, los sarcomas de partes blandas en menores de 2 años son infrecuentes. El tratamiento quirúrgico con márgenes libres asociado a quimioterapia impresiona ser la mejor opción terapéutica. La cirugía de conservación del miembro es posible; no obstante, el porcentaje de recurrencia local es alto. La radioterapia debe ser evaluada en cada paciente en particular. ■

REFERENCIAS

1. Cheung MC, Zhuge Y, Yang R, Ogilvie MP, et al. Incidence and outcomes of extremity soft-tissue sarcomas in children. *J Surg Res.* 2010; 163(2):282-9.
2. Malempati S, Rodeberg DA, Donaldson SS, Lyden ER, et al. Rhabdomyosarcoma in infants younger than 1 year: a report from the Children's Oncology Group. *Cancer.* 2011; 117(15):3493-501.
3. Perez EA, Kassira N, Cheung MC, Koniaris LG, et al. Rhabdomyosarcoma in children: a SEER population based study. *J Surg Res.* 2011; 170(2):e243-51.
4. Sultan I, Qaddoumi I, Yaser S, Rodriguez-Galindo C, et al. Comparing adult and pediatric rhabdomyosarcoma in the

FIGURA 1. Gráfico de Kaplan-Meier para la supervivencia global y la tasa de recurrencia local



ELRL: evento libre de recurrencia local.

- surveillance, epidemiology and end results program, 1973 to 2005: an analysis of 2,600 patients. *J Clin Oncol.* 2009; 27(20):3391-7.
5. Guadagnolo BA, Zagars GK, Ballo MT, Strom SS, et al. Mortality after cure of soft-tissue sarcoma treated with conservation surgery and radiotherapy. *Cancer.* 2008; 113(2):411-8.
 6. Ferrari A, Miceli R, Rey A, Oberlin O, et al. Non-metastatic unresected paediatric non-rhabdomyosarcoma soft tissue sarcomas: results of a pooled analysis from United States and European groups. *Eur J Cancer.* 2011; 47(5):724-31.
 7. Amer KM, Thomson JE, Congiusta D, Dobitsch A, et al. Epidemiology, incidence, and survival of rhabdomyosarcoma subtypes: SEER and ICES database analysis. *J Orthop Res.* 2019; 37(10):2226-30.
 8. Loeb DM, Thornton K, Shokek O. Pediatric soft tissue sarcomas. *Surg Clin North Am.* 2008; 88(3):615-27.
 9. Sambri A, Bianchi G, Cucurnia I, Gambarotti M, et al. Pediatric soft tissue sarcoma of the limbs: clinical outcome of 97 patients. *Eur J Orthop Surg Traumatol.* 2018; 28(1):1-7.
 10. Blakely ML, Spurbeck WW, Pappo AS, Pratt CB, et al. The impact of margin of resection on outcome in pediatric nonrhabdomyosarcoma soft tissue sarcoma. *J Pediatr Surg.* 1999; 34(5):672-5.
 11. Panda SP, Chinnaswamy G, Vora T, Prasad M, et al. Diagnosis and management of rhabdomyosarcoma in children and adolescents: ICMR consensus document. *Indian J Pediatr.* 2017; 84(5):393-402.
 12. Bradley JA, Kayton ML, Chi Y-Y, Hawkins DS, et al. Treatment approach and outcomes in infants with localized rhabdomyosarcoma: A report from the Soft Tissue Sarcoma Committee of the Children's Oncology Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2019; 103(1):19-27.
 13. Spunt SL, Pratt CB, Rao BN, Pritchard M, et al. Childhood carcinoid tumors: the St Jude Children's Research Hospital experience. *J Pediatr Surg.* 2000; 35(9):1282-6.
 14. Pappo AS, Rao BN, Jenkins JJ, Merchant T, et al. Metastatic nonrhabdomyosarcomatous soft-tissue sarcomas in children and adolescents: the St. Jude Children's Research Hospital experience. *Med Pediatr Oncol.* 1999; 33(2):76-82.

Mastoiditis aguda con complicación intracraneal. Reporte de un caso pediátrico

Acute mastoiditis with intracranial complication in a pediatric patient

Lic. Sara Laliena Aznar^a, Lic. Cayetana Verástegui Martínez^b, Lic. Raquel Bernadó Fonz^a,
Lic. Irene Baquedano Lobera^a y Lic. Matilde Bustillo Alonso^c

RESUMEN

La mastoiditis aguda es una infección de las celdillas mastoideas, generalmente, secundaria a la progresión de una otitis media aguda. Las bacterias aisladas con más frecuencia en las mastoiditis son *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes* y *Staphylococcus aureus*. La infección mastoidea puede extenderse por contigüidad, afectar a estructuras vecinas y dar lugar a complicaciones intra- o extracraneales. Las más frecuentes son las intracraneales, entre las que se incluyen la meningitis, el absceso cerebeloso o del lóbulo temporal, el absceso epi- o subdural y la trombosis de senos venosos. Se presenta el caso de una niña de 4 años que desarrolló dos complicaciones intracraneales (absceso epidural y trombosis de senos venosos transverso y sigmoideo) a partir de una mastoiditis aguda producida por *Streptococcus pyogenes*.

Palabras clave: mastoiditis, absceso epidural, trombosis de los senos intracraneales, pediatría.

ABSTRACT

Acute mastoiditis is an infection that affects the mastoid air-cell system, usually due to the progression of an acute otitis media. The bacteria most frequently isolated in acute mastoiditis are *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes* and *Staphylococcus aureus*. The mastoid infection can extend affecting contiguous structures and producing intra or extracranial complications. The most frequent ones are intracranial complications, including meningitis, temporal lobe or cerebellar abscess, epidural or subdural abscess and venous sinus thrombosis.

We present the case of a 4-year-old girl who developed two intracranial complications (intracranial epidural abscess and transverse and sigmoid sinus thrombosis) initiated in an acute mastoiditis produced by *Streptococcus pyogenes*.

Key words: mastoiditis, epidural abscess, intracranial sinus thrombosis, pediatrics.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2020.e166>

- Servicio de Pediatría, Hospital Infantil Miguel Servet, Zaragoza, España.
- Servicio de Pediatría, Hospital Ernest Lluch, Calatayud.
- Unidad de Infectología Pediátrica, Hospital Infantil Miguel Servet, Zaragoza, España.

Correspondencia:

Lic. Sara Laliena Aznar: saralaliena@gmail.com

Financiamiento: Ninguno.

Conflicto de intereses: Ninguno que declarar.

Recibido: 14-1-2019

Aceptado: 16-9-2019

Cómo citar: Laliena Aznar S, Verástegui Martínez C, Bernadó Fonz R, Baquedano Lobera I, Bustillo Alonso M. Mastoiditis aguda con complicación intracraneal. Reporte de un caso pediátrico. *Arch Argent Pediatr* 2020;118(2):e166-e169.

INTRODUCCIÓN

La mastoiditis aguda (MA) aparece como resultado de la extensión de una otitis media aguda (OMA) y provoca la infección de las celdillas mastoideas del hueso temporal. Se trata de la complicación más frecuente de una OMA.

La MA es una enfermedad potencialmente grave que debe sospecharse ante la presencia de celulitis en la región mastoidea, junto con el despegamiento del pabellón auricular. Tras la inflamación inicial de la mastoidea, esta puede evolucionar hacia la destrucción de las celdillas óseas, con el consiguiente riesgo de extensión a estructuras vecinas, lo que da lugar a complicaciones tanto intra- como extracraneales (las primeras son las más frecuentes). La sospecha clínica ante situaciones de riesgo puede orientar el diagnóstico y permitir la instauración de un tratamiento precoz para evitar la progresión de la infección con el desarrollo de complicaciones mayores.

Se presenta el caso de una niña de 4 años con diagnóstico de MA, que desarrolló sintomatología neurológica, motivo por el cual se amplió el estudio. Se confirmó, de esta forma, la extensión de la infección, con el diagnóstico de absceso epidural y la trombosis de los senos transversos y sigmoideos.

CASO CLÍNICO

Niña de 4 años sin antecedentes patológicos y correctamente vacunada, que presentó un cuadro febril de 4 días de evolución. Se diagnosticó faringoamigdalitis aguda, y se inició el tratamiento con amoxicilina a razón de 50 mg/kg/día.

Tras 4 días de antibioterapia, continuó febril y comenzó con la sensación de giro de objetos y lateralización de la marcha. En la exploración, se constató el tímpano izquierdo congestivo y

maniobra de Romberg positiva. Ante la clínica descrita, se sospechó OMA complicada, por lo que se extrajo analítica, que mostró proteína C reactiva (PCR) de 30,6 mg/dl y 15720 leucocitos/mcl con 12500 neutrófilos/mcl.

FIGURA 1. Tomografía computada craneal con imagen ovoidea, hipodensa y bien delimitada que corresponde a un absceso epidural intracraneal



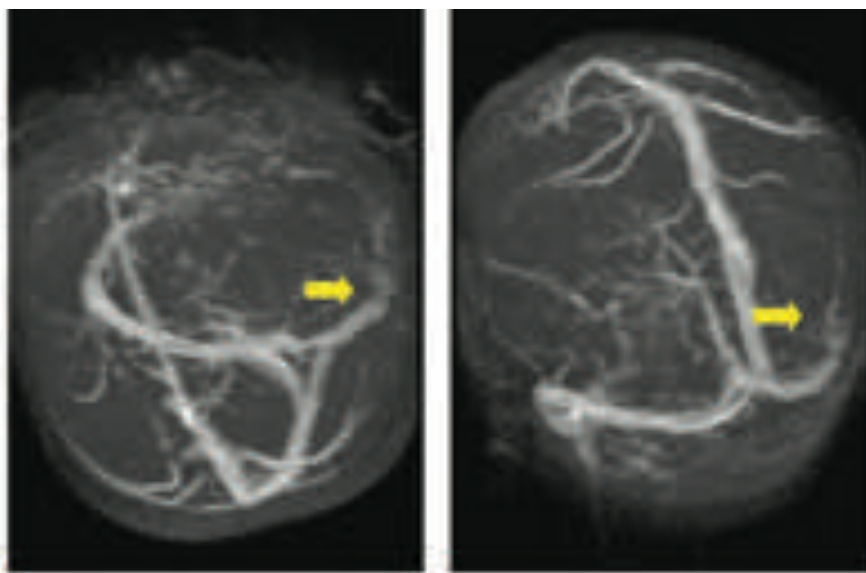
Se decidió el ingreso hospitalario para el tratamiento con amoxicilina-clavulánico intravenoso. Tras 24 horas, la paciente quedó afebril, pero se evidenció el despegamiento del pabellón auricular izquierdo, y se asoció cefalea a los síntomas periféricos previos. Por este motivo, se decidió la realización de la tomografía axial computada (TAC) craneal, y se visualizó una colección epidural izquierda de 7 x 10 x 24 mm (Figura 1).

Ante la MA con complicación intracraneal, se modificó la antibioterapia y comenzó con cefotaxima, vancomicina y metronidazol. Al mismo tiempo, se solicitó la evaluación por parte de Otorrinolaringología, quienes realizaron el drenaje de mastoides y colocaron un tubo de drenaje transtimpánico. Se cultivó la muestra del drenaje mastoideo, con crecimiento de *Streptococcus pyogenes*, sensible a los antibióticos habituales.

Continuando el estudio, con el fin de descartar complicaciones asociadas al absceso epidural, se decidió realizar una resonancia magnética nuclear (RMN) craneal. Se evidenció la trombosis de los senos transverso y sigmoideo (Figura 2), y se añadió enoxaparina subcutánea al tratamiento.

La evolución de la paciente fue favorable, con desaparición de la cefalea y la clínica periférica a las 48 horas de la cirugía y del cambio de antibiótico. Se mantuvo el tratamiento intravenoso durante 4 semanas y se continuó,

FIGURA 2. Resonancia magnética nuclear con contraste con defecto de repleción de la región distal del seno transverso y calibre filiforme del sigmoideo, sugestivos de trombosis venosa



posteriormente, con linezolid oral en el domicilio por 7 semanas más. Se realizó un seguimiento estrecho, y se observó la normalización de la RMN 4 meses después del ingreso, momento en el cual se suspendió el tratamiento anticoagulante.

DISCUSIÓN

La MA es la complicación más frecuente de la OMA y se define como la infección de las celdillas mastoideas del hueso temporal. El diagnóstico es, fundamentalmente, clínico, con la presencia de signos inflamatorios locales, como el despegamiento del pabellón auricular, el eritema y el edema de la región mastoidea, junto con signos de OMA en la otoscopia.

En las últimas décadas, se ha documentado un aumento en la frecuencia de la MA en los niños. Las causas no están totalmente aclaradas, aunque hay diferentes teorías, como la resistencia antibiótica bacteriana, un tratamiento antibiótico inadecuado o un retraso en el tratamiento de las OMA. Ninguna de estas situaciones por sí mismas parecen ser las responsables del aumento en la incidencia de la MA, por lo que se cree que se trata de un proceso multifactorial.¹

La administración de terapia antibiótica de forma rutinaria en las OMA no ha demostrado evitar la evolución de estas hacia la MA, ya que el 36-87 % de los casos habían recibido terapia antibacteriana previa al diagnóstico de infección mastoidea. No obstante, la antibioterapia rutinaria en las OMA puede, en algunos pacientes, mejorar los signos de la otitis en la membrana timpánica, los cuales pueden no estar presentes en el momento de la aparición de la MA y dar lugar a un retraso en el diagnóstico.² Los pacientes tratados con antibioterapia prolongada (1-2 semanas) previa al diagnóstico de complicación intracraneal pueden presentar menos signos y síntomas otológicos que los no tratados.³

Una vez establecida, la infección puede avanzar hacia estructuras vecinas, por vía sanguínea o por contigüidad, y producir complicaciones intra- o extracraneales, las cuales aparecen en un 5-29 % de las mastoiditis.⁴ Dentro de la afectación intracraneal, se incluye la meningitis, el absceso del lóbulo temporal o cerebelo, el absceso epidural o subdural y la trombosis de seno venoso. Las posibles complicaciones extracraneales son el absceso subperióstico, la parálisis del nervio facial, la pérdida auditiva, la laberintitis, la osteomielitis y el absceso de Bezold.⁵

Una revisión sistemática publicada en el año 2009, en la que se analizaron los datos de pacientes con diagnóstico de MA, mostró que el 17 % (el 2-100 %) de los pacientes presentaron una complicación intracraneal. Las más frecuentes fueron la meningitis, la trombosis de seno venoso y los abscesos subdural y epidural.⁶

La revisión mencionada describió los porcentajes como medias de porcentajes (no se había recalculado sobre el total de pacientes), por ello, el 17 % figuraba como media y tenía un rango tan amplio. En nuestro caso, la paciente presentó 2 de las complicaciones más frecuentes según esta revisión: absceso epidural y trombosis de senos venosos.

Los gérmenes implicados con más frecuencia en las MA son *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Haemophilus influenzae* y *Moraxella catarrhalis*.⁷ Las OMA causadas por *Streptococcus pyogenes* presentan un riesgo relativo mayor de evolucionar hacia MA que aquellas causadas por *Streptococcus pneumoniae* o *Haemophilus influenzae* (11,6/1000 frente a 2,2 y 0,3/1000 pacientes).⁸

No existen unos criterios diagnósticos de MA establecidos. El diagnóstico se basa en la presencia de inflamación o eritema de la zona retroauricular, despegamiento del pabellón auricular y dolor en la zona afectada. Pese al porcentaje no desdeñable de complicaciones intracraneales, la realización de la prueba de imagen de rutina en los niños con MA es controvertida, y es de elección la TAC.

Algunos autores recomiendan individualizar la decisión de realizar una prueba de imagen según la presencia de signos o síntomas que puedan hacer sospechar una complicación: focalidad neurológica, afectación del estado general, no respuesta al tratamiento tras 48-72 horas de antibioterapia intravenosa adecuada, larga duración de los síntomas o tratamiento antibiótico previo a la hospitalización.^{9,10} Sin embargo, otros autores recomiendan la realización de la prueba de imagen de forma rutinaria ante la MA, debido a la dificultad de determinar unos criterios que establezcan el riesgo de presentar una complicación.¹¹ En nuestro caso, la presencia de clínica neurológica motivó la realización de la TAC craneal, y se observaron las complicaciones intracraneales descritas.

No existe un consenso claro en cuanto al tratamiento quirúrgico en la MA. El tratamiento inicial suele ser conservador y consiste en antibioterapia que cubre los gérmenes más

habituales con o sin miringotomía. Será preciso evaluar la necesidad de una mastoidectomía en los casos en los que no se aprecie una mejoría en las primeras 24-48 horas de tratamiento conservador o cuando se sospeche alguna complicación. Una revisión sistemática muestra que, en los casos de MA no complicada, la actitud terapéutica adoptada con mayor frecuencia es la conservadora frente a la cirugía agresiva (el 93,2 % vs. el 6,8 %); mientras que los casos complicados con absceso subperióstico son tratados con cirugía agresiva con mayor frecuencia que con cirugía conservadora.⁴

El absceso epidural intracraneal en la edad pediátrica puede ser tratado de forma conservadora con tratamiento antibiótico de amplio espectro prolongado y drenaje del foco infeccioso, sin necesidad de realizar un procedimiento neuroquirúrgico. En cuanto a la trombosis de seno venoso, el tratamiento debe ir dirigido a recanalizar el seno y a evitar la progresión del trombo. En la edad pediátrica, se sugiere la anticoagulación con heparina de bajo peso molecular, aunque no existen estudios con suficiente evidencia para establecer una recomendación fuerte en cuanto al tratamiento de esta complicación.¹² En el estudio de Ghadersohi et al., se incluyeron pacientes que presentaron MA asociada a alguna complicación intracraneal. En la mayoría, se realizó una cirugía otorrinolaringológica, y solo el 14,6 % requirieron tratamiento neuroquirúrgico. La mayoría de pacientes afectados de absceso epidural y trombosis de senos venosos fueron tratados con mastoidectomía (el 93,8 % y el 71,4 %, respectivamente).¹³ El pronóstico de estas complicaciones suele ser favorable si se realiza el diagnóstico precoz y el tratamiento adecuado.¹⁴ ■

REFERENCIAS

1. Bartolomé Benito M, Pérez Gorricho BP. Acute mastoiditis: increase in incidence and controversies in antibiotic treatment. *Rev Esp Quimioter.* 2006; 19(4):337-41.
2. American Academy of Pediatrics Subcommittee on management of acute otitis media. Diagnosis and management of acute otitis media. *Pediatrics.* 2004; 113(5):1451-65.
3. Osborn AJ, Blaser S, Papsin BC. Decisions regarding intracranial complications from acute mastoiditis in children. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg.* 2011; 19(6):478-85.
4. Loh R, Phua M, Shaw CL. Management of paediatric acute mastoiditis: systematic review. *J Laryngol Otol.* 2018; 132(2):96-104.
5. Wald E. Acute mastoiditis in children: clinical features and diagnosis. En UpToDate [en línea]. [Acceso: 31 de julio de 2019]. Disponible en: https://www.uptodate.com/contents/acute-mastoiditis-in-children-clinical-features-and-diagnosis?search=Acute%20mastoiditis%20in%20children:%20Clinical%20features%20and%20diagnosis-&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1.
6. Van der Aardweg M, Rovers M, De Ru JA, Albers FW, et al. A systematic review of diagnostic criteria for acute mastoiditis in children. *Otol Neurotol.* 2008; 29(6):751-7.
7. Kordeluk S, Kraus M, Leibovitz E. Challenges in the management of acute mastoiditis in children. *Curr Infect Dis Rep.* 2015; 17(5):479.
8. Segal N, Givon-Lavi N, Leibovitz E, Yaqupsky P, et al. Acute otitis media caused by *Streptococcus pyogenes* in children. *Clin Infect Dis.* 2005; 41(1):35-41.
9. Chesney J, Black A, Choo D. What is the best practice for acute mastoiditis in children? *Laryngoscope.* 2014; 124(5):1057-8.
10. Oestreicher-Kedem Y, Raveh E, Kornreich L, Popovtzer A, et al. Complications of mastoiditis in children at the onset of a new millennium. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 2005; 114(2):147-52.
11. Luntz M, Bartal K, Brodsky A, Shihada R. Acute mastoiditis: the role of imaging for identifying intracranial complications. *Laryngoscope.* 2012; 122(12):2813-7.
12. Wong BY, Hickman S, Richards M, Jassar P, et al. Management of paediatric otogenic cerebral venous sinus thrombosis: a systematic review. *Clin Otolaryngol.* 2015; 40(6):704-14.
13. Ghadersohi S, Young NM, Smith-Bronstein V, Hoff S, et al. Management of acute complicated mastoiditis at an urban, tertiary care pediatric hospital. *Laryngoscope.* 2017; 127(10):2321-7.
14. Groth A, Enoksson F, Hultcrantz M, Stalfors J, et al. Acute mastoiditis in children aged 0-16 years-a national study of 678 cases in Sweden comparing different age groups. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2012; 76(10):1494-500.

Fístulas arteriovenosas pulmonares en un paciente pediátrico: un reporte de caso

Pulmonary arteriovenous fistulas in a pediatric patient: a case report

Dra. Yuli T. Samboni^a, Dra. Liliana P. Tordecilla^a, Dr. Gilberto Acuña^a y Ph.D. Ana L. Muñoz^b

RESUMEN

Las fístulas arteriovenosas pulmonares son malformaciones congénitas dadas por la comunicación directa anómala entre arterias y venas, con una incidencia mundial de 2-3 : 100000 habitantes. La presentación es, en general, única, asintomática, y aparecen en forma incidental como hallazgo imagenológico en la adultez, y su tratamiento de elección es la embolización endovascular.

Se describe la inusual presentación clínica en una paciente de 10 años, que ingresó por disnea, tos, cianosis central y cefalea. Se encontró hipoxemia persistente, hipocratismo digital, nódulos parahiliares pulmonares, gases arteriales con gradiente alvéolo-arterial aumentado. La tomografía axial computarizada de tórax de alta resolución confirmó la presencia de una malformación arteriovenosa pulmonar en la región parahiliar derecha, la cual no se asociaba con la enfermedad de Rendu-Osler-Weber. La paciente fue tratada con embolización endovascular transcatéter. Tras 1,5 años de seguimiento, no hubo recaídas. Son pocos los casos reportados de estas fístulas en la edad pediátrica.

Palabras clave: fístula arteriovenosa pulmonar, embolización endovascular transcatéter, pediatría.

ABSTRACT

Pulmonary arteriovenous fistulas are congenital malformations due to anomalous direct communication between arteries and veins; the incidence is 2-3 : 100,000 inhabitants. This condition is usually asymptomatic and incidentally appearing in adult imaging findings. Transcatheter endovascular embolization is the technique of choice for treatment. The unusual presentation in a 10-year-old patient is described; she was presented to the Emergency Department with dyspnea, cough, central cyanosis

and headache. The examination revealed persistent hypoxemia and digital clubbing; chest X-ray with images suggestive of parahilar nodules, arterial blood gases with increased alveolar arterial gradient. The high resolution computed tomography of the thorax revealed pulmonary arteriovenous malformation in the right parahilar region not associated with Rendu-Osler-Weber disease. The patient was treated with transcatheter endovascular embolization, and after a year and a half of follow-up there were no relapses. There are few reported cases of pulmonary arteriovenous fistulas in the pediatric age.

Key words: pulmonary arteriovenous fistulas, transcatheter endovascular embolization, pediatrics.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2020.e170>

Cómo citar: Samboni YT, Tordecilla LP, Acuña G, Muñoz AL. Fístulas arteriovenosas pulmonares en un paciente pediátrico: un reporte de caso. *Arch Argent Pediatr* 2020;118(2):e170-e173.

INTRODUCCIÓN

Las fístulas arteriovenosas pulmonares (FAVP) son malformaciones congénitas caracterizadas por ser comunicaciones directas anómalas entre arterias y venas pulmonares, sin presencia de lecho capilar entre ellas, lo que condiciona un *shunt* (‘cortocircuito’) derecha-izquierda.¹ A pesar de ser la anomalía vascular pulmonar más común, tiene una baja frecuencia de presentación,² con una incidencia de 2-3 casos por cada 100 000 habitantes a nivel mundial.³

Su origen es, generalmente, hereditario, asociado, en un 60-70 %, a la enfermedad de Rendu-Osler-Weber (ROW), también conocida como telangiectasia hemorrágica hereditaria.¹ Este síndrome se diagnostica gracias a estudios genéticos o manifestaciones clínicas conocidas como criterios de Curaçao, los cuales incluyen epistaxis espontáneas con predominio nocturno, telangiectasias (principalmente, en la cavidad oral), lesiones vasculares viscerales (que incluyen malformaciones y telangiectasias) y, por último, historia de antecedentes familiares de primer grado.^{3,4} También se han descrito factores secundarios desencadenantes de ROW, tales como traumatismos, infecciones micóticas o parasitarias, cirrosis hepática avanzada, cirugía torácica y de cardiopatías congénitas complejas.^{2,4}

- a. Facultad de Medicina, Universidad Antonio Nariño, Bogotá, Colombia.
b. Facultad de Ciencias, Universidad Antonio Nariño, Bogotá, Colombia.

Correspondencia:

PhD. Ana L. Muñoz: analuisa.munoz@uan.edu.co

Financiamiento: Este trabajo fue apoyado por el acuerdo de cooperación que existe entre el Hospital Occidente de Kennedy y la Universidad Antonio Nariño. La autora Ana L. Muñoz fue apoyada por fondos de la Vicerrectoría de Ciencia y Tecnología (VCTI) de la Universidad Antonio Nariño (Proyecto #2016230).

Conflicto de intereses: Ninguno que declarar.

Recibido: 18-1-2019

Aceptado: 16-9-2019

Los pacientes con malformaciones arteriovenosas pulmonares son asintomáticos en un 60 %. Por lo general, los cuadros clínicos son de larga evolución, por lo tanto, usualmente, se manifiestan en edades altas y aparecen de forma incidental en los hallazgos imagenológicos. Aunque las FAVP suelen presentarse de forma única, las manifestaciones dependerán de su número y tamaño.⁵

Las características clínicas más frecuentes de las FAVP son hipoxemia, fragilidad capilar pulmonar y *shunt* arteriovenoso.² En cuanto a sus complicaciones, las más comúnmente asociadas, con una incidencia de presentación de hasta el 59 %, son aquellas que están relacionadas con alteraciones del sistema nervioso central, tales como migraña, accidente cerebrovascular, abscesos cerebrales y convulsiones. Otras complicaciones menos frecuentes son hemoptisis y hemotórax.⁶

El objetivo de este reporte de caso fue mostrar el diagnóstico y el manejo realizado a una paciente con una patología de baja presentación, más aún en la edad pediátrica, quien tuvo una evolución favorable durante un año y medio de seguimiento.

DESCRIPCIÓN DEL CASO CLÍNICO

Paciente de sexo femenino de 10 años de edad, con antecedente de tos durante el ejercicio que limitaba la actividad física y cianosis peribucal. Consultó al Servicio de Urgencias por presentar

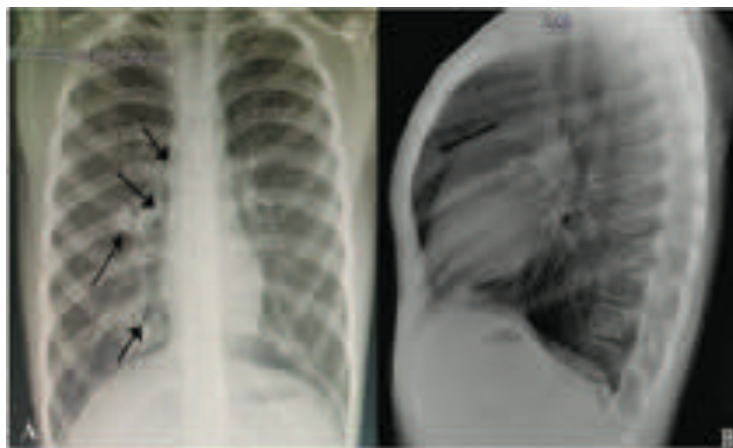
tos emetizante no cianosante, asociada a cefalea global de tipo opresivo con una intensidad 3/10 en la escala subjetiva del dolor, sin otra sintomatología y sin antecedentes perinatólogicos ni familiares relevantes.

Al ingresar, se encontró a una paciente en buenas condiciones generales, afebril, sin signos de dificultad respiratoria. Adicionalmente, la niña presentó hipoxemia (saturación de oxígeno $\text{-FIO}_2\text{-}$ al 0,21 en ambos miembros superiores). En la auscultación pulmonar, se encontró un murmullo vesicular conservado en ambos campos pulmonares e hipocratismo digital. El resto del examen físico fue normal.

Se hospitalizó y se prescribió el tratamiento con oxígeno por cánula nasal a 2 l/min. Ante la pobre respuesta, se dejó con sistema Venturi al 50 %. Los resultados de los paraclínicos iniciales mostraron leucocitos: 10 780/mm³; neutrófilos: el 60,1 %; linfocitos: el 34,4 %; hemoglobina: 17,6 g/dl; hematocrito: el 49,8 %; plaquetas en 342 000/mm³; glicemia: 86 mg/dl. En los rayos X de tórax, se evidenció el atrapamiento aéreo con aumento del diámetro anteroposterior, horizontalización de los arcos costales y nódulos no calcificados parahiliares derechos (*Figura 1, paneles A y B*). El electrocardiograma fue normal, sin signos de crecimiento de las cavidades.

El diagnóstico de ingreso fue crisis asmática moderada e hipoxemia. Se inició el manejo con agonistas β_2 ; sin embargo, la paciente tuvo

FIGURA 1. Radiografía de tórax



Panel A. Anteroposterior; evidencia la horizontalización de los arcos costales y nódulos no calcificados parahiliares en la base derecha del pulmón (flechas).

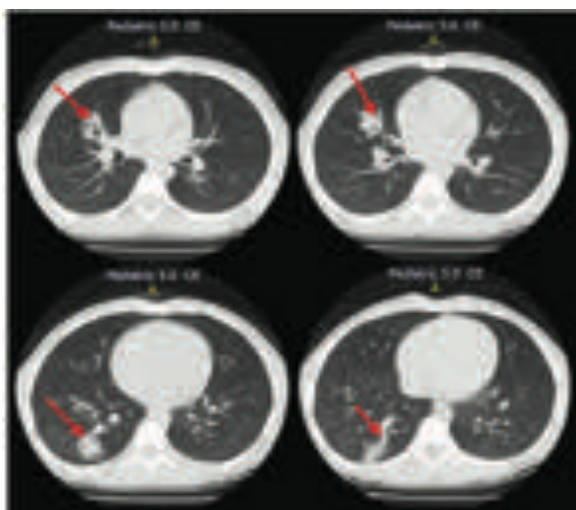
Panel B. Lateral; muestra el atrapamiento aéreo (flecha) con aumento del diámetro anteroposterior.

una pobre respuesta, con persistencia de la hipoxemia y de cefalea de tipo opresivo. Presentó, además, durante su hospitalización, tres episodios de epistaxis anterior leves autolimitados, sin compromiso de la mucosa nasal, por lo tanto, se asociaron a la respuesta a la cánula nasal para el suministro de oxígeno. Dada la persistencia de la hipoxemia y la presencia de nódulos no calcificados en la radiografía, se consideró el diagnóstico de tuberculosis pulmonar o enfermedad granulomatosa pulmonar.

El ecocardiograma transtorácico no mostró alteraciones, con buena función biventricular, sin signos de hipertensión pulmonar. La gasometría mostró hipoxemia con gradiente alvéolo-arterial aumentado (Q_s/Q_t del 32,25 %), lo que sugirió *shunt* como causa de la hipoxemia. La tomografía axial computarizada de tórax de alta resolución (TACAR) con contraste evidenció una imagen sugestiva de malformación arteriovenosa pulmonar en la región parahiliar derecha (Figura 2).

De acuerdo con las manifestaciones clínicas de hipoxemia, hipocratismo *digital* y cefalea, así como los hallazgos imagenológicos y la gasometría que sugirieron *shunt*, se confirmó la presencia de una FAVP en la región parahiliar y en la base pulmonar derechas, por lo que se consideró como primera posibilidad diagnóstica la enfermedad de ROW y los episodios de migraña común como una posible complicación.

FIGURA 2. Tomografía axial computarizada de tórax de alta resolución con contraste



Muestra una malformación arteriovenosa pulmonar en la región parahiliar derecha y en la base pulmonar derecha (flechas).

La paciente fue manejada por medio endovascular por vía femoral con embolización mediante el uso de *coils*. Como hallazgo, se encontró la presencia de dos malformaciones, por lo que se consideró, entonces, FAVP de tipo complejo. Tras un año y medio de seguimiento, la paciente no presentó recurrencia y mantuvo las saturaciones de oxígeno dentro de los rangos normales (entre el 94 % y el 96 %), aunque con persistencia del hipocratismo digital, como era de esperar (Figura 3).

Las malformaciones arteriovenosas pulmonares son una patología de presentación poco frecuente y menos aún en niños, y tienen un alto porcentaje de asociación con el síndrome de ROW. Esta paciente pediátrica no solo presentaba FAVP de tipo complejo, sino que solo cumplía uno de los criterios de Curaçao, por lo cual su origen no se asoció con ROW.

DISCUSIÓN

Las malformaciones arteriovenosas pulmonares son trastornos vasculares con una baja frecuencia de presentación. Están asociadas, en su mayoría, a la enfermedad de ROW,^{2,3} cuyo diagnóstico se establece con el cumplimiento de, al menos, tres de los criterios de Curaçao (anteriormente mencionados).^{3,4} La paciente de este caso cumplía tan solo con un criterio (asociado a las lesiones vasculares), por lo tanto, era poco probable aseverar el diagnóstico de ROW. Podría haber sido de gran utilidad la realización de estudios genéticos para confirmar el diagnóstico con certeza.

FIGURA 3. Hipocratismo digital, único signo tras un año y medio después de la embolización



Las FAVP suelen ser asintomáticas o presentarse únicamente con hipoxemia o disnea en la edad pediátrica.^{7,8} Su presentación clínica y el pronóstico de los pacientes depende del número y tamaño de las malformaciones vasculares. Son más frecuentes las que son únicas y asintomáticas.⁵ El diagnóstico se establece por las anomalías radiológicas, que incluyen la presencia de lesiones nodulares e, incluso, la conexión vascular, la determinación de la fracción del *shunt* (suele ser superior al 5 %), la detección del *shunt* de izquierda a derecha por medio de ecografía de contraste (sin embargo, esta no permite evaluar anatómicamente la malformación) y la angiografía, que es el método diagnóstico imagenológico de primera elección ante la sospecha de FAVP, después de descartar malformaciones cardíacas, mediante el ecocardiograma.⁸

En este caso, el diagnóstico fue inicialmente asociado a otras patologías con una prevalencia más alta, como sucede con frecuencia.⁷ Sin embargo, el diagnóstico final de la paciente se realizó por los hallazgos imagenológicos en la TACAR, que fueron compatibles con los resultados encontrados en el estudio de los gases arteriales y los hallazgos radiológicos. Adicionalmente, que la malformación fuese de tipo complejo pudo estar asociado con la sintomatología de presentación temprana y grave en la paciente, en concordancia con lo publicado en los estudios de Mowers et al. y de C. Yu et al., que reportaron a niños con FAVP de tipo complejo, que presentaban manifestaciones secundarias a sus lesiones, tales como intolerancia al ejercicio, cianosis, hemoptisis, dolor torácico, dificultad para respirar e isquemia cardíaca.^{9,10}

En la actualidad, se considera la embolización endovascular transcutánea como la técnica ideal para la corrección de estas malformaciones,^{11,12} ya que mejora la saturación de oxígeno, previene la presentación de hemorragias o embolia y tiene un bajo riesgo de recaída y pocas complicaciones posoperatorias.³ En la paciente, se utilizaron *coils*, y tuvo total recuperación, sin efectos adversos ni recaídas después de un año y medio de seguimiento, lo cual sugiere que es un procedimiento seguro y efectivo también en niños, mejorando su calidad de vida, similar a lo reportado previamente.⁹⁻¹¹

Es importante, en los pacientes pediátricos que presentan hipoxemia crónica, considerar las malformaciones arteriovenosas pulmonares como diagnóstico diferencial, ya que sus

manifestaciones clínicas son inespecíficas y poco frecuentes en esta población, para así poder tratarlas oportunamente y evitar complicaciones, como abscesos cerebrales, accidentes cerebrovasculares e incluso la muerte.^{10,13,14} ■

Agradecimientos:

Los autores agradecen al Dr. Ronald Mesa, neumólogo pediatra del Hospital Occidente de Kennedy, por sus aportes y contribuciones en el diagnóstico y manejo de la paciente. Así como al Dr. Samuel Maury, neumólogo pediatra, por sus contribuciones en la revisión final del documento.

REFERENCIAS

- Serrano-Usaola N, Echevarría-Uraga JJ, Miguelez-Vidales JL, Armendáriz-Tellitu K. Embolización de malformación arteriovenosa pulmonar con Amplatzer®. A propósito de un caso. *Gac Médica Bilbao*. 2011; 108(4):123-6.
- González LR, Cifuentes VC, Mordojovich RG, Prats MR, et al. Malformación arteriovenosa pulmonar: Características clínicas, diagnóstico y rol del tratamiento quirúrgico en pacientes tratados con cirugía resectiva pulmonar. *Rev Chil Enferm Respir*. 2011; 27(1):16-25.
- De Gregorio MA, Maynar M, D'Agostino H, Medrano J, et al. Malformaciones arteriovenosas pulmonares. Diagnóstico y tratamiento endovascular. *Intervencionismo*. 2007; 7.2:68-76.
- Serra M. Telangiectasia hemorrágica hereditaria (Síndrome de Rebdú-Osler-Weber). *Rev Hosp Ital B Aires*. 2014; 34(2):41-50.
- Salisbury JP, Piñeyro LM. Malformaciones arteriovenosas pulmonares Aproximación a una patología poco frecuente a partir de tres casos clínicos. *Arch Med Int*. 2011; 33(2):39-43.
- Khurshid I, Downie GH. Pulmonary arteriovenous malformation. *Postgrad Med J*. 2002; 78(918):191-7.
- Dokumcu Z, Ozcan C, Alper H, Erdener A. Pulmonary arteriovenous malformation in children. *Pediatr Int*. 2015; 57(4):708-11.
- Papagiannis J, Apostolopoulou S, Sarris G, Rammos S. Diagnosis and management of pulmonary arteriovenous malformations. *Images Paediatr Cardiol*. 2002; 4(1):33-49.
- Mowers KL, Sekarski L, White AJ, Grady RM. Pulmonary arteriovenous malformations in children with hereditary hemorrhagic telangiectasia: a longitudinal study. *Pulm Circ*. 2018; 8(3):2045894018786696.
- Yu CK, Cheung YF. Transcatheter occlusion of complex pulmonary arteriovenous malformations in a cyanotic child. *J Cardiol Cases*. 2018; 18(2):65-9.
- Carvajal LF, Bretón C, Zapata M, Guzmán M, et al. Embolización de colaterales en niños con cardiopatías congénitas. Experiencia en un centro cardiovascular. *Rev Colomb Cardiol*. 2014; 21(4):266-71.
- Sim JY, Alejos JC, Moore JW. Techniques and applications of transcatheter embolization procedures in pediatric cardiology. *J Interv Cardiol*. 2003; 16(5):425-48.
- Tabakow P, Jarmundowicz W, Czapiga B, Czapiga E. Brain abscess as the first clinical manifestation of multiple pulmonary arteriovenous malformations in a patient with hereditary hemorrhagic telangiectasia (Rendu-Osler-Weber disease). *Folia Neuropathol*. 2005; 43(1):41-4.
- Kjeldsen AD, Tørring PM, Nissen H, Andersen PE. Cerebral abscesses among Danish patients with hereditary haemorrhagic telangiectasia. *Acta Neurol Scand*. 2014; 129(3):192-7

Acidemia propiónica: una causa sumamente rara de linfocitosis hemofagocítica en un lactante

Propionic acidemia: an extremely rare cause of hemophagocytic lymphohistiocytosis in an infant

Dra. Sultan Aydin Köker^a, Dr. Osman Yeşilbaş^b, Dr. Alper Köker^c y Prof. Asoc. Dra. Esra Şevketoğlu^d

RESUMEN

La linfocitosis hemofagocítica (LHH) puede ser primaria (hereditaria) o secundaria a infecciones, tumores malignos, trastornos reumatológicos, síndromes de inmunodeficiencia y metabolopatías. Se informaron casos de intolerancia a la proteína lisinúrica, deficiencia de múltiples sulfatasas, galactosemia, enfermedad de Gaucher, síndrome de Pearson y galactosialidosis. No se sabe cómo se desencadena la LHH en las metabolopatías. Se diagnosticó LHH en un lactante de 2 meses con letargo, palidez, alimentación deficiente, hepatoesplenomegalia, fiebre y pancitopenia, y se instauró el protocolo HLH-2004. Se realizaron, en conjunto, análisis para detectar mutaciones genéticas y pruebas metabólicas; los resultados fueron negativos para las mutaciones genéticas de LHH primaria, pero se detectaron hiperamonemia y concentración elevada de metilcitrato. Se diagnosticó acidemia propiónica. Aquí informamos sobre un caso de LHH secundaria a acidemia propiónica. Es posible la realización simultánea de pruebas de detección de trastornos metabólicos y de mutaciones genéticas para el diagnóstico temprano en los lactantes con LHH. **Palabras clave:** *enzimopatías congénitas, linfocitosis hemofagocítica, acidemia propiónica.*

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2020.e174>

Texto completo en inglés:

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2020.eng.e174>

Cómo citar: Aydin Köker S, Yeşilbaş O, Köker A, Şevketoğlu E. Acidemia propiónica: una causa sumamente rara de linfocitosis hemofagocítica en un lactante. *Arch Argent Pediatr* 2020;118(2):e174-e177.

- Departamento de Hematología y Oncología Pediátricas.
- Unidad de cuidados intensivos pediátricos. Universidad de Ciencias de la Salud, Hospital de Formación e Investigación de Van.
- Hospital Estatal de Hatay, Unidad de cuidados intensivos pediátricos, Hatay.
- Universidad de Ciencias de la Salud, Hospital de Formación e Investigación Dr. Sadi Konuk de Bakırköy, Unidad de cuidados intensivos pediátricos, Estambul. Turquía.

Correspondencia:

Dra. Sultan Aydin Köker: drsultanaydin@hotmail.com

Financiamiento: Ninguno.

Conflicto de intereses: Ninguno que declarar.

Recibido: 23-1-2019

Aceptado: 9-9-2019

INTRODUCCIÓN

La linfocitosis hemofagocítica (LHH) es un trastorno potencialmente mortal con proliferación descontrolada de histiocitos y linfocitos activados. El diagnóstico de LHH se basa en la presencia de, al menos, cinco de ocho criterios (fiebre, esplenomegalia, bicitopenia, hipertrigliceridemia o hipofibrinogenemia, hemofagocitosis, actividad baja / ausente de linfocitos citolíticos naturales, hiperferritinemia y concentración elevada de receptor soluble de interleucina-2). La LHH abarca la enfermedad hereditaria y la reactiva, desencadenada por una infección, trastornos inmunitarios, tumores malignos o fármacos. Las presentaciones clínicas en los pacientes con LHH primaria (hereditaria) y secundaria (reactiva) son similares.^{1,2}

No se conoce claramente la fisiopatología de la LHH secundaria a metabolopatías. Se ha observado que las metabolopatías pediátricas, como intolerancia a la proteína lisinúrica, acidemia metilmalónica, acidemia propiónica (AP), galactosemia, enfermedad de Gaucher, deficiencia de múltiples sulfatasas, síndrome de Pearson, galactosialidosis y deficiencia de biotinidasa, estaban asociadas con la LHH.^{3,4}

La realización simultánea de pruebas metabólicas y análisis de detección de mutaciones genéticas, en especial en los lactantes con LHH, es importante para el diagnóstico temprano de las metabolopatías. En este artículo, se informa el caso raro de un paciente con LHH secundaria a trastorno metabólico, asociada con AP. En nuestro paciente, se identificó AP tempranamente gracias a las pruebas de detección de metabolopatías y a los análisis de mutaciones genéticas hechos conjuntamente.

PRESENTACIÓN DE UN CASO

Se derivó a nuestra unidad de cuidados intensivos pediátricos a un lactante varón de 2 meses de edad, nacido de un matrimonio entre primos hermanos, que presentaba letargo, fiebre, palidez, alimentación deficiente y distensión

abdominal de tres días de evolución. El paciente nació a las 38 semanas de gestación con un peso de 3470 g, y carecía de antecedentes familiares significativos. En la exploración física, se observó letargo (escala de coma de Glasgow: 11), hipotonía leve y pupilas mióticas y reactivas a la luz. Tenía taquicardia (182 latidos/minuto), presión arterial normal (74/42 mmHg), llenado capilar en 4 segundos (normal: 1-2 segundos), frecuencia respiratoria de 48/minuto y temperatura de 38,5 °C. La saturación de oxígeno era del 94 % en aire ambiente. El hígado era palpable a 5 cm y el bazo, a 2 cm por debajo del margen costal. Los hallazgos de laboratorio incluyeron pH de 7,12; pCO₂: 17,8 mmHg, bicarbonato: 11,9 mmol/l y lactato: 4,2 mmol/l (intervalo normal: 0,4-2,2 mmol/l). En el hemograma completo con fórmula leucocitaria, se observó concentración de leucocitos: 2200/mm³, concentración de hemoglobina: 7,2 g/dl, concentración de hematocrito: 20,4 % y concentración de trombocitos: 24 000/mm³. El tiempo de protrombina fue de 15,6 segundos; el tiempo de tromboplastina parcial activado, 27,1 segundos; la concentración de fibrinógeno, 75 mg/dl (intervalo normal: 180-400 mg/dl) y el dímero D, 400 ng/ml (intervalo normal: 0-240 ng/ml). Estos fueron los resultados de los demás análisis de laboratorio: glucosa sérica: 85 mg/dl, urea: 20,4 mg/dl, creatinina: 0,48 mg/dl, ácido úrico: 2,2 mg/dl, albúmina: 3,02 mg/dl, aspartato aminotransferasa (AST): 17,3 U/l, alanina aminotransferasa (ALT): 10,1 UI/l, triglicéridos: 100,5 mg/dl (intervalo normal: 100-200 mg/dl), lactato deshidrogenasa (LDH): 292 U/l (intervalo normal: 120-300 U/l), ferritina: 2800 ng/ml (intervalo normal: 30-400 ng/ml) y amoníaco: 316 ug/dl (intervalo normal: 27-102 ug/dl). Los valores de electrolitos séricos, proteína C-reactiva (PCR), procalcitonina, vitamina B12 e inmunoglobulina (IgG, IgA, IgM e IgE) estaban dentro de los intervalos normales.

Se intubó al paciente para que recibiera ventilación mecánica invasiva y se inició el manejo con sedación y analgésicos, antibióticos de amplio espectro, rehidratación (60 ml/kg con cloruro de sodio al 0,9 %), líquidos intravenosos de mantenimiento e inotrópicos (adrenalina) debido a la falla circulatoria y al diagnóstico preliminar de choque séptico. Se hizo una aspiración de médula ósea debido a la presencia de fiebre, pancitopenia, hipofibrinogenemia, hiperferritinemia y hepatoesplenomegalia. Si bien no se detectaron células de depósito, se observó hemofagocitosis mediante la tinción de Wright.

Se repitieron los hemocultivos, urocultivos y cultivos de aspirado traqueal y los resultados fueron estériles. Las pruebas serológicas para detectar virus y bacterias (sarampión, rubéola, paperas, virus de Epstein-Barr, citomegalovirus, virus de inmunodeficiencia humana, hepatitis A-B-C, *Brucella* y *Salmonella*) fueron negativas. Se diagnosticó linfocitosis hemofagocítica debido a los hallazgos de fiebre, pancitopenia, esplenomegalia, hipofibrinogenemia, hiperferritinemia y hemofagocitosis en el aspirado de médula ósea. No fue posible analizar la actividad de linfocitos citolíticos naturales ni sCD25 debido a cuestiones técnicas. No se detectaron hallazgos patológicos en la resonancia magnética del cerebro. Los análisis de detección de mutaciones genéticas para LHH primaria y las pruebas de detección de metabolopatías se hicieron en forma simultánea. Si bien los análisis de mutaciones genéticas para LHH primaria, como *perforina* (*PRF1*), *sintaxina-11* (*STX11*) y *Munc13-4* (*UNC13D*), fueron negativos, los resultados de las pruebas de detección de metabolopatías fueron compatibles con AP (concentración elevada de propionilcarnitina [8,92 μM, corte: < 6 μM], concentración elevada de ácido 3-hidroxiisovalérico en orina [153, corte: < 1,1] y ácido metilcítrico [34,0 μM, corte: < 1,0 μM]). Se inició la administración intravenosa de inmunoglobulina (1 g/kg), el protocolo de tratamiento HLH-2004⁶ (dexametasona, ciclosporina y etopósido), nutrición hipercalórica, dieta con restricción proteica, suplementación diaria con L-carnitina, biotina y coenzima Q. Se realizó hemodiálisis venovenosa continua (la tasa del flujo del dializado se estableció en 4000 ml/h/1,73 m²) debido a hiperamonemia (627 ug/dl) que no respondía al tratamiento médico.

Tras siete días de AP y del protocolo de tratamiento HLH-2004,⁵ la pancitopenia mejoró, la concentración de ferritina disminuyó a menos de 500 ng/ml y la de fibrinógeno aumentó a 167 mg/dl. Se redujo gradualmente la tasa del flujo del dializado y se finalizó la hemodiálisis venovenosa continua cuando la concentración de amoníaco disminuyó a valores normales. A los 15 días de tratamiento, el estado general del paciente mejoró y se lo extubó. Todos los hallazgos clínicos y de laboratorio se resolvieron por completo, excepto la hepatomegalia. Se discontinuó el protocolo de tratamiento HLH-2004⁵ tras ocho semanas. El Departamento de Metabolopatías inició la administración de los fármacos para la AP. No

se observaron activación de la LHH ni crisis metabólicas durante los dos meses de seguimiento por parte del Departamento de Metabolopatías y el Departamento de Hematología y Oncología Pediátricas.

DISCUSIÓN

Con frecuencia, la LHH afecta a los lactantes, desde el nacimiento hasta los 18 meses de edad, pero puede observarse en niños y adultos de todas las edades.¹ La LHH primaria (hereditaria) causada por mutaciones genéticas incluye *FHL1*, *FHL2* (*PRF1/Perforina*), *FHL3* (*UNC13D/Munc13-4*), *FHL4* (*STX11/Sintaxina-11*), *FHL5* (*STXBP2/Munc18-2*), *GS2* (*RAB27A*), *HPS2*, *XLP1*, *XLP2*, *BLOC1S6*, *CD27*, *ITK*, *LYST*, *MAGT1* (*XMEN*), *SLC7A7* y *XIAP* (*BIRC4*). La LHH reactiva (secundaria/adquirida) es causada por infecciones, tumores malignos, trastornos reumatológicos, síndromes de inmunodeficiencia, fármacos y metabolopatías.¹ En nuestro paciente, los análisis para las mutaciones genéticas en el gen de la *perforina* (*PRF1*), *sintaxina-11* (*STX11*) y *Munc13-4* (*UNC13D*) fueron negativos. No fue posible hacer análisis para detectar otras mutaciones genéticas por cuestiones técnicas. En este caso, el diagnóstico se basó en la presencia de cinco de ocho criterios (fiebre, pancitopenia, esplenomegalia, hipofibrinogenemia, hiperferritinemia y hemofagocitosis en médula ósea).¹²

En la bibliografía, se informaron metabolopatías, como intolerancia a la proteína lisinúrica, acidemia metilmalónica, AP, galactosemia, enfermedad de Gaucher, deficiencia de múltiples sulfatasas, síndrome de Pearson, galactosialidosis y deficiencia de biotinidasa, como causas subyacentes de la LHH.^{3,4} No existen informes sobre una mayor frecuencia durante el primer año de vida al analizar todas las causas de LHH. En este caso, los análisis de detección de mutaciones genéticas para LHH primaria y las pruebas de detección de metabolopatías se hicieron en forma simultánea dado que las metabolopatías congénitas pueden ocurrir en el primer año de vida. Los resultados de las pruebas de detección de metabolopatías de nuestro paciente fueron compatibles con AP.

La AP es un tipo autosómico recesivo de acidemia orgánica sumamente rara causada por defectos en la actividad de la propionil-CoA carboxilasa. Los pacientes con AP presentan una acumulación anómala de ácido propiónico, ácido 3-hidroxipropiónico y metilcitrato. Los síntomas clínicos de los pacientes ocurren principalmente

debido a estos metabolitos intermediarios y se manifiestan como dificultades con la alimentación, vómitos, letargo, coma, acidosis metabólica, pancitopenia e hiperamonemia.⁶ En nuestro paciente, la presentación inicial incluyó letargo, palidez, alimentación deficiente, hiperamoniaquemia, pancitopenia y acidosis metabólica, similar a los hallazgos clínicos de la AP. Se detectó concentración elevada de propionilcarnitina mediante espectrometría de masas en tándem y valores elevados de ácido 3-hidroxipropiónico y ácido metilcitrato en el análisis de ácidos orgánicos en orina.

En la bibliografía actual, se informó LHH secundaria asociada con AP durante una crisis metabólica en niños sin infección.^{3,7,8} Gokce y cols.,³ y Kasapkara y cols.,⁷ informaron sobre tres casos de LHH secundaria asociada con AP en la población pediátrica. Sulaiman y cols.,⁸ comentaron sobre un caso inusual de encefalopatía recurrente debido a LHH secundaria en un varón de 16 años con AP. En todos los casos mencionados previamente, los pacientes recibieron el diagnóstico previo de AP en un momento anterior de sus vidas. De manera interesante y diferente, en nuestro paciente, se diagnosticó AP como la causa subyacente una vez establecido el diagnóstico de LHH.

Se deben considerar la acidemia propiónica y otras metabolopatías congénitas como causas subyacentes de LHH en la etapa temprana de la vida. Por lo tanto, es importante realizar una evaluación detallada de las metabolopatías al diagnosticar LHH en los lactantes. En particular, puede hacerse una espectrometría de masas en tándem con una muestra de sangre seca en papel de filtro en recién nacidos para el diagnóstico de trastornos metabólicos.

Los padres de los pacientes otorgaron su consentimiento informado por escrito. ■

REFERENCIAS

1. Janka GE. Familial and acquired hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Eur J Pediatr*. 2007; 166(2):95-109.
2. Palazzi DL, McClain KL, Kaplan SL. Hemophagocytic syndrome in children: an important diagnostic consideration in fever of unknown origin. *Clin Infect Dis*. 2003; 36(3):306-12.
3. Gokce M, Unal O, Hismi B, Gumruk F, et al. Secondary hemophagocytosis in 3 patients with organic acidemia involving propionate metabolism. *Pediatr Hematol Oncol*. 2012; 29(1):92-8.
4. Kardas F, Patisroglu T, Unal E, Chiang SC, et al. Hemophagocytic syndrome in a 4-month-old infant with biotinidase deficiency. *Pediatr Blood Cancer*. 2012; 59(1): 191-3.

5. Henter JL, Horne A, Aricó M, Egeler RM, et al. HLH-2004: Diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatr Blood Cancer*. 2007; 48(2):124-31.
6. Fraser JL, Venditti CP. Methylmalonic and propionic acidemias: clinical management update. *Curr Opin Pediatr*. 2016; 28(6):682-93.
7. Kasapkara CS, Kangin M, Oflaz Ozmen B, Ozbek MN, et al. Secondary Hemophagocytosis in Propionic Acidemia. *Iran J Pediatr*. 2015; 25(3):e339.
8. Sulaiman RA, Shaheen MY, Al-Zaidan H, Al-Hassnan Z, et al. Hemophagocytic lymphohistiocytosis: A rare cause of recurrent encephalopathy. *Intractable Rare Dis Res*. 2016; 5(3):227-30.

Propionic acidemia: an extremely rare cause of hemophagocytic lymphohistiocytosis in an infant

Sultan Aydın Köker^a, MD, Osman Yeşilbaş^b, MD, Alper Köker^c, MD, and Esra Şevketoğlu^d, Assoc. Prof.

ABSTRACT

Hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH) may be primary (inherited/familial) or secondary to infections, malignancies, rheumatologic disorders, immune deficiency syndromes and metabolic diseases. Cases including lysinuric protein intolerance, multiple sulfatase deficiency, galactosemia, Gaucher disease, Pearson syndrome, and galactosialidosis have previously been reported. It is unclear how the metabolites trigger HLH in metabolic diseases. A 2-month-old infant with lethargy, pallor, poor feeding, hepatosplenomegaly, fever and pancytopenia, was diagnosed with HLH and the HLH-2004 treatment protocol was initiated. Analysis for primary HLH gene mutations and metabolic screening tests were performed together; primary HLH gene mutations were negative, but hyperammonemia and elevated methyl citrate were detected. Propionic acidemia was diagnosed with tandem mass spectrometry in neonatal dried blood spot. We report this case of HLH secondary to propionic acidemia. Both metabolic disorder screening tests and gene mutation analysis may be performed simultaneously especially for early diagnosis in infants presenting with HLH.

Key words: *inborn errors metabolism, hemophagocytic lymphohistiocytosis, propionic acidemia.*

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2020.eng.e174>

To cite: Aydın Köker S, Yeşilbaş O, Köker A, Şevketoğlu E. Propionic acidemia: an extremely rare cause of hemophagocytic lymphohistiocytosis in an infant. *Arch Argent Pediatr* 2020; 118(2):e174-e177.

INTRODUCTION

Hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH) is a life-threatening disorder in which there is uncontrolled proliferation of activated lymphocytes and histiocytes. The diagnosis of HLH is based on fulfilling at least five of eight criteria (fever, splenomegaly, bicytopenia, hypertriglyceridemia and/or hypofibrinogenemia, hemophagocytosis, low/absent natural killer cell activity, hyperferritinemia, and high soluble interleukin-2-receptor levels). HLH includes both familial and reactive disease triggered by infection, immunologic disorder, malignancy, or drugs. Clinical presentations of patients with primary (familial) and secondary (reactive) HLH are similar.^{1,2}

The pathophysiology of HLH secondary to metabolic diseases is not clear. Childhood metabolic diseases such as lysinuric protein intolerance, methylmalonic acidemia, propionic acidemia (PA), galactosemia, Gaucher disease, multiple sulfatase deficiencies, Pearson syndrome, galactosialidosis, and biotinidase deficiency were noted to be associated with HLH.^{3,4}

Both metabolic disease screening tests and gene mutation analysis performed simultaneously, especially in infants presenting with HLH, are important for early diagnosis of metabolic diseases. We want to report a rare case of HLH secondary to metabolic disorder associated with PA. In our case, PA was identified early due to performing metabolic disease tests and gene mutation analysis together.

CASE PRESENTATION

A two-month-old male infant from a first cousin marriage was referred to our pediatric intensive care unit with a three day history of lethargy, fever, pallor, poor feeding, and distended abdomen. He was born at 38 weeks gestation weighing 3470 g. He had no significant family history. His physical examination was as follows: lethargic (Glasgow Coma Scale:11), mildly hypotonic, the pupils were miotic and reactive to light. He was tachycardic (182 beats/minute), normotensive (74/42 mmHg), capillary refill time

a. Department of Pediatric Hematology and Oncology.

b. Pediatric Intensive Care Unit.

University of Health Sciences, Van Training and Research Hospital.

c. Hatay State Hospital, Pediatric Intensive Care Unit, Hatay.

d. University of Health Sciences, Bakirkoy Dr. Sadi Konuk Training and Research Hospital, Pediatric Intensive Care Unit, Istanbul.

Turkey.

E-mail address:

Sultan Aydın Köker, M.D.: drsultanaydin@hotmail.com

Funding: None.

Conflict of interest: None.

Received: 1-23-2019

Accepted: 9-9-2019

was 4 seconds (normal:1-2 second), respiratory rate 48/min, and the temperature was 38.5 °C. Oxygen saturation was 94 % in room air. The liver was palpable 5 cm and the spleen was palpable 2 cm below the costal margin. Laboratory findings were: pH: 7.12, pCO₂ 17.8 mmHg, bicarbonate 11.9 mmol/L, and lactate 4.2 mmol/L (normal range 0.4-2.2 mmol/L). A complete blood count with differentials revealed a WBC level of 2 200/mm³, a hemoglobin level of 7.2 g/dL, a hematocrit level of 20.4 %, and a platelet level of 24,000/mm³. Prothrombin time was 15.6 seconds, activated partial thromboplastin time was 27.1 seconds, fibrinogen level was 75 mg/dL (normal range 180-400 mg/dL), and D-dimer was 400 ng/mL (normal range 0-240 ng/mL). The other tests results were as follows: serum glucose 85 mg/dL, urea 20.4 mg/dL, creatinine 0.48 mg/dL, uric acid 2.2 mg/dL, albumin 3.02 mg/dL, aspartate aminotransferase (AST) 17.3 U/L, alanine aminotransferase (ALT) 10.1 IU/L, triglyceride 100.5 mg/dL (normal range 100-200 mg/dL), lactate dehydrogenase (LDH) 292 U/L (normal range 120-300 U/L), ferritin 2,800 ng/mL (normal range 30-400 ng/mL), and ammonia 316 ug/dL (normal range 27-102 ug/dL). Serum electrolytes, C-reactive protein (CRP), procalcitonin, vitamin B12, immunoglobulin (Ig G, IgA, IgM, and IgE) were within normal limits.

The patient was intubated for invasive mechanical ventilation support, and sedation-analgesic medications, broad spectrum antibiotics, fluid resuscitation (60 mL/kg of 0.9 % sodium chloride), maintenance intravenous fluid, and inotrope (adrenaline) were begun due to circulatory failure and preliminary diagnosis of septic shock. Bone marrow aspiration was performed due to the presence of fever, pancytopenia, hypofibrinogenemia, hyperferritinemia, and hepatosplenomegaly. While no storage cells were detected, hemophagocytosis was observed in bone marrow Wright staining. Repeated blood, tracheal aspirate, and urine cultures were sterile. Serological tests for viruses and bacteria (measles, rubella, mumps, Epstein-Barr virus, cytomegalovirus, human immunodeficiency virus, hepatitis A-B-C, *Brucella*, and *Salmonella*) were negative. Hemophagocytic lymphohistiocytosis was diagnosed owing to the findings of fever, pancytopenia, splenomegaly, hypofibrinogenemia, hyperferritinemia, and hemophagocytosis in bone marrow aspirate. Natural killer cell activity and sCD25 were not

studied because of technical impossibility. No pathologic findings were detected on brain magnetic resonance imaging. Both primary HLH gene mutation analyses and metabolic disease screening tests were performed simultaneously. While primary HLH gene mutation analyses such as *perforin (PRF1)*, *syntaxin-11 (STX11)*, and *Munc13-4 (UNC13D)* were negative, metabolic disease screening test results were compatible with PA (elevated propionylcarnitine level [8.92 µM, cutoff <6 µM], elevated urinary 3-hydroxy-propionic acid [153, cutoff: < 1.1] and methylcitric acid [34.0 µM, cutoff: < 1.0 µM]). Intravenous immunoglobulin (1 g/kg), the HLH-2004 treatment protocol⁶ (dexamethasone, cyclosporine, and etoposide), high caloric nutrition, protein restricted diet, supplementation of daily L-carnitine, biotin, and coenzyme Q were initiated. Continuous venovenous hemodialysis (CVVHD) was performed (the dialysate flow rate was set at 4000 mL/h/1.73 m²) due to hyperammonemia (627 ug/dL) which was unresponsive to medical therapies.

On the seventh day of PA and HLH-2004 treatment protocol,⁵ pancytopenia was improved, the ferritin level decreased below 500 ng/mL, and the fibrinogen level increased to 167 mg/dL. The dialysate flow rate was gradually decreased and CVVHD was terminated after the ammonia level decreased to normal values. On the 15th day of the treatments, the patient's general condition was improved and he was extubated. All clinical and laboratory findings had completely resolved with the exception of hepatomegaly. The HLH-2004 chemotherapy protocol⁵ was discontinued after 8 weeks. The drugs related to PA were begun by the department of metabolic diseases. No HLH activation or metabolic crisis were observed during the 2 month follow-up period in the Departments of Metabolic Disease and Pediatric Hematology and Oncology.

DISCUSSION

Hemophagocytic lymphohistiocytosis most frequently affects infants from birth to 18 months of age, but the disease may also be observed in children and adults of all ages.¹ Primary (familial) HLH caused by gene mutations include *FHL1*, *FHL2 (PRF1/Perforin)*, *FHL3 (UNC13D/Munc13-4)*, *FHL4 (STX11/Syntaxin 11)*, *FHL5 (STXBP2/Munc18-2)*, *GS2 (RAB27A)*, *HPS2*, *XLP1*, *XLP2*, *BLOC1S6/CD27*, *ITK*, *LYST*, *MAGT1 (XMEN)*, *SLC7A7*, and *XIAP (BIRC4)*. Reactive (secondary/acquired) disease is triggered

by infections, malignancies, rheumatologic disorders, immune deficiency syndromes, drugs, and metabolic diseases.¹ In our patient, *perforin* (*PRF1*), *syntaxin-11* (*STX11*), and *Munc13-4* (*UNC13D*) gene mutation analyses were negative. Analysis for the other gene mutations was not investigated because of technical impossibility. In this case the diagnosis was based on the presence of 5 of 8 diagnostic criteria (fever, pancytopenia, splenomegaly, hypofibrinogenemia, hyperferritinemia, and hemophagocytosis in bone marrow).^{1,2}

Metabolic diseases such as lysinuric protein intolerance, methylmalonic acidemia, propionic acidemia (PA), galactosemia, Gaucher disease, multiple sulfatase deficiencies, Pearson syndrome, galactosialidosis, and biotinidase deficiency were reported as underlying causes of HLH in the literature.^{3,4} There are no reports of greater frequency during the first year of life, when all causes of hemophagocytic lymphohistiocytosis are analyzed. In this case, both primary HLH gene mutation analysis and metabolic disease screening tests were performed simultaneously because congenital metabolic diseases may occur in the first year of life. Metabolic disease screening test results were compatible with PA in our patient.

Propionic acidemia is an extremely rare autosomal recessive intoxication type organic acidemia due to propionyl-CoA carboxylase activity defects. Patients with PA have abnormal accumulation of propionic acid, 3-hydroxypropionate, and methyl citrate. The clinical symptoms of the patients are mainly caused by these intermediate metabolites and manifest as feeding difficulties, vomiting, lethargy, coma, metabolic acidosis, pancytopenia, and hyperammonemia.⁶ The first presentation of our patient was lethargy, pallor, poor feeding, hyperammonemia, pancytopenia, and metabolic acidosis, similar to the clinical findings of PA. His elevated propionylcarnitine level was detected with tandem mass spectrometry and elevated 3-hydroxy-propionic acid and methylcitric acid were detected with urine organic acid analysis.

Secondary HLH associated with PA was

reported in the current literature during metabolic crisis in children without infection.^{3,7,8} Gokce et al.,³ and Kasapkara et al.,⁷ reported three cases of secondary HLH associated with PA in the pediatric age group. Sulaiman et al.,⁸ reported an unusual case of recurrent encephalopathy due to secondary HLH in a 16-year-old boy with PA. All of the cases mentioned above were previously diagnosed with propionic acidemia in an early period of their lives. Interestingly and differently, our patient was diagnosed with PA as the underlying cause after HLH diagnosis.

Propionic acidemia and other congenital metabolic diseases should be kept in mind as underlying causes of HLH occurring in the early period of life. Therefore, it is important to perform a detailed assessment of metabolic diseases when diagnosing HLH in infants. Tandem mass spectrometry with neonatal dried blood spot, especially, may be performed for diagnosis of metabolic disorders. ■

Written informed consent was obtained from the patient's parents.

REFERENCES

1. Janka GE. Familial and acquired hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Eur J Pediatr*. 2007; 166(2):95-109.
2. Palazzi DL, McClain KL, Kaplan SL. Hemophagocytic syndrome in children: an important diagnostic consideration in fever of unknown origin. *Clin Infect Dis*. 2003; 36(3):306-12.
3. Gokce M, Unal O, Hismi B, Gumruk F, et al. Secondary hemophagocytosis in 3 patients with organic acidemia involving propionate metabolism. *Pediatr Hematol Oncol*. 2012; 29(1):92-8.
4. Kardas F, Patiroglu T, Unal E, Chiang SC, et al. Hemophagocytic syndrome in a 4-month-old infant with biotinidase deficiency. *Pediatr Blood Cancer*. 2012; 59(1):191-3.
5. Henter JL, Horne A, Aricó M, Egeler RM, et al. HLH-2004: Diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatr Blood Cancer*. 2007; 48(2):124-31.
6. Fraser JL, Venditti CP. Methylmalonic and propionic acidemias: clinical management update. *Curr Opin Pediatr*. 2016; 28(6):682-93.
7. Kasapkara CS, Kangin M, Oflaz Ozmen B, Ozbek MN, et al. Secondary Hemophagocytosis in Propionic Acidemia. *Iran J Pediatr*. 2015; 25(3):e339.
8. Sulaiman RA, Shaheen MY, Al-Zaidan H, Al-Hassnan Z, et al. Hemophagocytic lymphohistiocytosis: A rare cause of recurrent encephalopathy. *Intractable Rare Dis Res*. 2016; 5(3):227-30.

Diálisis peritoneal en un neonato con enfermedad de la orina con olor a jarabe de arce. A propósito de un caso

Peritoneal dialysis in a neonate with maple syrup urine disease. A case report

Dra. Flavia Ramírez^a, Dra. Ivana Mato^b, Dr. Andrés Barboza^b y Dra. Natalia Cejas Bestard^c

RESUMEN

La enfermedad de jarabe de arce es una entidad autosómica recesiva producida por un error congénito en el metabolismo de tres aminoácidos esenciales de cadena ramificada: valina, leucina e isoleucina. La forma neonatal de esta enfermedad se manifiesta por un cuadro de compromiso neurológico grave y progresivo, asociado a un olor peculiar de la orina, consecuencia de la eliminación del exceso de estos aminoácidos. Este olor a azúcar quemada remeda a la melaza obtenida de los arces, lo que da nombre a esta enfermedad. El mejor método para eliminar estos tóxicos es la hemodiafiltración, pero, en los centros en los que esta práctica no es posible, la diálisis peritoneal constituye una alternativa.

Se presenta a un recién nacido con leucinosis, con compromiso grave del sistema nervioso central, en quien la diálisis peritoneal fue de utilidad para superar la descompensación metabólica.

Palabras clave: enfermedad de la orina de jarabe de arce, recién nacido, diálisis peritoneal.

ABSTRACT

Maple syrup disease is an autosomal recessive entity caused by a congenital error in the metabolism of three essential branched-chain amino acids: valine, leucine and isoleucine. The neonatal form of this disease is expressed by a severe and progressive neurological compromise, associated with a peculiar smell of urine, a consequence of the elimination of the excess of these amino acids. This smell of burnt sugar mimics the molasses obtained from maples, which gives its name to this disease. The best method to eliminate these toxins is hemodiafiltration, but in centers where this practice is not possible, peritoneal dialysis is an alternative.

We present a newborn with leucinosis with severe central nervous system involvement in whom peritoneal dialysis was useful to overcome metabolic decompensation.

Key words: maple syrup urine disease, infant newborn, peritoneal dialysis.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2020.e178>

a. Nefrología Pediátrica.

b. Neonatología.

c. Neurología Infantil.

Hospital Provincial Neuquén Dr. Eduardo Castro Rendón, Neuquén, Argentina.

Correspondencia:

Dra. Flavia Ramírez: framirez@hospitalneuquen.org.ar

Financiamiento: Ninguno.

Conflicto de intereses: Ninguno que declarar.

Recibido: 17-2-2019

Aceptado: 23-9-2019

Cómo citar: Ramírez F, Mato I, Barboza A, Cejas Bestard N. Diálisis peritoneal en un neonato con enfermedad de la orina con olor a jarabe de arce. A propósito de un caso. *Arch Argent Pediatr* 2020;118(2):e178-e182.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad de la orina con olor a jarabe de arce, también conocida como leucinosis, es una entidad autosómica recesiva producida por un error congénito en el metabolismo de tres aminoácidos esenciales de cadena ramificada: valina, leucina e isoleucina.¹ La forma neonatal de esta enfermedad se manifiesta por un cuadro de compromiso neurológico grave y progresivo, asociado a un olor peculiar de la orina, consecuencia de la eliminación del exceso de estos aminoácidos. Este olor a azúcar quemada remeda a la melaza obtenida de los arces, lo que da nombre a esta enfermedad.

El mejor método para eliminar estos tóxicos es la hemodiafiltración, pero, en los centros en los que esta práctica no es posible, la diálisis peritoneal (DP) constituye una alternativa. Se describe el caso de un neonato con enfermedad de la orina con olor a jarabe de arce y compromiso grave del sistema nervioso central, en quien la DP fue de utilidad para superar la descompensación metabólica.

REPORTE DE CASO

Se describe el caso de un recién nacido a término con adecuado peso para la edad gestacional, con puntaje de Apgar 9/10, que egresó sin complicaciones a las 48 horas de haber nacido, alimentándose con leche materna. Al cuarto día de vida, fue llevado a la consulta por rechazo del alimento. Se evidenció llanto patológico, bradipnea, tendencia al opistótonos y descenso del 14 % del peso. Con sospecha de sepsis o deshidratación hipernatrémica, se internó en el hospital de su localidad de origen. Se realizaron estudios, que no demostraron alteración (*Tabla 1*), y se inició el esquema antibiótico, que se suspendió al recibir el informe de los cultivos negativos.

Cinco días más tarde (9 días de vida), presentó mayor deterioro neurológico, por lo que se derivó a la Terapia Intensiva Neonatal de un hospital de mayor complejidad en la ciudad de Neuquén, a 400 km de su localidad de origen. Ingresó estuporoso y con poca respuesta a estímulos. Se realizaron nuevos estudios de laboratorio en sangre, orina y líquido cefalorraquídeo (LCR), que no detectaron alteraciones significativas (Tabla 1). El cariotipo fue normal. Se realizó la pesquisa neonatal obligatoria para la Argentina, que descartó hipotiroidismo congénito, hiperplasia suprarrenal congénita, enfermedad fibroquística, fenilcetonuria, déficit de biotinidasa y galactosemia.

Ante la sospecha de una enfermedad metabólica, se suspendió la alimentación, y se mantuvo la hidratación por vía endovenosa. Se enviaron muestras de sangre y orina para el estudio metabólico a un centro de mayor complejidad y se suplió al niño con carnitina, tiamina, biotina y vitamina B12 hasta obtener los resultados.

Se realizaron también ecografía abdominal, ecocardiograma y fondo de ojo, sin hallazgos patológicos. La ecografía cerebral mostró un aumento de la ecogenicidad en sustancia blanca de ambos hemisferios cerebrales e

hipoecogenicidad del núcleo caudado y el tálamo. En el electroencefalograma, se observaron paroxismos generalizados. En la resonancia nuclear magnética de cerebro, se evidenciaron imágenes compatibles con un grave edema, también atribuibles a enfermedad neurometabólica (Figura 1).

A los 16 días de haber nacido (séptimo día de internación en Terapia), se colocó asistencia respiratoria mecánica (ARM) por la ausencia de movimientos respiratorios producto del grave compromiso neurológico. En forma concomitante, se recibió el dosaje de leucina: 3100 $\mu\text{mol/l}$ (valor normal -VN-: 48-160 $\mu\text{mol/l}$), y se confirmó el diagnóstico de enfermedad de la orina con olor a jarabe de arce. Como no se disponía de hemodiafiltración en nuestro Hospital, se solicitó la derivación del paciente a otros centros del país donde se pudiera realizar esta práctica. Como no fue posible, se decidió iniciar DP como terapia de depuración.

Se colocó un catéter de DP tipo tenckhoff e inició la diálisis con volúmenes de infusión de 30 ml/kg. La concentración de dextrosa usada fue del 1,5 %, y el tiempo de permanencia de cada baño de diálisis fue de 45 minutos. Por la fuga de líquido peritoneal, el primer día, se suspendió la diálisis luego de 9 horas y retomó al

TABLA 1. Estudios de laboratorio

Laboratorio	4° día de vida	9° día de vida	Valor de referencia
pH/CO ₂ /Bic.	7,33/42/17	7,42/30,7/19,6	
Sodio/potasio/cloro (mEq/l)	136/4,3/107	141/4,6/108	
Ácido láctico (mmol/l)	2	2	0,4-2,2
Creatinina (mg/dl)	1,1	0,5	0,3-0,6
Glucemia (mg/dl)	79	83	70-106
Calcio iónico (mg/dl)	4,5	3,8	4,2-5,4
Magnesio (mg/dl)	2,7	1,72	1,9-2,5
Fósforo (mg/dl)	6,7	4	3-6,5
Troponina I (ng/ml)		0,05	0,03-0,06
Amonio (ug/dl)	75	70	Hasta 80
CPK (UI/l)		113	24-195
TGO/TGP (UT/L)	44/15	20/21	Hasta 31/30
Glóbulos blancos (mm ³)	10900	14800	5000-13 000
Hemoglobina (g/dl)	16	17,4	10,7-14,7
Hematocrito (%)	50	49	35-45
Plaquetas (mm ³)	250 000	273 000	130 000-450 000
Análisis de orina	Sin alteraciones	Sin alteraciones	
Cuerpos cetónicos urinarios		Negativos	
Drogas de abuso en orina		Negativas	
LCR: citológico y físico-químico	Normal	Negativo	
Cultivos de sangre	Negativos	Negativos	
Cultivo de LCR	Negativo	Negativo	

CO₂: dióxido de carbono; TGO: transaminasa glutámico-oxalacética; TGP: transaminasa glutámico-pirúvica; CPK: creatina-fosfoquinasa; LCR: líquido cefalorraquídeo.

día siguiente sin complicaciones. Desde entonces, dializó en forma ininterrumpida con una máquina cicladora Baxter. A las 72 h de diálisis, comenzó a presentar movimientos espontáneos, apertura ocular y mejoría neurológica, por lo que logró salir de la ARM. Inició la alimentación por sonda nasogástrica con fórmula libre de leucina mediante gastroclisis continua y se instauraron las medidas generales para el manejo de la enfermedad, de acuerdo con el protocolo de seguimiento para la enfermedad de la orina con olor a jarabe de arce.²

A las 80 h de diálisis, se realizó el dosaje de leucina: 1386 $\mu\text{mol/l}$. Si bien el paciente se encontraba clínicamente mejorado, continuó la diálisis con el objetivo de alcanzar niveles menores de 1000 $\mu\text{mol/l}$. A las 200 h de diálisis, el dosaje era de 630 $\mu\text{mol/l}$. Al recibir esta última determinación, se suspendió el procedimiento. Durante la terapia dialítica continua, se realizaron controles del medio interno en forma seriada, sin detectarse alteraciones.

Una vez superada la descompensación aguda, el paciente pudo ser derivado a otra institución, que contaba con un equipo multidisciplinario para el manejo de esta enfermedad. Allí el niño presentó lenta y progresiva mejoría de su compromiso neurológico. En la actualidad, continúa con dieta estricta y controles permanentes por el equipo multidisciplinario.

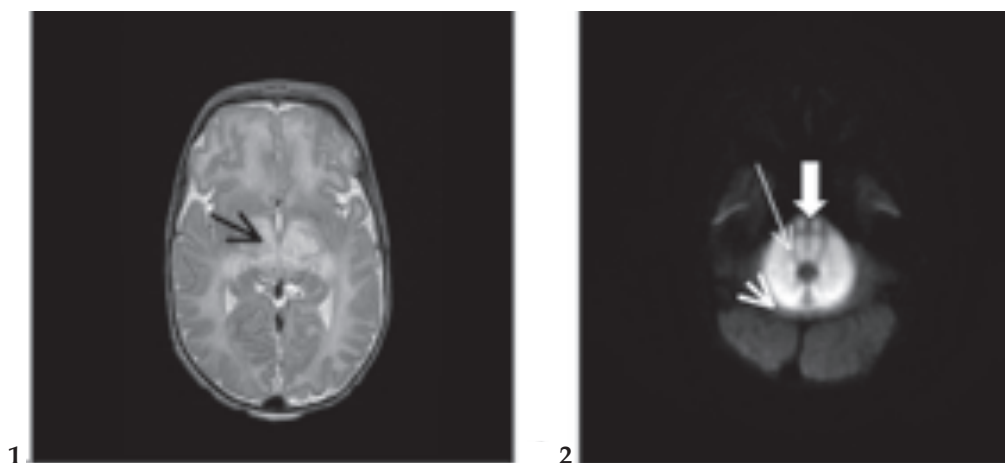
DISCUSIÓN

La enfermedad de la orina con olor a jarabe de arce (OMIM #248600) es causada por un defecto del complejo enzimático de la deshidrogenasa de los aminoácidos ramificados: valina, isoleucina y leucina.³ Estos aminoácidos esenciales son importantes precursores de la gluconeogénesis, la producción de energía y participan también en la síntesis de ácidos grasos y colesterol.⁴

La disminución de este complejo enzimático resulta en la elevación de las concentraciones plasmáticas de los aminoácidos mencionados y de sus correspondientes cetoácidos. Se conoce que el metabolito de la isoleucina genera el olor típico en la orina, similar a azúcar quemada. Se cree que la neurotoxicidad es secundaria a la acumulación de leucina y sus metabolitos en el sistema nervioso central, aunque su mecanismo exacto se desconoce.⁵

Esta enfermedad tiene un patrón de herencia autosómico recesivo. Su incidencia es muy baja, estimada en 1 caso cada 86 000-185 000 recién nacidos vivos según las series.⁶ En las poblaciones en las que la enfermedad es más frecuente, como en las colonias menonitas de Pensilvania (1 cada 200 recién nacidos vivos), la pesquisa neonatal es obligatoria.³ En la Argentina, de acuerdo con la reglamentación actual, la pesquisa para leucinosis solo es obligatoria en la Ciudad Autónoma y en la provincia de Buenos Aires.

FIGURA 1. Resonancia nuclear magnética de cerebro: corte axial en secuencias T2



1. Hiperintensidad de forma bilateral y simétrica de globos pálidos, tálamos y brazo posterior de cápsula interna.
2. En secuencia de difusión, se observa una restricción de señal del haz corticoespinal (flecha ancha), protuberancia (flecha fina) y sustancia blanca cerebelosa (flecha corta).

Desde el punto de vista clínico, se identifican 5 formas de presentación: clásica o neonatal, intermitente, intermedia, respondedora a tiamina y por deficiencia de subunidad E3.¹ La forma clásica, que es la que presentaba nuestro paciente, se suele manifestar entre el 5° y el 10° día con rechazo del alimento, somnolencia y coma. Posteriormente, aparece falta de regulación neurovegetativa, dificultad respiratoria, apnea, bradicardia, hipotermia, hipotonía axial con episodios de hipertonia, que puede llegar incluso al opistótonos. La fontanela abombada puede ser señal de edema cerebral.

El diagnóstico se confirma al encontrar elevación de estos aminoácidos en sangre y orina, y por la presencia del metabolito L-aloisoleucina, patognomónico en esta patología. Se ha demostrado que el ácido α -cetoisocaproico, derivado de la leucina, causa apoptosis tanto en las células gliales como en las neuronales, lo que podría explicar el daño neurológico producido por la descompensación metabólica en cualquier momento de la vida.⁷

Ante la sospecha de la enfermedad, se recomienda la determinación de aminoácidos en plasma para detectar el aumento de aminoácidos de cadena ramificada y de isoleucina (metabolito de leucina). Los niveles de isoleucina pueden ser normales hasta el sexto día de vida, aún con niveles muy elevados de leucina. En la orina, la determinación de ácidos orgánicos urinarios puede servir para detectar hidroácidos y cetoácidos de cadena ramificada, que corroboran el diagnóstico. Si se detectan niveles elevados de isoleucina en plasma, no es necesaria la determinación en la orina.³ El estudio molecular para detectar la mutación de los genes causantes de la enfermedad puede usarse para confirmar el diagnóstico y como consejo genético para futuros embarazos.⁸

En el caso de los niños con sospecha de la enfermedad por antecedentes familiares o en los que se ha hecho la pesquisa neonatal, el manejo nutricional adecuado desde las primeras horas de vida evita el compromiso neurológico.⁹ En nuestro paciente, se sospechó una enfermedad metabólica al noveno día de vida y, a partir de allí, se suspendió la alimentación. La enfermedad se confirmó a los 16 días. Para entonces, el compromiso neurológico era grave, por lo que debió instaurarse una terapia de depuración para eliminar los tres aminoácidos y sus metabolitos.

Tanto la hemodiálisis como la hemodiafiltración venovenosa continua

(CVVHDF) constituyen los métodos más eficaces para la extracción de leucina. La hemodiálisis no es recomendable en los recién nacidos, ya que el procedimiento se asocia a inestabilidad hemodinámica y puede poner en riesgo la vida del paciente. La CVVHDF es más segura y efectiva; se estima en una media de 20 ± 8 horas el tiempo en que se logran alcanzar adecuados niveles de leucina.^{10,11}

En muchos centros, la CVVHDF no es una práctica disponible. Ante esta situación, la DP es una opción que debe considerarse para intentar acortar la exposición del sistema nervioso a los metabolitos tóxicos. Esta es una terapia más lenta pero efectiva y segura.¹² En nuestro paciente, a las 200 horas de diálisis continua, se alcanzaron niveles de leucina de $630 \mu\text{mol/l}$, aunque, ya a las 72 horas de DP, el niño había presentado mejoría neurológica franca.

De acuerdo con la bibliografía revisada, se recomienda que la DP sea continua (manual o con máquina cicladora). Los baños de diálisis deben realizarse con permanencias cortas (de 30 a 60 min) y con bajos volúmenes de infusión (de 10 a 30 ml/kg).¹³ Dado que estos niños tienen función renal normal, durante la diálisis continua, debe chequearse el medio interno para evitar su alteración. ■

Agradecimiento

A los enfermeros del Servicio de Diálisis Peritoneal de nuestro Hospital: Andrea Moya, Marcela Lagos y Rubén López.

REFERENCIAS

1. Blackburn P, Gass J, Vairo F, Farnham K, et al. Maple syrup urine disease: mechanisms and management. *Appl Clin Genet.* 2017; 10:57-66.
2. Cornejo EV, Castro CG, Fernández GE. Protocolo de seguimiento para enfermedad orina olor a jarabe de arce. [Acceso: 6 de julio de 2019]. Disponible en: <http://www.metabolicaschile.cl/archivos/Protocolos%20de%20Tratamiento/Protocolo%20MSUD%20final.pdf>.
3. Morton DH, Strauss K, Robinson D, Puffenberger E, et al. Diagnosis and treatment of maple syrup disease: a study of 36 patients. *Pediatrics.* 2002; 109(6):999-1008.
4. Burrage LC, Nagamani SC, Campeau PM, Lee BH. Branched-chain amino acid metabolism: from rare Mendelian diseases to more common disorders. *Hum Mol Genet.* 2014; 23(R1):R1-8.
5. Scaini G, Morais MO, Galant LS, Vuolo F, et al. Coadministration of branched-chain amino acids and lipopolysaccharide causes matrix metalloproteinase activation and blood-brain barrier breakdown. *Mol Neurobiol.* 2014; 50(2):358-67.
6. Quental S, Vilarinho L, Martins E, Teles EL, et al. Incidence of maple syrup urine disease in Portugal. *Mol Genet Metab.* 2010; 100(4):385-7.

7. Cornejo EV, Raimann BE. Actualización en el tratamiento agudo y crónico de la enfermedad orina olor a jarabe de arce de presentación neonatal. *Rev Chil Nutr.* 2005; 32(3): [Acceso: 6 de julio de 2019]. Disponible en: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=46914633004>.
8. McCabe LL, McCabe ER. Genetic screening: carriers and affected individuals. *Annu Rev Genomics Hum Genet.* 2004; 5:57-69.
9. Van Calcar S. Nutrition management in Maple Syrup Urine Disease. In: Bernstein L, Rohr F, Helm J (eds.). *Nutrition Management of Inherited Metabolic Diseases: Lessons from Metabolic University.* Switzerland: Springer; 2015. Págs. 173-83.
10. Demirkol D, Şık G, Topal N, Çıtak A, et al. Continuous Venovenous Hemodiafiltration in the Treatment of Maple Syrup Urine Disease. *Blood Purif.* 2016; 42(1):27-32.
11. Celik M, Akdeniz O, Ozgun N, Ipek MS, et al. Short-term results of continuous venovenous haemodiafiltration versus peritoneal dialysis in 40 neonates with inborn errors of metabolism. *Eur J Pediatr.* 2019; 178(6):829-36.
12. Bilgin L, Unal S, Gunduz M, Uncu N, et al. Utility of peritoneal dialysis in neonates affected by inborn errors of metabolism. *J Paediatr Child Health.* 2014; 50(7):531-5.
13. Kara A, Gurgoze MK, Aydin M, Taskin E, et al. Acute peritoneal dialysis in neonatal intensive care unit: An 8-year experience of a referral hospital. *Pediatr Neonatol.* 2018; 59(4):375-9.

Epilepsia refleja por agua caliente: a propósito de un caso en un lactante

Hot-water epilepsy: case report in an infant

Lic. Arantxa Vidal Esteban^a, Lic. Pilar Galán del Río^a, Dra. Teresa de Santos Moreno^b,
Lic. Bárbara Muñoz Amat^c y Dra. María J. Rivero Martín^a

RESUMEN

La epilepsia refleja por agua caliente es un tipo de convulsión poco frecuente cuya fisiopatología se desconoce. Estas crisis reflejas suelen iniciarse pocos segundos tras el contacto con el agua y, comúnmente, a temperaturas de 37-48 °C. Los automatismos y las crisis parciales complejas, con o sin generalización secundaria, son el modo de manifestación principal.

La exploración neurológica y el electroencefalograma intercrítico no suelen presentar alteraciones, lo que puede condicionar un retraso en el diagnóstico, por lo que es fundamental la sospecha clínica.

El tratamiento antiepiléptico se inicia cuando se asocia a otro tipo de epilepsia o cuando ciertas medidas sencillas, como el descenso de la temperatura del agua en el baño, no controlan las crisis. Es posible la desaparición espontánea. Cuando es necesaria la terapéutica farmacológica, existe, normalmente, buena respuesta.

Se presenta el caso de un lactante con diagnóstico de epilepsia refleja por agua caliente.

Palabras clave: convulsiones, epilepsia refleja, epilepsia refleja inducida por agua caliente.

ABSTRACT

Hot-water epilepsy is a rare type of seizure whose pathophysiology is unknown. These reflex seizures usually begin a few seconds after contact with water, commonly at temperatures between 37-48 °C. Automations and complex partial crises, with or without secondary generalization, are the main manifestation mode of this type of reflex epilepsies. Neurological examination and intercritical electroencephalography are usually normal, which may condition a delay in diagnosis, and the clinical suspicion is fundamental.

Antiepileptic treatment is initiated when associated with another type of epilepsy or when certain simple measures, such as lowering the water temperature in the bath, do not control crises. Spontaneous disappearance is possible; when pharmacological

therapy is necessary, there is usually a good response.

We present the case of an infant diagnosed with hot-water epilepsy.

Key words: seizures, reflex epilepsies, hot water-induced reflex epilepsy.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2020.e183>

Cómo citar: Vidal Esteban A, Galán del Río P, de Santos Moreno T, Muñoz Amat B, Rivero Martín MJ. Arch Argent Pediatr 2020; 118(2):e183-e187.

INTRODUCCIÓN

La epilepsia refleja por agua caliente es un síndrome epiléptico raro. Las crisis epilépticas aparecen, generalmente, a temperaturas que oscilan entre 37 °C y 48 °C, y a los pocos segundos de tocar el agua (entre 30 segundos y 3 minutos).^{1,2} Las formas de presentación más frecuentes son los automatismos y las crisis parciales complejas, con o sin generalización secundaria. Este tipo de epilepsia ocurre, habitualmente, durante la primera década de la vida y es más frecuente en el sexo masculino (3 : 1).³

Es fundamental conocer este tipo de epilepsia en pediatría, ya que, aunque es infrecuente, su importancia radica en el diagnóstico sencillo al desencadenarse con la exposición de un estímulo táctil y térmico, así como la posible desaparición espontánea mediante medidas simples, sin necesidad, en todos los casos, de tratamiento farmacológico.

Se presenta el caso de un lactante con diagnóstico de epilepsia refleja por inmersión en agua caliente.

CASO CLÍNICO

Lactante de 7 meses sin antecedentes personales ni familiares de interés. El embarazo fue controlado con analíticas y ecografías prenatales, que no detectaron alteraciones significativas. Nació por parto eutócico y no presentó antecedentes perinatales reseñables. Tuvo un desarrollo psicomotor adecuado y calendario vacunal completo para su edad.

- a. Hospital Universitario de Fuenlabrada, Fuenlabrada, Madrid, España.
b. Hospital Universitario Clínico San Carlos, Madrid, España.
c. Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, España.

Correspondencia:
Lic. Arantxa Vidal Esteban: arantxa_vidal_esteban@hotmail.com

Financiamiento: Ninguno.

Conflicto de intereses: Ninguno que declarar.

Recibido: 2-3-2019
Aceptado: 3-9-2019

Fue traído a Urgencias por presentar un episodio de hipotonía generalizada de 5 minutos de duración, que coincidió con el cambio del pañal, tras el baño, con recuperación completa y espontánea después de un corto período de somnolencia. No refirieron desconexión del medio, ni movimientos anómalos, ni mirada fija, ni cambios de coloración (sin cianosis ni palidez). No presentó cuadro febril ni clínica infecciosa asociada (ni en el momento actual ni en los días previos). Los padres refirieron que, en las últimas 3 semanas, había sufrido, de forma diaria, episodios similares que coincidían con el baño. El paciente presentaba una exploración física y neurológica sin alteraciones. Se solicitó analítica sanguínea, con resultado normal, excepto una anemia ferropénica no conocida previamente, y se solicitaron tóxicos en la orina, que fueron negativos. Además, se realizó un electrocardiograma, que resultó normal, y un ecocardiograma, en el que se observó únicamente un foramen oval permeable sin repercusión hemodinámica. Ante la clínica descrita, se decidió el ingreso del paciente en la planta de hospitalización para la vigilancia neurológica y para continuar con el estudio.

Se realizó un electroencefalograma en vigilia y con provocación del estímulo, que precipitó los episodios con resultado normal (actividad de fondo en vigilia de características normales para la edad del paciente y sin actividad epileptiforme con inmersión del paciente en el agua a 37 °C y con aplicación del agua en el tronco) (Figura 1), y un estudio de imagen mediante ecografía transfontanelar, que no mostró alteraciones. Durante su ingreso en planta, presentó tres episodios similares, consistentes en hipotonía generalizada, con desviación de la mirada, cianosis perioral y desaturación asociada de hasta el 70 %, de 3-5 minutos de duración, que coincidió con la inmersión en agua caliente durante el baño (a los 30-60 segundos de la inmersión). Presentó somnolencia posterior de unos minutos de duración.

Ante la sospecha de epilepsia refleja por inmersión en agua caliente, se contactó con el hospital de referencia para la realización de registro de videoelectroencefalograma con provocación. En dicho estudio, se consiguió evidenciar el correlato electroclínico: se registraron dos crisis reflejas al baño con agua caliente, con semiología y cambios en el

FIGURA 1. Electroencefalograma intercrítico normal para la edad, con actividad basal bien diferenciada y simétrica tanto en la vigilia como en el sueño y sin evidencia de actividad epileptiforme intercrítica



electroencefalograma estereotipados de origen temporal derecho, que se clasificaron como crisis hipomotoras y autonómicas, con registro intercrítico normal (Figura 2). Se realizó, además, una resonancia magnética, sin alteraciones.

Ante los hallazgos, se decidió iniciar el tratamiento con oxcarbazepina. Inicialmente, se indicó a los padres un seguimiento con controles mensuales y, luego, por buena respuesta al tratamiento farmacológico, sin aparición de nuevas crisis, controles trimestrales y semestrales.

DISCUSIÓN

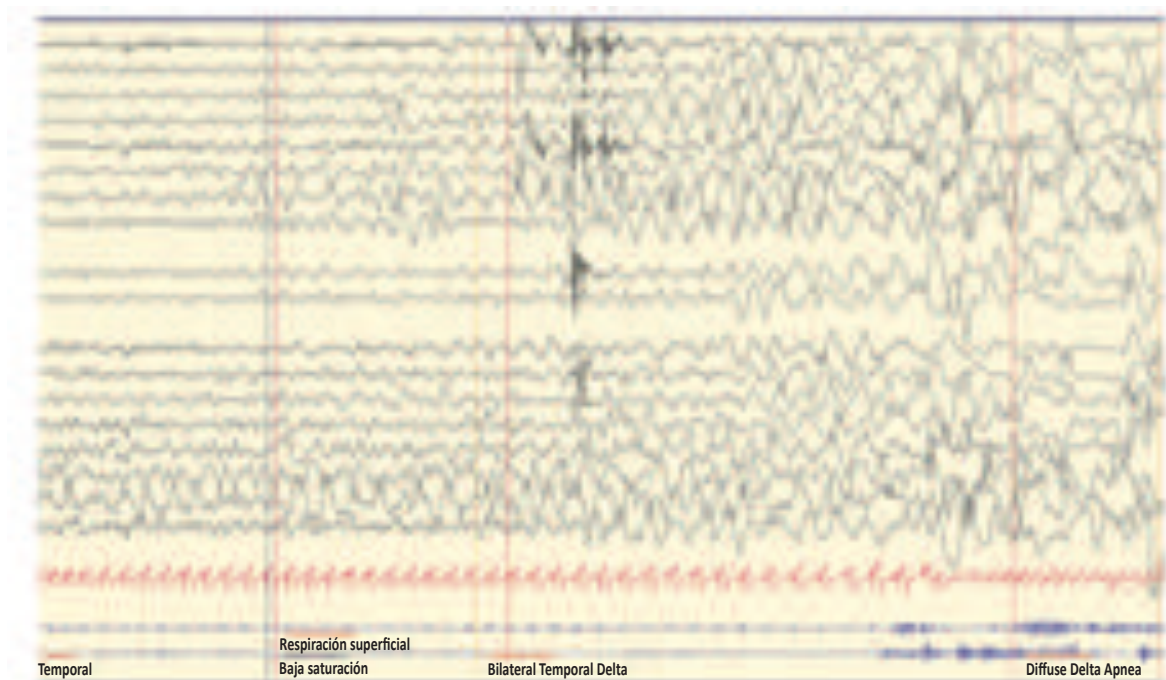
Las crisis epilépticas reflejas se desencadenan por un estímulo sensorial precipitante específico.¹ Pueden ser provocadas por factores de muy diversa índole (tales como hormonales, emocionales, sensoriales, eléctricos...). Por tanto, se diferencian de la epilepsia porque esta es una enfermedad cerebral definida por, al menos, dos crisis epilépticas no provocadas (o reflejas). La prevalencia de crisis reflejas en poblaciones de pacientes epilépticos varía, según las series, en torno al 1-6 %.⁴

La epilepsia refleja por agua caliente es un tipo de estas epilepsias reflejas. En 1945, Allen, en Nueva Zelanda, describió por primera vez la

epilepsia refleja por agua caliente en un paciente de 10 años. Se han publicado casi 700 casos a nivel mundial, y las mayores series de casos (casi el 90 %) fueron reportadas en India (que suponía el 2,5-9 % del total de las epilepsias) y Turquía.^{1,4} En la población occidental, se han descrito solo casos aislados. Las tasas elevadas en estos dos países, estaría influida, además de por la existencia de factores genéticos, por el ritual del baño. Parece existir evidencia de una base genética: se han identificado dos *loci* genéticos, uno en el cromosoma 4q24-q29 en una familia con 4 generaciones afectadas de forma autosómica dominante⁵ y otro en el cromosoma 10q21.3-q22.3.⁴ En India y Turquía, existe un ritual de baño (echar agua caliente a temperatura que oscila entre 40 °C y 50 °C sobre la cabeza) con la creencia de que este tiene mayor beneficio cuanto mayor sea la temperatura del agua y cuanto más rápido se vierta.^{1,4} Esto podría explicar la base ambiental y sensorial por la que estos países tienen una mayor incidencia de este tipo de epilepsia.

En la epilepsia refleja por agua caliente, el tipo de crisis convulsiva más frecuente es la convulsión parcial compleja con o sin generalización secundaria o los automatismos

FIGURA 2. Crisis refleja al baño con agua caliente, con semiología y cambios en el electroencefalograma estereotipados de origen temporal derecho, que se clasifican como crisis hipomotoras y autonómicas, con registro intercrítico normal



(el 67-71 %). En un 33 %, se presentan con crisis generalizadas y, predominantemente, tónico-clónicas.⁴ Un alto porcentaje de pacientes (el 16-62 %)⁴ pueden asociar, además, crisis espontáneas no reflejas.

Aunque su fisiopatología es desconocida, sí que parece que existe un estímulo sensorial desencadenante que asocia, de forma simultánea, un estímulo táctil y térmico.^{1,2} Parece que el estímulo táctil es más importante que el cambio térmico que se produce en las estructuras internas, ya que las crisis aparecen a los pocos segundos (generalmente, entre 30 y 120 segundos) de contacto con el agua. Además, hay que destacar que las crisis solo se inducen a una temperatura específica, que oscila entre los 37 °C y los 48 °C, lo que podría deberse a la respuesta fisiológica de descarga máxima de los termorreceptores existentes en el tejido cutáneo con temperaturas entre 32 °C y 45 °C (que no ocurre en temperaturas por encima de 45 °C o inferiores a 20-25 °C).³ El hecho de que las crisis se inducen, en mayor medida, cuando se vierte el agua sobre la cabeza (y menos frecuentemente en otras zonas corporales) podría explicarse por la mayor sensibilidad de los receptores de las áreas corticales localizados en la región occipital, por la implicación de determinadas estructuras hipotalámicas que intervienen en la regulación de la temperatura y de centros autónomos situados en la profundidad de los lóbulos temporales² (Figura 3).

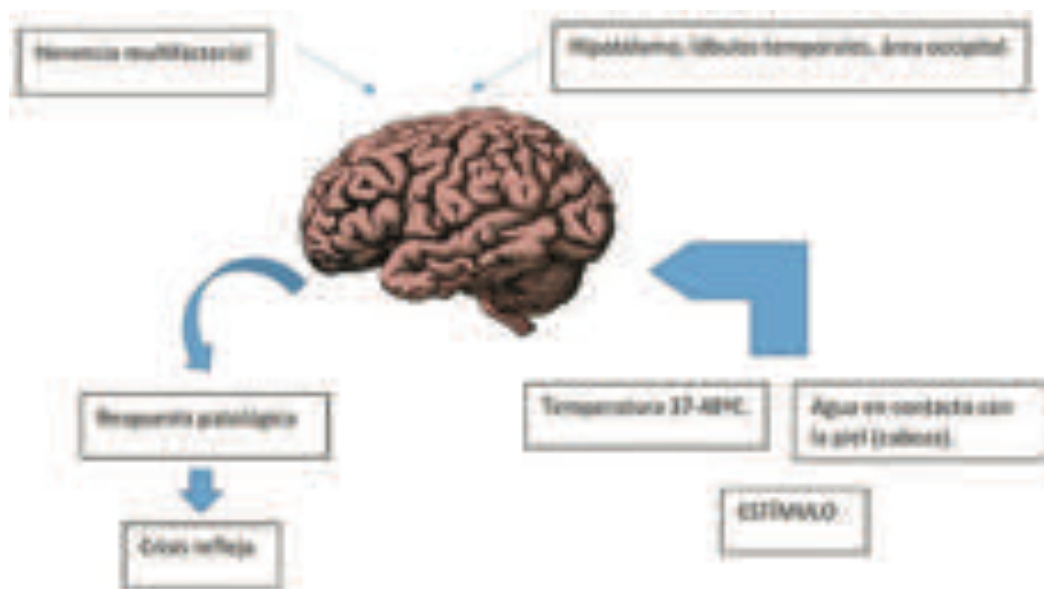
En ocasiones, se plantea el diagnóstico diferencial con convulsiones parciales complejas con o sin generalización secundaria no reflejas y con el síncope vasovagal secundario a la temperatura elevada del agua. Sin embargo, durante estas crisis epilépticas reflejas, no se producen cambios en la frecuencia cardíaca, en la presión sanguínea ni en el electrocardiograma.^{6,7}

El examen neurológico y el electroencefalograma intercrítico, frecuentemente, son normales, excepto en aquellos pacientes que asocian otro tipo de crisis epilépticas. En la mayoría de los casos descritos, con el electroencefalograma realizado durante la crisis, aparecen descritas, con más frecuencia, alteraciones con predominio en el hemisferio izquierdo y los lóbulos temporales.

Los estudios de neuroimagen son habitualmente normales.⁴ Pero hay que reseñar que, en la literatura, se han descrito casos de epilepsia refleja por agua caliente con lesiones estructurales en el hipocampo, displasia cortical o lesiones quísticas.

El tratamiento, inicialmente, se basa en medidas sencillas, como la disminución de la temperatura del agua o la modificación del método del baño, que pueden ser suficientes para controlar las crisis. Si estas medidas no son efectivas o si se presenta otro tipo de epilepsia concomitante, es necesario el inicio del tratamiento antiepiléptico. Es posible la desaparición espontánea, pero, si es necesario

FIGURA 3. Esquema general del sustrato fisiopatológico de la epilepsia refleja (fuente propia)



el tratamiento farmacológico, la respuesta es efectiva.

La epilepsia refleja por agua caliente presenta una respuesta clínica y electroencefalográfica característica cuando se expone al estímulo, lo que resulta importante para su identificación. Por tanto, debe ser conocida por los pediatras para realizar un diagnóstico temprano e iniciar un cambio en las medidas de baño y/o tratamiento farmacológico antiepiléptico. ■

REFERENCIAS

1. Pejaver R, Srinivasa V, Basavanthappa SP, Murthy CL. Hot water epilepsy: A form of reflex epilepsy - from infancy to adolescence. *J Neurosci Rural Pract.* 2015; 6(4):607-9.
2. Redzek Mudrinic T, Kavecian I, Starcevic IP, Stojadinovic A. A case of infant hot water epilepsy: A clinical commentary with video sequences. *Seizure.* 2015; 31:5-6.
3. Satishchandra P, Dilipkumar S, Subbakrishna DK, Sinha S. Intermittent clobazam prophylaxis in hot water epilepsy is safe and effective: a prospective study. *Epilepsy Res.* 2014; 108(7):1238-42.
4. Vignoli A, Savini MN, La Briola F, Chiesa V, et al. Hot water epilepsy: a video case of European boy with positive family history and subsequent non-reflex epilepsy. *Epileptic Disord.* 2014; 16(1):96-100.
5. Patel M, Satishchandra P, Aravinda H, Bharath RD, et al. Hot water epilepsy: Phenotype and single photon emission computed tomography observations. *Ann Indian Acad Neurol.* 2014; 17(4):470-2.
6. Nunes Marta R, Cardoso Garcia P, Silva Fernandes V, Azevedo Rocha S, et al. Epilepsia por agua caliente: una forma rara de epilepsia refleja. *An Pediatr (Barc).* 2011; 74(2):138-9.
7. Zeki G, Ilker IH, Hidir UU, Zeki O. Hot water epilepsy: seizure type, water temperature, EEG findings and treatment. *Neurologist.* 2010; 16(2):109-12.

Invaginación intestinal como signo guía de enfermedad celíaca. Un caso clínico pediátrico

Intestinal intussusception as a key sign of Celiac Disease. A pediatric case report

Med. Adj. Beatriz Mínguez Rodríguez^a, Med. Adj. Sandra Montells Fuster^b, Med. Adj. Marta Lomba Estévez^c, Med. Adj. Cristina Molera Busoms^a y Med. Adj. Dr. Javier Martín de Carpi.^a

RESUMEN

La invaginación intestinal es la causa más frecuente de obstrucción intestinal entre los 6 y los 36 meses de edad. La mayoría son idiopáticas. Se ha descrito la asociación entre la enfermedad celíaca y la invaginación intestinal en la población pediátrica. Se presenta el caso de un varón de 23 meses ingresado por estancamiento ponderal en cuyo estudio ecográfico se observaron invaginaciones íleo-íleales asintomáticas repetidas. **Palabras clave:** invaginación intestinal, enfermedad celíaca, retraso ponderal.

ABSTRACT

Intestinal intussusception is the most frequent cause of intestinal obstruction between 6 and 36 months of age, the majority being idiopathic. The association between celiac disease and intestinal intussusception in the pediatric population has been described. We present the case of a 23-month-old male admitted due to a failure to thrive. In his ultrasound study recurrent asymptomatic ileo-ileal invaginations were found. **Key words:** intestinal intussusception, celiac disease, failure to thrive.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2019.e188>

Cómo citar: Mínguez Rodríguez B, Montells Fuster S, Lomba Estévez M, Molera Busoms C, Martín de Carpi J. Invaginación intestinal como signo guía de enfermedad celíaca. Un caso clínico pediátrico. *Arch Argent Pediatr* 2020;118(2):e188-e190.

INTRODUCCIÓN

La invaginación intestinal es la causa más frecuente de obstrucción intestinal entre los 6 y los 36 meses de edad. La mayoría son idiopáticas, y se encuentra la causa en el 25 % de los casos.^{1,2} Se ha descrito la asociación entre enfermedad celíaca (EC) e invaginación intestinal en la población pediátrica, previamente conocida en los adultos.^{3,4}

Se presenta el caso de un varón con estancamiento ponderal, en cuyo estudio ecográfico se observaron invaginaciones íleo-íleales repetidas, aunque asintomáticas.

CASO CLÍNICO

Varón de 23 meses de edad, sin antecedentes familiares ni patológicos de interés, que ingresó por un cuadro de estancamiento ponderal, hiporexia y estreñimiento de dos meses de evolución. Presentaba un descenso del percentil 75-85 de peso hasta el percentil 8 desde el inicio de la clínica. Hábito deposicional previo normal.

En la exploración física, se destacaba un peso de 10,4 kg (-1,43 desvíos estándar -DE-, P8), talla de 81,5 cm (-1,88 DE, P3), aspecto distrófico, escaso panículo adiposo y abdomen muy globuloso, aunque depresible y sin masas ni megalias. Como estudio inicial, en otro centro, se realizó un análisis de sangre, que incluía perfil nutricional, inflamatorio, hepático, lipídico, renal y estudio de EC (anticuerpos antitransglutaminasa inmunoglobulina A -IgA-, antiendomiso IgA y antigliadina IgA), con resultado normal.

A nivel radiológico, se practicó una radiografía simple de abdomen, que mostraba distensión del marco cólico con abundante material fecal, y se amplió el estudio con un enema opaco, que descartó megacolon y estenosis en el colon distal. En la ecografía abdominal, se observó una imagen compatible con invaginación íleo-íleal. Se inició la pauta de desimpactación con polietilenglicol, que resultó efectiva, pero, al persistir el rechazo de la alimentación, la irritabilidad, la astenia y la marcada distensión abdominal, ingresó en nuestro Centro.

a. Servicio de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición, Hospital Sant Joan de Déu Barcelona, Esplugues de Llobregat.

b. Servicio de Pediatría, Althaia, Xarxa Assistencial Universitària de Manresa, FP, Manresa.

c. Servicio de Pediatría, Complejo Hospitalario Universitario de Pontevedra, Pontevedra, España.

Correspondencia:

Dra. Beatriz Mínguez Rodríguez:
beatriz.minguez.rodriguez@gmail.com

Financiamiento: Ninguno.

Conflicto de intereses: Ninguno que declarar.

Recibido: 11-3-2019

Aceptado: 3-10-2019

Se decidió repetir la ecografía abdominal para reevaluar la invaginación intestinal y, en esta ocasión, se observaron dos invaginaciones íleo-ileales nítidas pero asintomáticas (*Figura 1*) y signos de inflamación de la pared de las asas intestinales, lo que fue compatible con un proceso malabsortivo como primera opción. El linfoma como etiología parecía poco probable ante la edad, la ausencia de adenopatías, megalias y alteraciones analíticas compatibles con lisis tumoral o proceso linfoproliferativo.

Dada la exploración clínica tan sugestiva de EC y estos hallazgos ecográficos, se repitieron las serologías y se obtuvieron unos anticuerpos antitransglutaminasa IgA positivos (mayores de 80 U/ml) y HLA-DQ2 positivo (DQA1*0501, DQB1*0201). En este momento, con el fin de confirmar el diagnóstico de EC, se completó el estudio con endoscopía digestiva alta con toma de biopsias, y se observaron imágenes de la mucosa festoneada y datos histológicos compatibles con atrofia vellositaria en grado Marsh 3. Tras iniciar una dieta sin gluten, el paciente ha presentado buena evolución con resolución de la sintomatología.

COMENTARIO

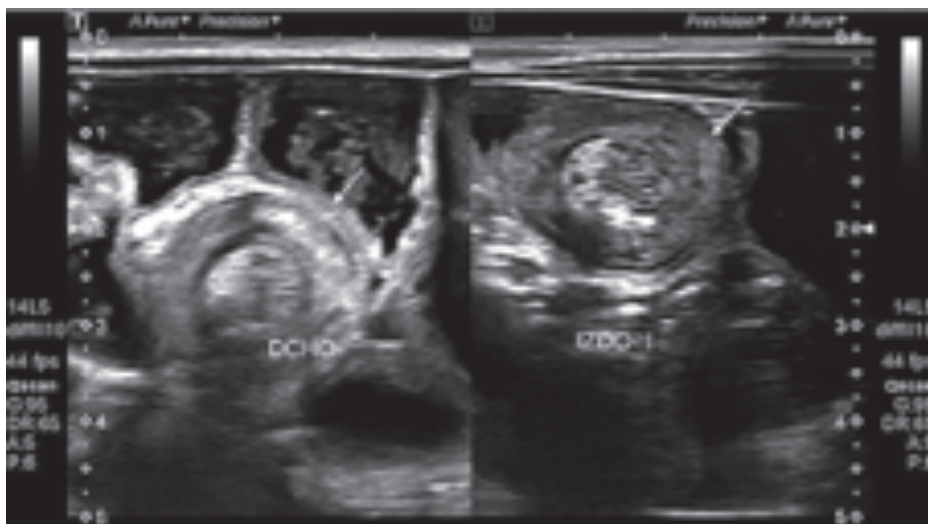
La mayoría de las invaginaciones intestinales son idiopáticas. Se han asociado múltiples causas y las más importantes son el divertículo de Meckel, los pólipos intestinales, el linfoma y las vasculitis IgA, entre otras.² Aunque es

infrecuente, se ha asociado la EC con esta entidad en pediatría; existen publicaciones y la mayoría son casos clínicos aislados. Se ha descrito una prevalencia de invaginación intestinal en la población pediátrica con EC del 1,2 % respecto a un 0,07 % en la población pediátrica sana.⁴ Sin embargo, en un estudio prospectivo reciente, se ha observado una frecuencia del 25 % en los pacientes con diagnóstico reciente previo al inicio de la dieta exenta de gluten.⁵

Su patogenia es incierta; pueden intervenir cambios estructurales del epitelio, inflamación del intestino delgado con mayor rigidez de la pared y aumento de su diámetro, así como la dismotilidad intestinal.^{2,5} Se han relacionado la hipoalbuminemia, la distensión abdominal y el grado de afectación histopatológica duodenal como factores favorecedores.⁵ En la mayoría de los casos, se trata de invaginaciones intestinales que afectan al intestino delgado, asintomáticas y autolimitadas, que se resuelven tras el inicio de la dieta sin gluten, sin recurrencia posterior.^{4,5} No hay suficiente evidencia sobre la necesidad de investigar la EC tras presentar un cuadro de invaginación intestinal sin filiar;³ sin embargo, sí debe ser un diagnóstico para tener en cuenta, sobre todo, en el caso de asociar otra clínica compatible con un cuadro de malabsorción.⁴

En nuestro paciente, la sospecha de EC fue elevada, pero el primer estudio resultó negativo. Esta discordancia puede deberse a la diferente sensibilidad entre las técnicas usadas

FIGURA 1. Se observan dos imágenes en pseudorriñón o diana localizadas en el intestino delgado compatibles con invaginaciones intestinales íleo-ileales



en los dos centros o, más probablemente, a la edad del paciente, ya que se ha descrito una inmunodeficiencia transitoria en los menores de 2 años.⁶ El hallazgo de las invaginaciones intestinales íleo-ileales sin otras alteraciones anatómicas ni analíticas condujo a la repetición del estudio, lo que confirmó el diagnóstico. Como en los casos descritos previamente en la literatura, tras la retirada del gluten de la dieta, se resolvió el cuadro clínico; no volvió a presentar episodios de invaginación intestinal y mantuvo una adecuada ganancia ponderal.⁷⁻¹⁰ ■

REFERENCIAS

1. Ntoulia A, Tharakan SJ, Reid JR, Mahboubi S. Failed Intussusception Reduction in Children: Correlation Between Radiologic, Surgical, and Pathologic Findings. *AJR An J Roentgenol*. 2016; 207(2):424-33.
2. Vo NJ, Sato TT. Intussusception in children. *UpToDate*. [Acceso: 23 de diciembre de 2018]. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/intussusception-in-children>.
3. Ludvigsson JF, Nordenskjöld A, Murray JA, Olén O. A large nationwide population-based case-control study of the association between intussusception and later celiac disease. *BMC Gastroenterol*. 2013; 13:89.
4. Reilly NR, Aguilar KM, Green PH. Should intussusception in children prompt screening for celiac disease? *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2013; 56(1):56-9.
5. Borkar VV, Poddar U, Thakral A, Agarwal J, et al. Intussusception in celiac disease: Is it a common feature in children? *J Gastroenterol Hepatol*. 2018; 33(2):380-4.
6. Grupo de trabajo del Protocolo para el diagnóstico precoz de la enfermedad celíaca. Protocolo para el diagnóstico precoz de la enfermedad celíaca. Canarias: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Servicio de Evaluación del Servicio Canario de la Salud (SESCS); 2018.
7. Goyal M, Ellison AM, Schapiro E. An unusual case of intussusception. *Pediatr Emer Care*. 2010; 26(3):212-4.
8. Gheibi S. Association between Celiac Disease and Intussusceptions in Children: Two Case Reports and Literature Review. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr*. 2013; 16(4):269-72.
9. Fernandes VP, Lomazi EA, Bellomo-Brandao MA. A rare association of intussusception and celiac disease in a child. *Sao Paulo Med J*. 2016; 134(5):457-60.
10. Mushtaq N, Marven S, Walker J, Puntis JW, et al. Small Bowel Intussusception in Celiac Disease. *J Pediatr Surg*. 1999; 34(12):1833-5.

Ileítis terminal por *Yersinia enterocolitica*: diagnóstico diferencial con la enfermedad de Crohn en un varón de 12 años

Terminal ileitis due to Yersinia enterocolitica: differential diagnosis with Crohn's disease in a 12-year-old male

Dra. Stefania Cian^a, Dr. Omar Tabacco^a y Dr. Alejandro Costaguta^a

RESUMEN

Yersinia enterocolitica es un bacilo Gram-negativo causante de infección intestinal en los humanos. Se presenta con diferentes cuadros clínicos que obligan a descartar una variedad de etiologías, lo cual, a veces, hace difícil alcanzar un diagnóstico correcto en forma oportuna.

Se expone el caso de un varón adolescente con dolor en la fosa ilíaca derecha a partir de una ileítis terminal con hallazgos similares a la enfermedad de Crohn, que se diagnosticó, finalmente, como infección por *Yersinia enterocolitica*. Se destaca la utilidad de los diferentes métodos auxiliares empleados.

Palabras clave: *Yersinia enterocolitica*, enfermedad de Crohn, ileítis terminal, niño.

ABSTRACT

Yersinia enterocolitica is a gram-negative rod causing intestinal infection in humans. It shows different clinical pictures with many different etiologies to be ruled-out, which sometimes makes it difficult to reach a timely and correct diagnosis. We report the case of an adolescent boy presenting with right lower quadrant pain from terminal ileitis with endoscopic findings akin to Crohn's disease finally diagnosed as *Yersinia enterocolitica*, highlighting the usefulness of the different ancillary methods employed.

Key words: *Yersinia enterocolitica*, Crohn's disease, terminal ileitis, child.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2020.e191>

Cómo citar: Cian S, Tabacco O, Costaguta A. Ileítis terminal por *Yersinia enterocolitica*: diagnóstico diferencial con la enfermedad de Crohn en un varón de 12 años. *Arch Argent Pediatr* 2020;118(2):e191-e193.

INTRODUCCIÓN

Yersinia enterocolitica es un bacilo Gram-negativo que pertenece a la familia *Enterobacteriaceae*. La infección, en los humanos, está asociada a diferentes formas de presentación de acuerdo con la edad del paciente. La manifestación más frecuente en los lactantes y los niños pequeños es la enteritis aguda, autolimitada y sin complicaciones. En los niños mayores y los adolescentes, predomina la afectación del íleon terminal, asociada, eventualmente, a adenitis mesentérica, que forma parte de los diagnósticos diferenciales del síndrome de fosa ilíaca derecha (FID), que incluye, entre otros, la enfermedad de Crohn y la apendicitis aguda.¹⁻³

Se presenta el caso de un adolescente que consultó por dolor en la FID de varios días de evolución, en quien se diagnosticó, finalmente, ileítis por *Yersinia enterocolitica*. Se destaca la utilidad de los diferentes métodos complementarios para el diagnóstico diferencial.

CASO CLÍNICO

Un varón de 12 años concurrió a la consulta por un cuadro de dolor abdominal en la fosa ilíaca izquierda, asociado a disuria, de 20 días de evolución. El paciente no presentaba antecedentes de relevancia y vivía en una zona urbana, con adecuada disposición de excretas y agua corriente de red, sin contacto con animales.

Las pruebas bioquímicas, que incluían hemograma, plaquetas, función renal, glucemia y reactantes de fase aguda, así como una ecografía abdominal, mostraron resultados normales. El paciente recibió medicación sintomática y controles periódicos por consultorio externo. El dolor persistió de manera intermitente por varias semanas, tras lo cual se observó su migración a la FID, que aumentó de intensidad y agregó fiebre (38 °C), por lo que se decidió la internación para completar los estudios. Una nueva ecografía abdominal mostró la presencia de adenomegalias en la FID, acompañadas, en el análisis de laboratorio, de un aumento en los

a. Servicio de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición, Sanatorio de Niños, Rosario, Santa Fe, Argentina.

Correspondencia:

Dra. Stefania Cian: stefaniacian@gmail.com

Financiamiento: Ninguno.

Conflicto de intereses: Ninguno que declarar.

Recibido: 15-4-2019

Aceptado: 11-9-2019

reactantes de fase aguda (Tabla 1). La tomografía axial computada de abdomen confirmó los hallazgos ecográficos.

A las 48 horas del ingreso, debido a la persistencia del dolor y habiendo descartado una etiología quirúrgica, se realizó una endoscopia digestiva, que evidenció úlceras aftoides pequeñas rodeadas de mucosa normal en todo el trayecto del colon. La válvula ileocecal se franqueó sin dificultad y se recorrieron los 10 cm terminales del Íleon, en los que se observaron úlceras de bordes anfractuados, cubiertas de fibrina, de 2 a 5 cm de longitud, que ocupaban toda la circunferencia del asa, con aumento de la nodularidad submucosa (Figura 1).

La endoscopia digestiva superior fue normal hasta la segunda porción duodenal. Debido a la sospecha diagnóstica de enfermedad inflamatoria intestinal (enfermedad de Crohn), se solicitó la realización del panel gastrointestinal *FilmArray*[®] y cultivos de material de biopsia y líquido intestinal para descartar una etiología infecciosa ante la posibilidad de requerir tratamiento inmunosupresor. El resultado del panel, recibido a los pocos minutos de haberse finalizado la endoscopia, fue positivo para *Yersinia enterocolitica*, confirmado 4 días después en el cultivo de la biopsia.

El paciente fue dado de alta al día siguiente de la endoscopia y controlado en forma ambulatoria hasta la resolución completa del cuadro, pocas

semanas más tarde. El estudio histológico de las biopsias obtenidas en el íleon y el colon reveló un infiltrado inflamatorio mixto leve asociado a hiperplasia nodular linfoide reactiva no específica, con predominio en el íleon terminal.

DISCUSIÓN

La enteritis por *Yersinia enterocolitica* es una zoonosis de distribución mundial. El cerdo es el principal reservorio de cepas patógenas, que se eliminan a través de la materia fecal. Los humanos se infectan por el consumo de agua o alimentos contaminados con el microorganismo. La infección es más frecuente en los niños varones menores de 7 años y alcanza la máxima incidencia en la época invernal o en zonas de climas fríos.⁴

Después de la ingestión, los gérmenes son transportados al íleon terminal, donde se adhieren y penetran los enterocitos, para multiplicarse en las placas de Peyer y en los folículos linfáticos mesentéricos, lo que causa ulceración de la mucosa y adenomegalias regionales, como en el caso de nuestro paciente.⁵ La infección, generalmente, es autolimitada, con curación en 1-3 semanas, sin mayores consecuencias.^{6,7}

Debido a la amplia gama de manifestaciones clínicas con que puede presentarse la yersiniosis, el diagnóstico de esta enfermedad puede resultar

TABLA 1. Análisis de laboratorio de ingreso

Leucocitos	14620/mm ³
Hemoglobina	12,3 g/dl
Hematocrito	37,90 %
Plaquetas	179000/mm ³
Eritrosedimentación	35 mm
Glucemia	101 mg/dl
Uremia	32 mg/dl
Bilirrubina total	0,36 mg/dl
GGT	13 U/l
GOT	34 UI/l
GPT	31 UI/l
Amilasemia	48 U/l
PCR	2,5 mg/dl
Calprotectina	Normal
Orina	Normal

Valores de laboratorio al momento de la internación.

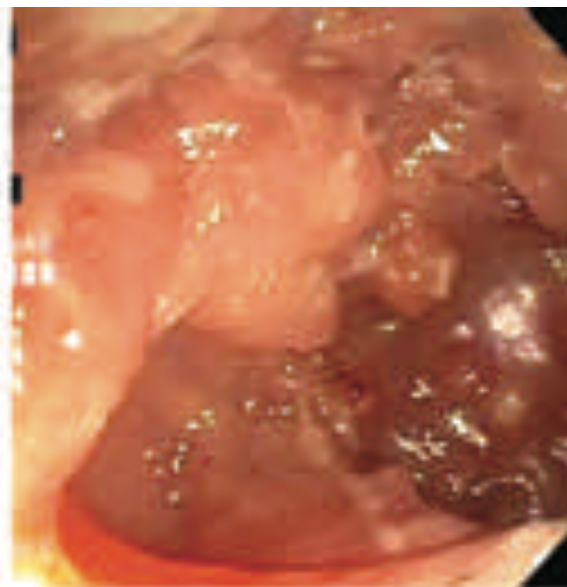
GGT: gamma glutamil transpeptidasa;

GOT: glutamato oxalacetato transaminasa;

GPT: glutamato piruvato transaminasa;

PCR: proteína C reactiva.

FIGURA 1. Aspecto endoscópico del íleon terminal: nodularidad submucosa aumentada, úlceras múltiples cubiertas por fibrina. Congestión y eritema de la mucosa, con áreas de menor afectación



difícil y, a menudo, ser ignorado.^{8,9} La presentación como dolor abdominal localizado en la FID plantea diferentes etiologías posibles, desde cuadros de resolución quirúrgica, como una apendicitis, hasta patologías crónicas, como la enfermedad inflamatoria intestinal o de origen tumoral (linfoma), lo que resalta la importancia de un diagnóstico correcto.¹⁰⁻¹³

En el caso presentado, nuestro paciente refería un cuadro de dolor prolongado, que asoció fiebre el día previo a su internación. Debido a la ausencia de mejoría clínica, se decidió realizar el estudio endoscópico, cuyos hallazgos obligaron al diagnóstico diferencial con la enfermedad de Crohn.

La disponibilidad del panel *FilmArray*[®] permitió identificar, en pocos minutos, la presencia de *Yersinia enterocolitica*, lo que alentó la sospecha de una etiología infecciosa específica de la ileítis, confirmada días más tarde con el cultivo de la biopsia colónica. El panel *FilmArray*[®] es una prueba de laboratorio que utiliza técnicas basadas en un sistema de extracción de ácidos nucleicos y reacciones en cadena de la polimerasa (*polymerase chain reaction*; PCR, por sus siglas en inglés) múltiples. Detecta la mayoría de los microorganismos que pueden afectar el tracto digestivo, que incluyen virus, bacterias y parásitos, a partir de una muestra única de materia fecal. La rapidez con la que se reciben sus resultados (minutos) es una de las ventajas más destacadas, en comparación con el coprocultivo convencional. En nuestro paciente, esta característica fue particularmente útil, ya que orientó el tratamiento en forma rápida y segura.¹⁴

En conclusión, el síndrome de dolor en la FID comprende múltiples etiologías, con tratamientos muy diferentes. La ileítis por *Yersinia enterocolitica* debe ser considerada dentro del espectro de diagnósticos diferenciales. La correcta utilización de los métodos auxiliares puede contribuir a evitar el subdiagnóstico. ■

REFERENCIAS

1. Cohen M, Wayne Laney D Jr. Diarrea infecciosa. En: Wyllie R, Hyams J. *Gastroenterología pediátrica*. 2.^{da} ed. México, DF: McGraw Hill Interamericana; 2001. Págs.395-420.
2. Román Riechmann E, Barrio Torres J. Diarrea infecciosa. En: Argüelles Martín F, García Novo M, Pavón Relinchón P, Román Riechmann E, et al (ed.). *Tratado de gastroenterología, hepatología y nutrición pediátrica aplicada de la SEGHN*. Madrid: Ergón; 2010. Págs.267-78.
3. González Vázquez E, Quiñónez Ramírez I. Falsa apendicitis: *Yersinia enterocolitica*. *Rev Digit Univ*. 2005; 6(4):1-9.
4. Sojo Aguirre A, Álvarez Pitti J, Morteruel Arizkuren E, García González S, et al. Ileítis terminal por *Yersinia enterocolitica* en lactantes. *An Pediatr (Barc)*. 2005; 63(6):555-7.
5. Arocena C, Galazka J, Picón T, Giachetto G. Apendicitis aguda, bacteriemia y artritis: manifestaciones de infección por *Yersinia enterocolitica* en un adolescente. *Arch Pediatr Urug*. 2012; 83(3):185-8.
6. Servicio Extremeño de Salud. Protocolo de vigilancia epidemiológica de la Yersiniosis. 2016. [Acceso: 12 de septiembre de 2019]. Disponible en: http://www.areasaludbadajoz.com/SALUD_PUBLICA/EPIDEMIOLOG%C3%8DA/protocolo_yersiniosis__2016_extremadura.pdf.
7. Pardo L, Mota M, Giachetto G, Parada M, et al. Adenitis mesentérica por *Yersinia enterocolitica*. *Rev Med Urug*. 2007; 23(4):383-6.
8. Molina Gutiérrez M, Martínez-Ojinaga Nodal E, Piñán Díez J, Rubio Aparicio P, et al. Acute Terminal Ileitis in Children. A retrospective Study in a Pediatric Emergency Department. *Pediatr Emer Care*. 2018; 25(4):249-51.
9. Winesett MP, Pietsch JB, Barnard JA. *Yersinia enterocolitica* in a child with intussusception. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 1996; 23(1):77-80.
10. Jess T, Jess P. Acute terminal ileitis, yersiniosis, and Crohn's disease: a long-term, follow-up study of the relationships. *Eur J Intern Med*. 2001; 12(2):98-100.
11. Fuchizaki U, Machi T, Kaneko S. Challenges and Images in GI. *Gastroenterology*. 2006; 131(5):1379.
12. Naddei R, Martinelli M, Strisciuglio C, D'Armiento M, et al. *Yersinia enterocolitica* ileitis Mimicking Pediatric Crohn's Disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2017; 23(4):E15-6.
13. Macfarlane PI, Miller V. *Yersinia enterocolitica* mimicking Crohn's disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 1986; 5(4):671.
14. Buss S, Leber A, Chapin K, Fey P, et al. Multicenter evaluation of the BioFire FilmArray gastrointestinal panel for etiologic diagnosis of infectious gastroenteritis. *J Clin Microbiol*. 2015; 53(3):915-25.

¿Cuándo pensar en pseudoartrosis congénita de clavícula en pediatría? Presentación de 2 casos

When to think about pediatric congenital pseudoarthrosis of the clavicle?

Presentation of 2 cases

Dr. Pablo R. Justich Zabala^a, Dr. Rodolfo P. Giniger Vidal^a, Dra. María J. Rubio Pérez^a, Dr. José Guirao Pérez^a y Dr. César Salcedo Canovas^{a,b}

RESUMEN

La pseudoartrosis congénita de la clavícula es una malformación rara y benigna, caracterizada por la ausencia del tercio medio de la clavícula. Suele ser unilateral y mayoritaria en el lado derecho. La etiología es desconocida y se postulan diversas teorías etiopatogénicas (vascular, embriológica y genética). Puede detectarse en el período neonatal o, más frecuentemente, durante la infancia. En ocasiones, puede ser sintomática. Puede requerir tratamiento mediante reconstrucción quirúrgica por injerto óseo.

Se presentan 2 casos, uno de diagnóstico neonatal y otro de 3 años de edad realizados con 24 h de diferencia. Se destaca la consideración de este diagnóstico como diferencial de fractura obstétrica o postraumática, displasia cleidocraneal y neurofibromatosis de tipo 1.

Palabras clave: pseudoartrosis, clavícula, anomalías congénitas.

ABSTRACT

The congenital pseudoarthrosis of the clavicle is a rare and benign malformation, characterized by the absence of the middle third of the clavicle. It is usually unilateral and the majority on the right side. The etiology is unknown, postulating diverse etiopathogenic theories (vascular, embryological and genetic). It can be detected in the neonatal period or, more frequently, during childhood. Occasionally it can be symptomatic. It may require treatment by surgical reconstruction by bone graft. Two cases are presented, one of neonatal diagnosis and another one of 3 years of age performed with 24 hours of difference. We emphasize on its consideration as a differential diagnosis of obstetric or post-traumatic fracture, cleidocranial dysplasia and neurofibromatosis type I.

Key words: pseudoarthrosis, clavicle, congenital abnormalities.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2020.e194>

Cómo citar: Justich Zabala PR, Giniger Vidal RP, Rubio Pérez MJ, Guirao Pérez J, Salcedo Canovas C. ¿Cuándo pensar en pseudoartrosis congénita de clavícula en pediatría? Presentación de 2 casos. *Arch Argent Pediatr* 2020;118(2):e194-e198.

- Hospital La Vega, Murcia, España.
- Hospital Clínico Universitario "Virgen de la Arrixaca", Murcia, España.

Correspondencia:

Dr. Pablo R. Justich Zabala: pablojustich@gmail.com

Financiamiento: Ninguno.

Conflicto de intereses: Ninguno que declarar.

Recibido: 19-4-2019

Aceptado: 11-9-2019

INTRODUCCIÓN

La pseudoartrosis congénita de la clavícula (PCC) es una malformación rara y benigna, caracterizada por una tumoración, habitualmente, indolora, formada por dos segmentos de clavícula independientes entre sí.¹ Fue reconocida por primera vez como entidad diferenciada por Fitzwilliams² en 1910 y luego descrita con mayor detalle por Alldred³ en 1963, que la diferenció, entre otras entidades, de la fractura de clavícula obstétrica.

En la actualidad, hay publicados unos 200 casos. Suele ser unilateral y mayoritaria en el lado derecho, y son excepcionales los casos bilaterales.⁴ La etiología es desconocida y se postulan diversas teorías etiopatogénicas, con mayor o menor apoyo. Una teoría "vascular", que hace referencia a la presión ejercida por la arteria subclavia sobre la clavícula durante el desarrollo.⁵ Una teoría "embriológica", que postula un posible defecto en la coalescencia de dos supuestos centros de osificación o la inadecuada reabsorción de un único centro.⁶ Finalmente, una teoría "genética", que se sustenta en la aparición de casos familiares.⁷

Puede detectarse en el período neonatal o, más frecuentemente, durante la infancia cuando, al perderse el tejido adiposo en la zona, se advierte la prominencia en el tercio medio de la clavícula, no dolorosa y que no se acompaña de impotencia funcional. Muy ocasionalmente, pueden aparecer molestias, acentuadas con el ejercicio, y una asimetría del hombro con el descenso del lado afectado.⁸ La anomalía se produce en la clavícula derecha en un 80 % de los casos.

Se aportan, a continuación, dos nuevos casos de PCC con edad y forma de presentación diferentes y con un intervalo de 24 horas entre ambos diagnósticos. Se destaca la sospecha clínica y, sobre todo, la importancia de la discusión, en el pase de sala y entre las especialidades participantes, de aquellos casos con características peculiares.

Caso 1

Recién nacida de término con peso adecuado para la edad gestacional. Nacida a las 39 semanas y 2 días de gestación por cesárea electiva sin trabajo de parto, indicada por crecimiento intrauterino retardado. Peso al nacer: 2520 g. Presentación cefálica, Apgar 9/10. Embarazo controlado, sin particularidades.

En la exploración inicial, se constató una solución de continuidad en la clavícula derecha con palpación de cabos móviles, sin signos de contractura muscular ni crepitación. La exploración y la falta de factores de riesgo o antecedentes obstétricos compatibles con fractura

de clavícula hicieron sospechar una displasia claviclar. No se observaron malformaciones craneofaciales ni alteración en la clavícula izquierda.

Fue evaluada por Cardiología, que diagnosticó un soplo funcional. La radiografía de tórax (*Figura 1*) mostró una imagen compatible con PCC. El Servicio de Diagnóstico por Imágenes lo confirmó. La paciente ha sido seguida por Traumatología Infantil, sin intervenciones hasta el momento. La segunda imagen (*Figura 2*), tomada a los 8 meses de vida, muestra la persistencia del defecto con una diástasis menor que la inicial.

FIGURA 1. *Caso 1*



Radiografía del tórax de frente, a los 3 días de vida. Muestra, en la clavícula derecha, el final engrosado del extremo medial del segmento distal y la separación entre ambos segmentos.

FIGURA 2. *Caso 1*



Radiografía de la clavícula realizada a los 8 meses de edad. Muestra una mayor alineación entre ambos segmentos de la clavícula derecha y que se mantiene la separación entre ambos.

Caso 2

Paciente de 3 años de edad, que acudió a Urgencias por una patología respiratoria y en cuya radiografía de tórax se observaba una imagen de solución de continuidad en la clavícula derecha (*Figura 3*). No presentaba dolor ni impotencia funcional. Se consideró, en aquel momento, como fractura de clavícula y se indicó la inmovilización. Dada la cercanía del caso 1, no habiendo antecedente de traumatismo y con una imagen atípica, se realizó una interconsulta con el Servicio de Diagnóstico por Imágenes, que diagnosticó una PCC.

Como antecedentes perinatales, se trataba de una niña nacida a término (39 semanas de gestación) y peso adecuado para la edad gestacional (3410 g). Embarazo controlado y sin complicaciones. Parto eutócico, con presentación cefálica, sin complicaciones. Apgar 9/10. Sin antecedentes patológicos de relevancia durante los primeros años de vida.

Se recuperó una radiografía de tórax de 1 año antes del evento actual que ya mostraba la mencionada malformación clavicular (*Figura 4*). Actualmente, se encuentra en seguimiento por Traumatología Infantil.

FIGURA 3. *Caso 2*



Radiografía de la clavícula derecha, realizada a los 3 años de edad. Se observa la separación de ambos segmentos con un leve engrosamiento del extremo medial del segmento distal.

FIGURA 4. *Caso 2*



Radiografía del tórax de frente realizada por otras causas a los 2 años de edad, en la que se observaba la separación entre ambos segmentos en la clavícula derecha.

DISCUSIÓN

Si bien se trata de un defecto congénito, esta patología puede pasar inadvertida o, en el período neonatal, ser confundida con las fracturas obstétricas. Suele ponerse en evidencia por cuestiones más estéticas que funcionales.

La sospecha diagnóstica de PCC debe realizarse ante la localización (generalmente, derecha) de una tumoración no dolorosa y con escasa repercusión funcional, que se suele observar desde las primeras semanas de vida. Con el crecimiento del paciente, esta tumoración suele aumentar de tamaño. El examen radiológico muestra la ausencia de la formación de callo y una solución de continuidad en la clavícula con extremos óseos ensanchados y enfrentados.

El pediatra deberá diferenciar esta patología de la fractura de clavícula durante el período neonatal, dada su frecuencia y similitud.⁹ También se deben incluir, entre los diagnósticos diferenciales, la displasia cleidocraneal, la neurofibromatosis de tipo 1 (NF1) y la pseudoartrosis postraumática.¹⁰ Tanto en la fractura obstétrica como en las postraumáticas, hay dolor y repercusión funcional, además de observarse una hipertrofia de tejido osteofibroso. Las otras causas suelen ser indoloras. En cuanto a las NF1, existen lesiones cutáneas típicas entre otros signos clínicos. La displasia cleidocraneal, a su vez, presenta otras malformaciones craneofaciales.

El segundo caso presentado ilustra dos hechos que se desean destacar en el presente artículo. Por un lado, la importancia de la observación sistemática de la radiografía y no solo centrada en la patología sospechada. En nuestro caso, permitió encontrar hallazgos patológicos que no estaban ligados al motivo de consulta. Por otro, esta observación se vio favorecida por el comentario en el pase de sala del caso 1 poco tiempo antes. Los pacientes, como este último, que se presentan fuera del período neonatal requieren, además de un alto índice de sospecha y de la observación detenida de las imágenes, la realización de una detallada historia clínica y, sobre todo, perinatal.

Históricamente, ambos abordajes (reparación quirúrgica u observación sin intervención en los asintomáticos) fueron recomendados por diferentes autores. La observación en los pacientes asintomáticos y sin requerimientos estéticos parece ser una opción válida considerando que la cirugía no está exenta de complicaciones ni de rastros estéticos. La cirugía (escisión de

la pseudoartrosis, fijación interna e injerto de hueso) se reserva a pocos casos, en su mayoría, por cuestiones estéticas o para corregir aquellas deformidades del hombro que interfieren con la funcionalidad.¹¹ La intervención se aconseja a partir de los 4 años de edad¹² y la técnica quirúrgica que ofrece mejores resultados, en la actualidad, consiste en la resección de los bordes pseudoartrosicos, osteosíntesis y aporte biológico mediante el injerto de la cresta ilíaca autóloga.

Algunos autores abogan por un tratamiento quirúrgico precoz en todos los casos para evitar, así, las complicaciones vasculares (síndrome del desfiladero torácico, tromboembolismo, etc.) descritas en algunos pacientes ya en la adolescencia.^{13,14} Por el contrario, otros especialistas recomiendan un tratamiento conservador mientras el paciente esté asintomático, dado que también han sido descritas, especialmente en el pasado, complicaciones de la cirugía; la más grave de ellas, la neuropraxia aguda del plexo braquial.¹⁵

Plantear la PCC como uno de los diagnósticos diferenciales en la patología clavicular puede colaborar con la adecuada información y orientación de los padres. La clínica y la radiología deberían ser suficientes para llegar al diagnóstico. El conocimiento de esta patología podría evitar exámenes complementarios y/o tratamientos no siempre necesarios.

La observación sistemática de la radiografía, no solo centrada en la patología sospechada, permite obtener hallazgos patológicos no necesariamente relacionados con la prescripción del estudio. La discusión con los miembros del servicio y con las otras disciplinas relacionadas contribuye a ampliar la detección temprana de este tipo de patologías. ■

Agradecimientos

A los Dres. Nelson Pinedo, Francisco Pena y Carina Cerchi, que han participado en la atención de estos pacientes.

REFERENCIAS

1. Fernández Moral V, Braña Vigil A, Castañon Muñoz ML, Braña Vigil A. Pseudoartrosis congénita de clavícula. A propósito de un caso. *Rev Esp Cir Osteoart.* 1993; 28(163):51-3.
2. Fitzwilliams DCL. Hereditary cranio-cleido-dysostosis. *Lancet.* 1910; 176(4551):1466-75.
3. Alldred AJ. Congenital pseudoarthrosis of the clavicle. *J Bone Joint Surg Br.* 1963; 45-B:312-9.
4. Nieto Gil A, Gómez Navalón A, Zorrilla Ribot P. Pseudoartrosis congénita de clavícula bilateral. Caso clínico. *Rev Esp Cir Ortop y Traumat.* 2016; 60(6):397-9.

5. Vergara Amador E, Galván Villamarín F, Piña Quintero M. Seudoartrosis congénita de clavícula. Patología de alta confusión diagnóstica. *Rev Fac Med*. 2006; 54(3):206-10.
6. Sung T, Man E, Chan A, Lee WK. Congenital pseudoarthrosis of the clavicle: a rare and challenging diagnosis. *Hong Kong Med J*. 2013; 19(3):265-7.
7. Fernández-Cuesta Valcarce MA, Pascual Pérez JM, López Gabriel ML, De Hoyos López C. Seudoartrosis congénita de clavícula en 2 gemelos. *An Pediatr (Barc)*. 2003; 58(1):78-9.
8. Cadilhac C, Fenoll B, Peretti A, Padovani JP, et al. Pseudoarthrose congénitale de la clavicle. *Rev Chir Orthop Reparatrice Appar Mot*. 2000; 86(6):575-80.
9. Chalfant JS, Sanchez TR. Congenital clavicular pseudoarthrosis—How to differentiate it from the more common clavicular fractures. *Pediatr Emerg Care*. 2019; 35(2):e37-9.
10. Figueiredo MJPS, Braga SR, Akkari M, Prado JCL, et al. Pseudoartrose congénita de clavícula. *Rev Bras Ortop*. 2012; 47(1):21-6.
11. Currarino G, Herring J. Congenital pseudoarthrosis of the clavicle. *Pediatr Radiol*. 2009; 39(12):1343-9.
12. Studer K, Baker M, Krieg A. Operative treatment of the congenital pseudoarthrosis of the clavicle: a single-centre experience. *J Pediatr Orthop B*. 2017; 26(3):245-9.
13. Di Gennaro GL, Cravino M, Martinelli A, Berardi E, et al. Congenital pseudoarthrosis of the clavicle: a report on 27 cases. *J Shoulder Elbow Surg*. 2017; 26(3):e65-70.
14. Watson HI, Hopper GP, Kovacs P. Congenital pseudoarthrosis of the clavicle causing thoracic outlet syndrome. *BMJ Case Rep*. 2013; 2013:bcr2013010437.
15. Ullot Font R, Cepero Campà S, Gargantilla Vázquez A, Hernández Bou S. Seudoartrosis congénita de clavícula. *An Pediatr (Barc)*. 2006; 64(3):273-6.

Genotipificación del virus de la enfermedad mano-pie-boca atípica en un hospital pediátrico de la Ciudad de Buenos Aires, Argentina

Atypical hand-foot-mouth disease virus genotyping in a pediatric hospital in Buenos Aires city, Argentina

Dra. Elizabeth Y. Sapia^a, Dra. Camila Maroni^a, Dra. Carolina Groisman^a, Dra. Hilen Kromer^a, Lic. Gabriel Lihue Rojo^{b,c}, Dra. Mónica Dastugue^a y Dra. Laura Valinotto^{b,c}

RESUMEN

La enfermedad mano-pie-boca (EMPB) típica es exantemática, con sintomatología clásica de fiebre, exantema papulovesicular en las manos y los pies, asociada o no a herpangina. Es causada, principalmente, por enterovirus 71 y virus Coxsackie A16, miembros del género *Enterovirus*. En los últimos años, se han descrito brotes mundiales de EMPB con manifestaciones atípicas causadas, sobre todo, por el virus Coxsackie A6. La EMPB atípica se considera emergente con características clínicas y epidemiológicas peculiares: la afección de adultos, el predominio en invierno y un amplio espectro de manifestaciones clínicas en la extensión y la distribución de las lesiones. Las características morfológicas de las lesiones son muy variables: pueden simular varicela, impétigo o vasculitis.

Se describe el caso de un niño de 4 años con EMPB atípica. Se detalla su forma de presentación, evolución clínica, metodología diagnóstica y terapéutica empleada.

Palabras clave: enfermedad de boca, mano y pie atípica, virus Coxsackie A6.

ABSTRACT

Typical hand-foot-mouth disease (HFMD) is an exanthematous viral disease with a classic symptomatology of fever, papulovesicular rash on the hands and feet with or without herpangina. It is usually caused by enterovirus 71 and Coxsackievirus A16, members of the genus *Enterovirus*. Recently, worldwide outbreaks of HFMD with atypical manifestations caused by Coxsackievirus A6 have been described. Atypical HFMD is considered an emerging disease due to its peculiar clinical and epidemiological characteristics: it affects adults, has a wide spectrum of clinical manifestations in the extension and distribution of the lesions and occurs in winter. The morphological characteristics of the lesions are very

variable and can be misdiagnosed as chickenpox, impetigo or vasculitis. Here we describe the symptoms, clinical evolution, diagnostic methodology and treatment employed on a 4-year-old male patient with atypical HFMD.

Keywords: atypical hand, foot and mouth disease, Coxsackievirus A6.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2020.e199>

Cómo citar: Sapia EY, Maroni C, Groisman C, Kromer H, et al. Genotipificación del virus de la enfermedad mano-pie-boca atípica en un hospital pediátrico de la Ciudad de Buenos Aires, Argentina. *Arch Argent Pediatr* 2020;118(2):e199-e203.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad de mano-pie-boca (EMPB) es una afección exantemática frecuente de la edad pediátrica y un motivo habitual de consulta en la demanda espontánea y en la emergencia. Es causada por la infección de varios virus del género *Enterovirus*. Se transmite de persona a persona, por el contacto con las secreciones respiratorias, vesículas, heces y/o superficies contaminadas. Presenta un período de incubación de 3 a 6 días.

El cuadro clínico puede iniciarse con fiebre y mialgias. Luego se agregan las manifestaciones mucocutáneas (lesiones vesiculosas en la mucosa oral) y cutáneas en localizaciones típicas (caras laterales y dorsales de los dedos, alrededor de las uñas, el talón, las flexuras de las palmas y las plantas).

La lesión elemental es una vesícula rodeada de un halo eritematoso. Puede comprometer la epidermis profunda de las palmas y las plantas, y dar un aspecto clínico de pápula-mácula eritematosa o púrpura-petequia. Luego de 7-10 días, estas lesiones se resuelven espontáneamente, y puede descamarse la piel.¹⁻³

Las formas típicas de la EMPB son causadas, principalmente, por los virus Coxsackie A16 y enterovirus 71, aunque se han reportado otros serotipos de enterovirus, como Coxsackie A4,

- Hospital de Niños Dr. Ricardo Gutiérrez, Buenos Aires, Argentina.
- Laboratorio de Virología, Hospital de Niños Dr. Ricardo Gutiérrez, Buenos Aires, Argentina.
- Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET).

Correspondencia:
Dra. Elizabeth Y. Sapia: yamilasapia@gmail.com

Financiamiento: Ninguno.

Conflicto de intereses: Ninguno que declarar.

Recibido: 22-5-2019
Aceptado: 7-10-2019

A5, A10 y Cocksackie B2-B5.⁴ En los últimos años, han comenzado a describirse formas atípicas de la EMPB, en las que se encontró que el patógeno más común era el Cocksackie A6, seguido por enterovirus no tipificables.⁵

La EMPB atípica se presenta con lesiones dermatológicas más extensas y localización inusual. Las formas atípicas de EMPB difieren en que ocurren con fiebre alta, mayor sintomatología a nivel sistémico y gravedad de las manifestaciones cutáneas con aparición de lesiones papulovesiculobullosas, llamadas también "eccema coxsackium". En cuanto a la distribución, afectan el área perioral, las extremidades, los genitales, los glúteos y el torso, con un exantema eritematoso papular que compromete más del 10 % de la superficie corporal total y menor compromiso oral, por lo que existe gran polimorfismo lesional.^{6,7}

Se describe una forma de presentación clínica atípica de la EMPB en un niño de 4 años, la metodología diagnóstica, la evolución y el tratamiento.

CASO CLÍNICO

Paciente de 4 años, de sexo masculino, con dermatitis atópica, que consultó por lesiones en la piel y síndrome febril de 72 horas de evolución. Se evaluó en regular estado general, febril, clínicamente estable. Presentaba lesiones de

distribución generalizada: máculas-pápulas-ampollas localizadas en las manos, los pies, los pliegues, el tórax, la región perineal y los genitales; algunas recubiertas por una costra melicérica (Figura 1-3). Fauces congestivas con vesículas en el paladar blando. Se realizó un análisis de laboratorio [leucocitosis con fórmula desviada a la izquierda; proteína C reactiva (PCR) 30 mg/L], hisopado de fauces y par de hemocultivos.

Por el extenso compromiso de la piel y la posible sobreinfección, se decidió su internación para el diagnóstico y el tratamiento antibiótico con clindamicina. Durante la evolución, fue evaluado, junto con Dermatología, por una probable EMPB. Se realiza hisopado de vesículas en piel para estudio virológico por reacción en cadena de la polimerasa (*-polymerase chain reaction* (PCR) en tiempo real siendo positivo para enterovirus. Se suspendió el tratamiento antibiótico y el paciente evolucionó favorablemente, por lo que se otorgó el egreso hospitalario a las 24 h. Debido a la presentación atípica, se realizó la amplificación parcial de la región VP1 del genoma viral con la posterior genotipificación.⁸

Sobre la base de la secuencia obtenida (GenBank# MK867799), la asignación de especie por homología determinó que se trataba de la

FIGURA 1. Caso clínico. Pápulas que forman placas con bordes eritematosos, centro purpúrico a nivel facial. Edema en el pabellón auricular



FIGURA 2. Caso clínico. Ampollas tensas sobre una base eritematosa en el codo derecho



especie *Enterovirus A*. La asignación de serotipo por métodos filogenéticos que utilizaban como set de referencia enterovirus de la especie A confirmó la presencia de enterovirus Coxsackie A6 (Figura 4). Adicionalmente, esta muestra

en particular se ubicó dentro del subgrupo genotípico D según se estableció por diferencias genéticas de, por lo menos, el 15 % en la región VP1.⁹

DISCUSIÓN

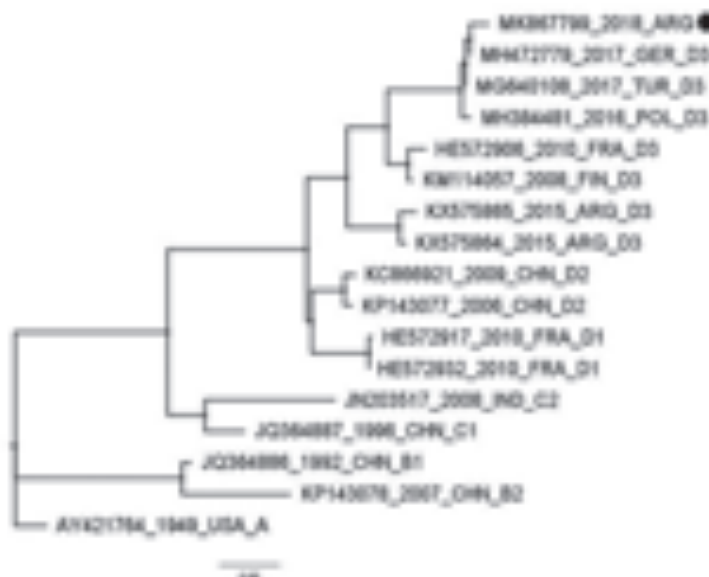
La EMPB se presentaba como epidemias con un cuadro cutáneo clásico asociadas a dos serotipos de enterovirus, el Coxsackie A16 y el enterovirus 71. Durante un brote en Finlandia en los años 2008-2009, a partir de lesiones cutáneas de dos niños y un adulto, se identificó el virus Coxsackie A6 como responsable de la EMPB.¹⁰ Desde el año 2008, se reportaron epidemias de EMPB atípica en Asia, Estados Unidos y Europa, en las que este fue el agente etiológico responsable.¹¹

Debido a su alta prevalencia, se realizaron estudios de epidemiología molecular en China, donde se encontró el serotipo A6 como predominante en la EMPB, que desplazó a los virus tradicionales, como el Coxsackie A16 y el enterovirus 71. El análisis filogenético de nuestro caso permitió determinar que se trataba del virus Coxsackie A6 subgenotipo D3 (también llamado *sublinaje E2*), que presentó alta homología a virus que circularon en Alemania, Polonia y Turquía en el año 2017.¹² Además, se pudo comprobar que se

FIGURA 3. Caso clínico. Pápulas eritematosas, vesículas y descamación en la región palmar



Figura 4: Virología, árbol filogenético



Árbol de máxima verosimilitud obtenido con *figtree* por análisis de un fragmento de 265 nt del gen VP1. Se indica, para cada fragmento, el número de GenBank, el año de detección, el país y el subgenotipo de CV-A6. La secuencia obtenida en este estudio se señala con un punto negro. Las líneas verticales indican los genotipos. Acrónimos: ARG, Argentina; CHN, China; FIN, Finlandia; FRA, Francia; GER, Alemania; IND, India; POL, Polonia; TUR, Turquía; USA, EE. UU.

trataba del mismo subgenotipo que fue detectado en 2015 en las provincias de Chubut y San Luis de nuestro país.¹³

Es crítico identificar los mecanismos subyacentes que dan forma al proceso evolutivo y la aparición de nuevos linajes de enterovirus causantes de la EMPB en países con alto endemismo. Investigaciones adicionales en estas áreas tendrían profundas implicancias para el desarrollo e implementación de vacunas contra la EMPB. Se plantea que la inmunidad de la población y las diferencias antigénicas entre las cepas circulantes y los linajes emergentes son factores clave en la dinámica de transmisión y la epidemiología de la EMPB.¹⁴

La EMPB atípica es considerada una enfermedad emergente de características clínicas y epidemiológicas peculiares: compromiso de la población adulta, predominio de la enfermedad en los meses más fríos del año y un amplio espectro de manifestaciones clínicas de distribución inesperada con características morfológicas muy variadas, que simulan desde una varicela, impétigo o enfermedad ampollar autoinmune hasta una vasculitis.⁷

Para categorizar el polimorfismo clínico cutáneo, Mathes et al., durante el brote norteamericano de la EMPB en los años 2011 y 2012, realizaron un estudio retrospectivo multicéntrico con un total de 80 pacientes y propusieron 4 variantes clínicas: I) Forma vesiculocostrosa de tipo impetiginoso en un 46 % de los pacientes; II) Forma papulosa de tipo Gianotti-Crosti en un 36 % de los niños; III) Forma purpuricopetequial en un 17 % y, con mayor frecuencia, en niños mayores de 5 años; IV) Eccema *coxsackium*, con tendencia a localizarse en áreas afectadas previamente por dermatitis atópica, descrito en el 55 % de los pacientes.¹⁵ Debido a la capacidad simuladora del virus Coxsackie A6, se debe diferenciar el eccema *coxsackium*, que compromete el área del pañal, y el eccema *herpeticum*, que no lo hace.

El diagnóstico de EMPB es clínico y, generalmente, no es necesario realizar estudios complementarios. Ante decisiones terapéuticas o en el diagnóstico diferencial, una herramienta valiosa es realizar la detección selectiva de los virus herpes *simplex* 1 y 2, varicela zóster y enterovirus tanto en el hisopado de fauces como en la lesión mediante PCR específicas. En los casos en que se detecte enterovirus, debe realizarse la secuenciación de nucleótidos de la región genómica VP1, que aporta el serotipo del

virus, especialmente, en aquellos pacientes en los que el diagnóstico resulta dudoso o se plantea una conducta terapéutica, como el tratamiento con aciclovir o el ingreso hospitalario del paciente.

El diagnóstico precoz permite evitar brotes epidémicos, ya que la EMPB es una afección viral de rápido contagio y fácil diseminación en poblaciones de edad preescolar y escolar. Los médicos deben ser conscientes de recomendar las precauciones de contacto para controlar las infecciones en ámbitos de atención médica, así como en establecimientos de niños que utilizan pañales, para evitar brotes institucionales.

Debido a la presentación atípica de la EMPB asociada al virus Coxsackie A6, se necesita vigilancia clínica para reconocer los brotes regionales emergentes. En la Argentina, el diagnóstico molecular de la EMPB no es considerado un análisis de rutina; sin embargo, debería evaluarse la magnitud de los brotes y llevar a cabo estudios de epidemiología molecular para detectar cambios genéticos que alertaran tempranamente a las autoridades de salud ante la eventual aparición de genotipos más virulentos.

Se desea jerarquizar el reconocimiento precoz de la EMPB atípica por el aumento de la prevalencia del virus Coxsackie A6 y considerar este diagnóstico diferencial frente a la consulta por lesiones maculopapulares/vesiculares generalizadas. Debido a la capacidad imitadora de este virus, se describen herramientas diagnósticas facilitadoras para desestimar otros diagnósticos diferenciales que motiven conductas y/o terapéuticas innecesarias o puedan generar un riesgo para el paciente, así como gastos innecesarios en salud.

Dado el comportamiento del virus Coxsackie A6, se deben tener en cuenta los brotes emergentes en otros países, que pueden trasladarse al nuestro. La EMPB es una afección viral de rápido contagio y fácil diseminación en poblaciones de edad preescolar y escolar. Los profesionales de la salud y de la educación deberán tomar las medidas epidemiológicas para evitar la diseminación enteroviral en los establecimientos sanitarios y educativos. ■

REFERENCIAS

- Rodríguez-García R, Rodríguez-Silva R, Aguilar-Ye A. Enfermedad de Mano, Pie y Boca en Niños. *Bol Clín Hosp Infant Edo Son.* 2016; 33(1):3-8.
- Larralde M, Aristazábal A. Enfermedad mano-pie-boca. *Arch Argent Dermatol.* 2005; 55(1):25-9.
- Cabrera Escobar D, Ramos Plasencia A, Espinosa González L. Enfermedad boca mano pie. Presentación de un caso. *Medisur.* 2018; 16(3):469-74.

4. Li P, Li T, Gu Q, Chen X, et al. Children's Caregivers and Public Playgrounds: Potential Reservoirs of Infection of Hand-foot-and-mouth Disease. *Sci Rep.* 2016; 6:36375.
5. Yan X, Zhang ZZ, Yang ZH, Zhu CM, et al. Clinical and Etiological Characteristics of Atypical Hand-Foot-and-Mouth Disease in Children from Chongqing, China: A Retrospective Study. *Biomed Res Int.* 2015; 2015:802046.
6. Rodríguez-Zúñiga M, Vértiz-Gárate K, Cortéz-Franco F, Qujiano-Gomero E. Enfermedad de mano, pie y boca en un hospital del Callao, 2016. *Rev Peru Med Exp Salud Publica.* 2017; 34(1):132-18.
7. Maroñas-Jiménez L. Enfermedad boca-mano-pie: ¿la nueva «gran imitadora»? *Más Dermatol.* 2016; 25:35-9.
8. Nix WA, Oberste MS, Pallansch MA. Sensitive, seminested PCR amplification of VP1 sequences for direct identification of all enterovirus serotypes from original clinical specimens. *J Clin Microbiol.* 2006; 44(8):2698-704.
9. Brown BA, Oberste MS, Alexander JP, Kennett ML, et al. Molecular epidemiology and evolution of enterovirus 71 strains isolated from 1970 to 1998. *J Virol.* 1999; 73(12): 9969-75.
10. Österback R, Vuorinen T, Linna M, Susi P, et al. Coxsackievirus A6 and hand, foot, and mouth disease, Finland. *Emerg Infect Dis.* 2009; 15(9):1485-8.
11. Anh NT, Nhu LNT, Van HMT, Hong NTT, et al. Emerging Coxsackievirus A6 causing hand, foot and mouth disease, Vietnam. *Emerg Infect Dis.* 2018; 24(4):654-62.
12. Song Y, Zhang Y, Ji T, Gu X, et al. Persistent circulation of Coxsackievirus A6 of genotype D3 in mainland of China between 2008 and 2015. *Sci Rep.* 2017; 7(1):5491.
13. Cisterna D, Lema C, Martínez L, Verón V, et al. Atypical hand, foot, and mouth disease caused by Coxsackievirus A6 in Argentina in 2015. *Rev Argent Microbiol.* 2019; 51(2):140-3.
14. López García AM, Molina Gutiérrez MÁ, Sánchez Orta A, González Bertolín I. Eccema *coxsackium* y otra presentación atípica de la enfermedad de mano-pie-boca. *Rev Pediatr Aten Primaria.* 2016; 18(69):45-8.
15. Mathes EF, Oza V, Frieden IJ, Cordaro KM, et al. "Eczema Coxsackium" and unusual cutaneous findings in an enterovirus outbreak. *Pediatrics.* 2013; 132(1):e149-57.

Gangrena de Fournier en un niño con síndrome nefrótico corticorresistente. A propósito de un caso

*Fournier gangrene in a child with steroid-resistant nephrotic syndrome.
Report of one case*

Dra. María E. Padilla^a, Dra. Sofía Fernández Berisso^a, Dra. Agustina B. Vietri^a, Dr. Lucas P. Trinitario^a,
Dr. Miguel Liern^b, Dra. Mirta S. Moreno^c y Dr. Miguel L. Podestá^d

RESUMEN

La gangrena de Fournier es una fascitis necrotizante que afecta las regiones genital, perineal y perianal, de inicio súbito y diseminación rápidamente progresiva. Su diagnóstico obliga a una urgente intervención interdisciplinaria. La asociación con enfermedades nefrológicas es rara.

Se presenta un caso de gangrena de Fournier en un niño con síndrome nefrótico corticorresistente y anasarca con edema escrotal grave. Recibió un esquema antibiótico de amplio espectro y se realizó un desbridamiento quirúrgico extenso e inmediato de la lesión necrótica. Posteriormente, requirió reparación por parte de Cirugía Plástica. Presentó una respuesta clínica favorable a la terapéutica instaurada.

Palabras clave: síndrome nefrótico, gangrena de Fournier, fascitis.

ABSTRACT

Fournier gangrene is a necrotizing fasciitis that affects the genital, perineal and perianal regions, of sudden onset and rapidly progressive dissemination. Its diagnosis requires an urgent and interdisciplinary intervention. The association with nephrologic diseases is rare.

We present a case of Fournier gangrene in a child with steroid-resistant nephrotic syndrome and anasarca with severe scrotal edema. He received a broad-spectrum antibiotic scheme and extensive and immediate surgical debridement of the necrotic lesion was carried out. Subsequently, it was repaired by Plastic Surgery. He presented a favourable clinical response.

Key words: nephrotic syndrome, Fournier gangrene, fasciitis.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2020.e204>

Cómo citar: Padilla ME, Fernández Berisso S, Vietri AB, Trinitario LP, et al. Gangrena de Fournier en un niño con síndrome nefrótico corticorresistente. A propósito de un caso. *Arch Argent Pediatr* 2020; 118(2):e204-e207.

- a. Clínica Pediátrica.
- b. Servicio de Nefrología.
- c. Servicio de Cirugía Plástica.
- d. Servicio de Urología.

Hospital de Niños "Dr. Ricardo Gutiérrez",
Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Correspondencia:

Dra. María E. Padilla: maemiliapadilla@gmail.com

Financiamiento: Ninguno.

Conflicto de intereses: Ninguno que declarar.

Recibido: 21-7-2019

Aceptado: 16-9-2019

INTRODUCCIÓN

La gangrena de Fournier es una fascitis necrotizante que afecta las regiones genital, perineal y perianal, de inicio súbito y diseminación rápidamente progresiva.¹ Lleva el nombre del venereólogo francés Jean-Alfred Fournier, que, en el año 1883, definió este cuadro clínico a partir de cinco casos.²

Su diagnóstico obliga a una urgente intervención interdisciplinaria, que incluye la estabilización clínica del paciente, la antibioticoterapia adecuada, el desbridamiento y la exéresis de los tejidos necróticos, y la posterior reparación por parte de Cirugía Plástica.¹

La mortalidad varía en las distintas series publicadas. En un estudio epidemiológico realizado en los Estados Unidos, que incluyó a 1680 pacientes, la mortalidad resultó del 7,5 %, ³ sustancialmente más baja que la hallada en series de casos de centros de atención terciaria.⁴ La asociación con enfermedades nefrológicas es rara. Se ha reportado un único caso de gangrena de Fournier en un niño con síndrome nefrótico idiopático.⁵

CASO CLÍNICO

Niño de 5 años de edad con síndrome nefrótico primario corticorresistente de 1 año de evolución, en tratamiento con meprednisona a razón de 10 mg/día y micofenolato mofetil.

El paciente consultó por un síndrome febril de 12 horas de evolución y grave dolor escrotal que le impedía la deambulacion. Se constató un niño en regular estado general, febril (temperatura de 38,2 °C), taquicárdico y que, al momento del examen físico, presentaba anasarca con pene y escroto edematosos, eritematosos y dolorosos (Figura 1).

El análisis de laboratorio mostró leucocitosis con fórmula desviada a la izquierda (10 600/mm³ de glóbulos blancos, el 6 % de cayados, el 74 % de neutrófilos segmentados, el 16 % de linfocitos) con aumento de proteína C reactiva

(PCR: 156 mg/l), hipoalbuminemia (1,1 g/dl), urea (27 mg/dl) y creatinina (0,3 mg/dl) e hiponatremia (122 meq/l). El análisis de orina mostró proteinuria en rango nefrótico (1611 mg/l; relación proteinuria/creatininuria de 35,96).

El paciente se internó en la Unidad de Nefrología; inició el tratamiento con clindamicina (30 mg/kg/día) y vancomicina (60 mg/kg/día), y se colocó una sonda permanente por vía transuretral. Los hemocultivos realizados resultaron negativos. En las siguientes 48 horas, evolucionó con aumento de la hiperemia en el pene, el prepucio y el escroto, que se encontraban, a su vez, tumefactos y con áreas necróticas (Figura 2).

Ante el diagnóstico presuntivo de gangrena de Fournier, se procedió al desbridamiento amplio y a la resección completa de las lesiones penoescrotales bajo anestesia, por lo que quedó al descubierto el tallo peneano, testículos y cordones espermáticos (Figura 3). Se envió el tejido necrótico a cultivo y a anatomía patológica. A continuación, se rotó el esquema antibiótico a meropenem (60 mg/kg/día), clindamicina (30 mg/kg/día) y amikacina (7,5 mg/kg/día) y se asoció con sesiones diarias con oxigenoterapia en cámara hiperbárica durante una semana.

La anatomía patológica informó fascitis necrotizante. En el cultivo de los tejidos necróticos se aisló *Serratia marcescens*, ante lo cual se mantuvo el esquema antibiótico indicado previamente por tres semanas. Después, se inició profilaxis con trimetoprim-sulfametoxazol hasta 48 horas luego de la reconstrucción plástica de la lesión para evitar la sobreinfección bacteriana.

Paralelamente al tratamiento quirúrgico e infectológico, el paciente recibió, desde su ingreso, tratamiento con meprednisona (10 mg/día) por su enfermedad de base, así como diuréticos y albúmina endovenosa por su cuadro de anasarca. Al día catorce de internación, se observó una mejoría del cuadro infectológico, pero no del síndrome nefrótico, y presentó proteinuria masiva (5,3 g/l), por lo que se inició el tratamiento inmunosupresor con ciclosporina. Además, se consideró que la anasarca era refractaria al tratamiento médico y se indicó la ultrafiltración lenta intermitente diaria por dos semanas. Para garantizar un aporte calórico adecuado, recibió alimentación enteral por sonda nasogástrica con fórmula hidrolizada. Surgió como complicación del sondaje vesical permanente y del tratamiento antibiótico una infección urinaria secundaria a *Candida albicans*, por lo que recibió desoxicolato de anfotericina B por tres semanas.

FIGURA 1. Región genital en el momento del ingreso hospitalario: se observa edema y eritema



FIGURA 2. Lesión a las 48 h del ingreso: aumento de la hiperemia y zonas de necrosis



En el aspecto quirúrgico, a partir del desbridamiento, se realizaron curaciones locales bajo anestesia general con colagenasa. A las 4 semanas, conjuntamente con el Servicio de Cirugía Plástica, se inició la reconstrucción genital con la liberación de la base peneana y la colocación de matriz dérmica acelular bicapa en la región peneana y escrotal para la preparación de un lecho adecuado que permitiera la recepción del injerto de piel. A las dos semanas, se retiró la capa siliconada y se colocó el injerto de piel parcial tomado con dermatomo eléctrico del muslo derecho, que cubrió completamente la zona genital comprometida. La zona dadora se trató con curación oclusiva con un parche de hidrocloide.

En el control a los 7 días, se observó el prendimiento al 100 % del injerto y la epitelización progresiva de la zona dadora. A los 15 días, se comprobó la epitelización completa del injerto y de la zona dadora. El paciente presentó buena evolución clínica. Egresó luego de ocho semanas de internación (Figura 4), sin presentar signos de infección; se encontraba en remisión el síndrome nefrótico, con albúmina sérica de 3,6 g/dl y la función renal dentro de los límites normales. En los controles alejados después de 2 meses, se observó buena elasticidad de la piel peneana, sin adherencias ni retracciones.

DISCUSIÓN

La gangrena o enfermedad de Fournier es una infección necrotizante de la región genital descrita por primera vez en 1764 por Baurienne.⁶ Afecta a hombres y mujeres, con franco predominio en el sexo masculino, y su frecuencia es baja en pediatría.⁷

La enfermedad comienza con una infección del tejido celular subcutáneo por bacterias productoras de toxinas, las cuales generan una lesión tisular que afecta a todas las capas de la piel hasta producir una fascitis. Posteriormente, se desarrolla una endoarteritis obliterante, responsable de la trombosis vascular y de la necrosis tisular consecuente.⁸

Con respecto a los agentes causales, se trata de una infección polimicrobiana en un 50-80 % de los casos, según las series analizadas.^{7,9} *Escherichia coli* es el germen hallado con mayor frecuencia. Otros patógenos incluyen *Streptococcus*, *Bacteroides*, *Enterobacter*, *Staphylococcus*, *Enterococcus*, *Pseudomonas*, *Corynebacterium*, *Klebsiella pneumoniae* y *Candida albicans*.^{7,9}

En los últimos años, se han reportado casos originados por gérmenes resistentes, tales como *Staphylococcus aureus* meticilino resistente o *E. coli* productora de betalactamasas.¹⁰ En el caso del paciente descrito, se aisló *S. marcescens* en el cultivo del tejido necrótico, pero se

FIGURA 3. Desbridamiento y exéresis de los tejidos necróticos



FIGURA 4. Región genital en el momento del egreso hospitalario



decidió mantener el esquema antibiótico de amplio espectro debido a la elevada frecuencia de infección polimicrobiana reportada en la literatura.

En pediatría, se han publicado casos en pacientes con enfermedades oncohematológicas, aunque, con mayor frecuencia, sucede en niños previamente sanos con una comorbilidad aguda predisponente: cirugía genitourinaria, trauma (parafimosis), infecciones dérmicas locales (varicela, infecciones perianorrectales) o patología estructural urológica (extravasación periuretral de orina).¹¹ La puerta de entrada de la infección suele ser cutánea, urogenital o anorrectal.⁸

Se puede considerar al paciente descrito inmunosuprimido por presentar síndrome nefrótico con proteinuria masiva y por encontrarse en tratamiento inmunosupresor.¹² La puerta de entrada de la infección puede haber ocurrido por una lesión en la región genital edematizada.

El diagnóstico de gangrena de Fournier es, principalmente, clínico. Los hallazgos en el examen físico incluyen fiebre, eritema y edema perineal, entumecimiento local y dolor grave.¹ En general, los testículos no se encuentran comprometidos debido a su irrigación arterial independiente de la penoescrotal.⁸ Los exámenes de laboratorio y estudios por imágenes contribuyen a evaluar la extensión de la lesión y el compromiso multisistémico, pero su realización no debe nunca demorar el inicio del tratamiento de forma innecesaria.¹

Con respecto a la terapéutica, considerando el cuadro rápidamente evolutivo, debe ser instaurada de manera urgente. Se basa en dos pilares fundamentales: el tratamiento antibiótico agresivo y empírico al comienzo (con cobertura para Gram-positivos, bacilos Gram-negativos y anaerobios) y el desbridamiento quirúrgico amplio e inmediato de la lesión necrótica.⁸ La terapia con oxígeno hiperbárico se recomienda como adyuvante de la cirugía y actuaría favoreciendo la función fagocitaria e interfiriendo en el crecimiento de bacterias anaerobias.¹³ No obstante, los trabajos que evalúan su efectividad en pediatría son escasos y limitados.¹⁴

Finalmente, se debe remarcar la importancia de un adecuado aporte nutricional considerando la extensa pérdida de tejido y el cuadro infeccioso, que provocan un aumento de la tasa del metabolismo basal.¹⁵ En este caso, frente al cuadro clínico grave, de rápida evolución y elevada morbimortalidad, la decisión inmediata de desbridar quirúrgicamente la lesión necrótica, junto con la terapéutica antibiótica de amplio espectro, el uso de cámara hiperbárica y la administración de un aporte nutricional, constituyeron medidas terapéuticas adecuadas que revirtieron la progresión de esta patología gangrenosa. ■

REFERENCIAS

1. Voelzke BB, Hagedorn JC. Presentation and Diagnosis of Fournier Gangrene. *Urology*. 2018; 114:8-13.
2. Fournier JA. Gangrène foudroyante de la verge. *Sem Méd*. 1883; 3(56):345-7.
3. Sorensen MD, Krieger JN. Fournier's Gangrene: Epidemiology and Outcomes in the General US Population. *Urol Int*. 2016; 97(3):249-59.
4. Barupal SR, Soni ML, Barupal R. Factors Affecting Mortality Following Necrotizing Soft-Tissue Infections: Randomized Prospective Study. *J Emerg Trauma Shock*. 2019; 12(2):108-16.
5. Wright AJ, Lall A, Gransden WR, Joyce MR, et al. A case of Fournier gangrene complicating idiopathic nephrotic syndrome of childhood. *Pediatr Nephrol*. 1999; 13(9):838-9.
6. Baurienne H. Sur une plaie contuse qui s'est terminée par le sphacele de la scrotum. *J Med Chir Pharm*. 1764; 20:251-6.
7. Tang LM, Su YJ, Lai YC. The evaluation of microbiology and prognosis of Fournier's gangrene in past five years. *Springerplus*. 2015; 4:14.
8. Hagedorn JC, Wessells H. A contemporary update on Fournier's gangrene. *Nat Rev Urol*. 2017; 14(4):205-14.
9. Aridogan IA, Izol V, Abat D, Karsli O, et al. Epidemiological characteristics of Fournier's gangrene: a report of 71 patients. *Urol Int*. 2012; 89(4):457-61.
10. Lin WT, Chao CM, Lin HL, Hung MC, et al. Emergence of antibiotic-resistant bacteria in patients with Fournier gangrene. *Surg Infect (Larchmt)*. 2015; 16(2):165-8.
11. Cundy TP, Boucaut HAP, Kirby CP. Fournier's gangrene in a child with congenital genitourinary anomalies. *J Pediatr Surg*. 2012; 47(4):808-11.
12. Moorani KN, Khan KM, Ramzan A. Infections in children with nephrotic syndrome. *J Coll Physicians Surg Pak*. 2003; 13(6):337-9.
13. Gandhi J, Seyam O, Smith NL, Joshi G, et al. Clinical utility of hyperbaric oxygen therapy in genitourinary medicine. *Med Gas Res*. 2018; 8(1):29-33.
14. Li C, Zhou X, Liu LF, Qi F, et al. Hyperbaric Oxygen Therapy as an Adjuvant Therapy for Comprehensive Treatment of Fournier's Gangrene. *Urol Int*. 2015; 94(4):453-8.
15. Rodríguez Alonso A, Pérez García MD, Núñez López A, Ojea Calvo A, et al. Gangrena de Fournier: aspectos anatómo-clínicos en el adulto y en el niño. Actualización terapéutica. *Actas Urol Esp*. 2000; 24(4):294-306.

Glomerulonefritis infecciosa y pleuroneumonía por *Streptococcus pneumoniae*. Caso clínico pediátrico

Infectious glomerulonephritis and pleuropneumonia due to *Streptococcus pneumoniae*. Pediatric clinical case

Dr. Gianfranco Tomarelli R^a y Dr. Alejandro Donoso F^a

RESUMEN

La glomerulonefritis aguda desencadenada por *Streptococcus pneumoniae* es una patología de baja prevalencia. Existen diversos reportes que comunican distintas cepas nefritogénicas; sin embargo, la 6C ha sido escasamente señalada como tal.

Se presenta el caso de un paciente de 4 años, quien ingresó a Terapia Intensiva con pleuroneumonía por *Streptococcus pneumoniae* serotipo 6C y desarrolló, de modo concomitante, edemas, hipertensión arterial, hematuria, proteinuria, disminución del filtrado glomerular y del nivel de complemento C3. Se diagnosticó glomerulonefritis aguda. Su evolución fue satisfactoria en un breve plazo. Esta patología, por lo general, es de curso transitorio y benigno; sin embargo, en ocasiones, puede complicar la evolución de un paciente críticamente enfermo, por lo cual se hace necesario tenerla entre los diagnósticos diferenciales para considerar.

Palabras clave: glomerulonefritis aguda, neumonía, *Streptococcus pneumoniae*.

ABSTRACT

Acute glomerulonephritis caused by *Streptococcus pneumoniae* is a low prevalence pathology. There are several reports communicating different nephritogenic serotypes, however, 6C has been scarcely indicated as such. It is presented the case of a 4-year-old patient who entered Intensive Therapy Unit with pleuropneumonia due to *Streptococcus pneumoniae* serotype 6C and concomitantly developed edemas, arterial hypertension, hematuria, proteinuria, decreased glomerular filtration rate and C3 complement level. Acute glomerulonephritis was diagnosed. His evolution was satisfactory in a short time. This pathology is usually of a transitory and benign course; however, sometimes it can potentially complicate the evolution of a critically ill patient, so it is necessary to have it among the differential diagnoses to consider.

Key words: acute glomerulonephritis, pneumonia, *Streptococcus pneumoniae*.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2020.e208>

a. Unidad de Paciente Crítico Pediátrico, Hospital Clínico Metropolitano La Florida, Santiago, Chile.

Correspondencia:

Dr. Gianfranco Tomarelli R.: gtomarelli@hotmail.com

Financiamiento: Ninguno.

Conflicto de intereses: Ninguno que declarar.

Recibido: 31-8-2019

Aceptado: 3-10-2019

Cómo citar: Tomarelli R G, Donoso F A. Glomerulonefritis infecciosa y pleuroneumonía por *Streptococcus pneumoniae*. Caso clínico pediátrico. *Arch Argent Pediatr* 2020;118(2):e208-e210.

INTRODUCCIÓN

La glomerulonefritis aguda secundaria a un depósito de complejos inmunes glomerulares, la cual se desarrolla después de una infección por *Streptococcus pyogenes*, es la causa de más del 80 % de las glomerulonefritis agudas en la edad pediátrica.¹ La glomerulonefritis aguda desencadenada por *Streptococcus pneumoniae* (en concomitancia con un proceso infeccioso parenquimatoso pulmonar) no es una patología frecuente,² ya que se reporta una incidencia del 0,16 %.³

Dentro de los serotipos neumocócicos nefritogénicos más reportados, se incluyen 5, 6B, 7, 9, 14, 15 y 17F, pero, excepcionalmente, el 6C se ha descrito como tal.^{4,5} Por lo general, esta es una entidad de evolución benigna;³ sin embargo, en ocasiones, puede constituirse en una comorbilidad significativa que, con eventualidad, complique la evolución de la patología de base en el paciente críticamente enfermo.

Se comunica el caso de un paciente de 4 años quien presentó pleuroneumonía por *Streptococcus pneumoniae* serotipo 6C asociada a glomerulonefritis aguda.

CASO CLÍNICO

Preescolar de 4 años, de sexo masculino, sin antecedentes mórbidos, quien consultó por fiebre (hasta 39,9 °C) de cuatro días asociada a tos seca y compromiso del estado general. Evolucionó con dolor punzante en el hemitórax derecho y anorexia. En su admisión al Servicio de Urgencia, se destacó un paciente taquicárdico (154 lat./min), polipneico (54 respiraciones por minuto -rpm-), con presión arterial (PA) de 97/66 mmHg y saturación de hemoglobina del 94 % con fracción inspirada de oxígeno (FiO₂) ambiental.

En su exploración física, con mucosas levemente secas y murmullo pulmonar

disminuido en el tercio medio e inferior del campo pulmonar derecho. Se solicitó una radiografía de tórax, la cual exhibió una condensación neumónica en la base pulmonar derecha con borramiento del ángulo costofrénico ipsilateral. La ecografía pleural evidenció un derrame pleural, que alcanzó los 15 mm de espesor.

Exámenes de laboratorio con acidosis metabólica (pH 7,27; bicarbonato -HCO_3^- : 19,1 mEq/l; exceso de bases: -7,5 mmol/l); proteína C reactiva en 24 mg/dl (valor normal -VN-: < 1 mg/dl); recuento leucocitario en 16400/mm³ (el 78 % de neutrófilos); creatinina: 0,4 mg/dl; nitrógeno ureico en sangre (*blood urea nitrogen*; *BUN*, por sus siglas en inglés): 38 mg/dl. Ingresó a Terapia Intensiva con diagnóstico de pleuroneumonía derecha.

Evolucionó con *shock* séptico y requirió reanimación con fluidos, ventilación mecánica y apoyo vasoactivo en dosis baja (epinefrina: 0,07 ug/kg/min). Estudio de líquido pleural compatible con empiema pleural, que necesitó el drenaje pleural y antibioterapia endovenosa. Cultivo del líquido pleural positivo para neumococo serotipo 6C (sensible a penicilina concentración inhibitoria mínima -CIM-: 0,5 ug/ml; cefotaxima CIM: 0,25 ug/ml, y vancomicina). Evolucionó favorablemente sin conflictos de oxigenación ni ventilación, con mejoría hemodinámica, por lo que se extubó al día siguiente de haber ingresado.

En las siguientes 6 horas, se evidenció oliguria (0,6 ml/kg/h), con edemas y presiones arteriales > p95, asociada a insuficiencia renal, con alza de creatinina a 0,6 mg/dl (filtrado glomerular estimado de 76 ml/min/1,73 m²), *BUN* de 30 mg/dl, acidosis metabólica, macrohematuria (eritrocitos: 1662 cél./ul) y proteinuria (cociente proteinuria/creatininuria: 1,5 mg/mg, VN < 0,2 mg/mg), con normokalemia y normofosfemia, sin anemia ni plaquetopenia ni alteraciones en el frotis sanguíneo. Se solicitó una ecografía renal, la cual mostró nefromegalia bilateral (riñón derecho de 10 cm y riñón izquierdo de 8,9 cm en eje longitudinal) con estudio doppler dentro de los límites normales. En el estudio inmunológico, se destacó antiestreptolisina O (ASLO) positiva y complemento C3 bajo (69 mg/dl, VN: 77-195 mg/dl), C4 normal (27 mg/dl, VN: 9-40 mg/dl). El paquete de pruebas (*test pack*) para *Streptococcus pyogenes* fue negativo. No se solicitó cultivo faríngeo.

Ante la sospecha de síndrome nefrítico, se apoyó con furosemida endovenosa (3 mg/

kg/día), restricción hídrica (750 ml/m²/día) y bicarbonato endovenoso (30 mEq/día). A las 24 h, se resolvió la oliguria, y se lograron cifras tensionales bajo el percentil 90. Evolucionó con la resolución progresiva del edema y proteinuria; sin embargo, persistió con microhematuria hasta el alta (21 días de hospitalización). En el control nefrológico ambulatorio a los 7 días después del alta, se encontró a un paciente normotenso, sin evidencia de proteinuria ni hematuria. Creatinina y ecografía renal de control a las tres semanas luego del alta dentro de los límites normales.

DISCUSIÓN

Las particularidades del caso aquí comunicado radican en que la glomerulonefritis aguda se presentó en concomitancia con la neumonía y en que el agente infeccioso bacteriano aislado ha sido muy ocasionalmente reportado como nefritogénico.⁴ Cuando se presenta a un paciente con insuficiencia renal aguda oligúrica concomitante con una neumonía bacteriana, es necesario plantear ciertos diagnósticos diferenciales.³ En primer lugar, especialmente en los niños mayores de 2 años, se debe considerar el síndrome hemolítico urémico (SHU) asociado a *Streptococcus pneumoniae* (antígeno de Thomsen-Friedenreich, antígeno T), el cual se presenta con anemia hemolítica (característicamente, se pesquisa una prueba de Coombs positiva con patrón de poliaglutinabilidad T) y trombocitopenia.⁶ También se deben considerar ciertas glomerulonefritis crónicas, como la glomerulonefritis por inmunoglobulina A (IgA), glomerulonefritis membranoproliferativa, glomerulonefritis rápidamente progresiva⁷ o glomerulopatías por C3.⁸ Sin embargo, la evolución clínica y, eventualmente, la biopsia renal serán trascendentes para establecer un diagnóstico de certeza.³ Por último, están las glomerulonefritis infecciosas, dentro de las que destacan la glomerulonefritis aguda por *Mycoplasma pneumoniae* y la neumocócica. En nuestro paciente, la ausencia de evidencia de hemólisis y trombocitopenia, sumada a la excelente evolución a corto y largo plazo, hizo muy poco probable que el compromiso renal hubiera sido ocasionado por un SHU u otro tipo de glomerulopatía.

Dentro de las principales características de la glomerulonefritis aguda por neumococo, se destacan el ser más común en los adultos que en los niños⁹ y presentar una mayor frecuencia en el sexo masculino (el 67 %), entre los 2 y los

7 años de edad.³ El intervalo entre la infección y el desarrollo de la nefritis es de 24-72 horas; la hipocomplementemia es de carácter reversible y la falla renal suele ser leve y transitoria.¹⁰

Se desconoce con exactitud la fisiopatología de esta entidad. Sin embargo, algunos autores postulan que ocurre por depósitos glomerulares de complejos inmunes,¹⁰ como también mediante la activación de la vía alterna del complemento,⁹ ya que el neumococo es capaz de exagerar esta última en el contexto de una glomerulonefritis posinfecciosa por *Streptococcus pyogenes*.¹¹

Como se señaló previamente, esta patología exhibe un buen pronóstico, y se logra la normalidad clínica y de laboratorio a los 4 meses de seguimiento.³ Específicamente, los niveles de C3 se normalizan dentro de los primeros 2-3 meses de evolución.¹¹ La existencia de nefromegalia es de carácter transitorio y refleja la presencia de nefritis. Por último, la microhematuria es la que más tarda en desaparecer.¹¹

En los últimos años, se ha observado un aumento de la portación nasofaríngea de la cepa 6C posterior a la introducción de la vacuna 10-valente.¹² También, referente al desarrollo de infección invasora por neumococo, los serotipos 6C y 16F han sido los más prevalentes entre aquellos no incluidos en vacunas en población norteamericana y africana.¹³ Con la introducción de la vacuna 13-valente, se cubre la cepa 19A, la cual es la más frecuentemente asociada al desarrollo de SHU por neumococo.⁶ No obstante, la cepa 6C no se encuentra presente en las vacunas antineumocócicas disponibles en la actualidad.

La detección de ASLO, es un indicador de infección estreptocócica previa, el cual comienza a elevarse una semana después de la infección y alcanza su pico a las 3-6 semanas.¹⁴ Su incremento se encuentra en el 60 % de los pacientes de entre 6 y 12 años. Sin embargo, es un marcador poco específico, lo que plantea la interrogante de cuál es el motivo de la positividad de este examen en nuestro paciente, con similitud de lo comunicado en otros reportes.³ Esto podría obedecer a la existencia de una infección estreptocócica previa, acompañada o no de una glomerulonefritis aguda posestreptocócica (GNAPE) concomitante a la infección neumocócica, o también podría explicarse por la existencia de una GNAPE oligosintomática agravada por la infección neumocócica,³ lo que perpetuaría la activación del complemento. Finalmente, es importante considerar que la hipocomplementemia ocasionada por una GNAPE podría facilitar el

desarrollo de una infección neumocócica.¹⁵

El caso clínico expuesto de glomerulonefritis infecciosa en asociación a un serotipo excepcionalmente descrito como nefritogénico de *Streptococcus pneumoniae* presentó una evolución benigna y autolimitada. Sin embargo, puede complicar la evolución de un paciente críticamente enfermo, por lo cual se hace necesario tenerla en consideración entre los diagnósticos diferenciales. ■

REFERENCIAS

1. Odaka J, Kanai T, Ito T, Saito T, et al. A case of post-pneumococcal acute glomerulonephritis with glomerular depositions of nephritis-associated plasmin receptor. *CEN Case Rep.* 2015; 4(1):112-6.
2. Vila Cots J, Piqueras Marimbaldo I, Arias Constanti V, Camacho Díaz JA, et al. Glomerulonefritis aguda asociada a neumonía: revisión de 6 casos. *An Pediatr (Barc).* 2011; 74(5):332-5.
3. Alarcón Alacio MT, Penela Vélez de Guevara MT, Zafra Anta MA, Ballesteros García MM, et al. Neumonía y glomerulonefritis aguda en la infancia. ¿Una asociación infrecuente? *Acta Pediatr Esp.* 2016; 74(11):e239-42.
4. Hibino S, Hoshino A, Fujii T, Abe Y, et al. Post-streptococcal acute glomerulonephritis associated with pneumococcal infection. *Pediatr Int.* 2013; 55(5):e136-8.
5. Ismail IH, Zainudin Z, Othman N. Pneumococcal glomerulonephritis in a healthy child: a case report and literature review. *Singapore Med J.* 2014; 55(5):e69-72.
6. Lawrence J, Gwee A, Quinlan C. Pneumococcal haemolytic uraemic syndrome in the postvaccine era. *Arch Dis Child.* 2018; 103(10):957-61.
7. Serrano Viñuales I, Ruiz del Olmo Izuzquiza I, Romero Salas Y, Montaner Ramón A, et al. Glomerulonefritis rápidamente progresiva de etiología posinfecciosa. Caso pediátrico. *Arch Argent Pediatr.* 2019; 117(4):e363-7.
8. Riedl M, Thorner P, Licht C. C3 Glomerulopathy. *Pediatr Nephrol.* 2017; 32(1):43-57.
9. Özlü SG, Yilmaz AÇ, Bülbül M, Aydoğ Ö, et al. Lobar Pneumonia and Glomerulonephritis: An Unusual Association. *J Nephrol Renal Ther.* 2016; 2:009.
10. Phillips J, Palmer A, Baliga R. Glomerulonephritis associated with acute pneumococcal pneumonia: A case report. *Pediatr Nephrol.* 2005; 20(10):1494-5.
11. Carceller Lechón F, De la Torre Espí M, Porto Abal R, Écija Peiró JL. Acute glomerulonephritis associated with pneumonia: a review of three cases. *Pediatr Nephrol.* 2010; 25(1):161-4.
12. Neves FPG, Cardoso NT, Snyder RE, Marlow MA, et al. Pneumococcal carriage among children after four years of routine 10-valent pneumococcal conjugate vaccine use in Brazil: The emergence of multidrug resistant serotype 6C. *Vaccine.* 2017; 35(21):2794-800.
13. Cui YA, Patel H, O'Neil WM, Li S, et al. Pneumococcal serotype distribution: A snapshot of recent data in pediatric and adult populations around the world. *Hum Vaccin Immunother.* 2017; 13(6):1-13.
14. Geerts I, De Vos N, Frans J, Mewis A. The clinical-diagnostic role of antistreptolysin O antibodies. *Acta Clin Belg.* 2011; 66(6):410-5.
15. Hibino S, Hoshino A, Fujii T, Abe Y, et al. Post-streptococcal acute glomerulonephritis associated with pneumococcal infection. *Pediatr Int.* 2013; 55(5):e136-8.

Impacto de un programa de educación terapéutica en asma en un niño y sus cuidadores

Impact of a program of health education for the asthmatic child and their families

Dra. Mónica González Betlza^a, Dra. Ivonne Bruno^a, Lic. Enf. Lourdes Yemini^a, Dra. Carolina Zúñiga^a y Dr. Osvaldo Bello Pedrosa^a

RESUMEN

Las guías para el manejo del asma promueven la educación sanitaria como un escalón más en su terapéutica. Se creó el programa Educación Sanitaria del Niño Asmático y su Familia. El objetivo fue evaluar el impacto del Programa sobre el bienestar del niño asmático y su familia.

Estudio retrospectivo, descriptivo, durante 3 años, que analizó características epidemiológicas, impacto y satisfacción de las familias. Se incluyeron 386 pacientes. Asma controlada al corte: el 78 %. Descendieron el uso de beta-2-adrenérgicos y las admisiones hospitalarias ($p < 0,05$), el uso de corticoides orales y consultas en Urgencias ($p < 0,001$). Evaluó el Programa como excelente el 98 %; comprendió y aceptó la enfermedad el 99 %; reconoció el inicio de crisis y comenzó el tratamiento el 96 %; aplicó bien la terapia inhalatoria el 92 %. El Programa tuvo alto impacto en el control del asma. Constituyó un modelo útil para replicar.

Palabras clave: asma, educación, control.

ABSTRACT

Guidelines for management establish health education as part of asthma care. A Health Education Program for Asthmatic Children and Families was started in our institution. This descriptive retrospective study was designed in order to evaluate the Program impact in children and family satisfaction; 386 children were enrolled. Their asthma was properly controlled in 78 %. There was a significant decrease ($p < 0.05$) of rapid action beta 2 agonists use and hospital admissions, and a highly significant decrease ($p < 0.001$) of corticosteroids use and emergency visits. Educational content was found to be excellent in 98 %; 99 % understood and accepted the condition; 96 % were able to recognize early symptoms and started home treatment; 92 % correctly managed inhalation technique. The Program had a high impact on children asthma control, with a significant decrease in emergency visits, admissions, and drug use, becoming a useful model.

Key words: education, asthma, control.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2020.145>

a. Centro Pediátrico, Sociedad Médica Quirúrgica de Salto, Salto, Uruguay.

Correspondencia:

Dra. Mónica González Betlza: tarugonz@hotmail.com

Financiamiento: La investigación fue financiada por la Institución donde se realizó.

Conflicto de intereses: Ninguno que declarar.

Recibido: 21-11-2018

Aceptado: 16-9-2019

Cómo citar: González Betlza M, Bruno I, Yemini L, Zúñiga C, Bello Pedrosa O. Impacto de un programa de educación terapéutica en asma en un niño y sus cuidadores. *Arch Argent Pediatr* 2020;118(2):145-149.

INTRODUCCIÓN

El asma bronquial es una enfermedad inflamatoria crónica de las vías aéreas y constituye un problema de salud pública. Es la enfermedad crónica más frecuente en la infancia y una de las primeras causas de ingreso hospitalario. La prevalencia de asma y su morbimortalidad están aumentando, a pesar de los avances surgidos.^{1,2}

Es una enfermedad que requiere destrezas para su automanejo. Su variabilidad produce ansiedad en el paciente y su familia, dependencia importante del sistema sanitario, mayores costos y peor calidad de vida. Han surgido buenas pautas y guías clínicas, pero, a pesar de su divulgación, la enfermedad dista de estar controlada.³

Las guías para el manejo promueven la educación como un escalón más del tratamiento, y existe evidencia 1 A de que constituye un componente esencial de su correcto manejo.^{4,5} Esta educación debe proporcionar conocimientos, promover habilidades y modificar conductas. Debe escalonarse, adaptarse a la familia y evaluarse periódicamente.⁶⁻⁹

La Institución aprobó, en 2012, la creación de un grupo para la Educación Sanitaria del Niño Asmático y su Familia (ESNAYF), basado en recomendaciones del "Consenso sobre el tratamiento del asma infantil", integrado por miembros de la Sociedad Española de Neumología Pediátrica (SENP), la Sociedad Española de Inmunología y Alergia Pediátrica (SEICAP), la Sociedad Española de Pediatría Extrahospitalaria y de Atención Primaria (SEPEAP).¹⁰

OBJETIVOS

Objetivo principal: Evaluar el impacto producido por el programa ESNAYF en el período de enero de 2013 a diciembre de 2016.

Objetivos secundarios: Describir las características epidemiológicas de los niños enrolados en el Programa y la satisfacción de las familias.

MATERIALES Y MÉTODOS

1) Programa Educación Sanitaria del Niño Asmático y su Familia

ESNAYF surgió ante la necesidad de controlar la enfermedad, permitir al niño asmático realizar una vida normal, reducir el número de visitas a la Urgencia y evitar derivaciones innecesarias a especialistas no disponibles en la región. Comenzó a funcionar en enero de 2013 con un equipo integrado por dos pediatras, una licenciada en Enfermería y un licenciado en Psicología. Los niños asmáticos de 3 a 15 años ingresaron al Programa derivados por sus pediatras.

Fueron citados según el grupo etario (preescolares, escolares y adolescentes), en instancias separadas. El primer encuentro consistió en un taller grupal de 45 minutos de duración, seguido de una consulta individualizada con cada integrante del equipo. Se realizó en un espacio adecuado con material audiovisual creado por el equipo, maquetas tridimensionales (modelo de tres tubos), inhalocámaras y dispositivos de dosis medida.

Fue interactivo, participativo y sus contenidos fueron: concepto de asma como enfermedad, síntomas y signos, medidas de control ambiental, tratamiento farmacológico, autocontrol y técnica de inhaloterapia. Se entregó material educativo sobre asma y una encuesta de satisfacción de primera vez.

En la consulta con el pediatra, se realizó la historia clínica predeterminada; se estableció la clasificación de asma; se entregó el plan de acción por escrito y se acordó una cita para la consulta de seguimiento. En la consulta con el licenciado en Enfermería, se educó y se verificó la técnica de inhaloterapia y el flujo pico. Se realizó el *Asthma Control Test (ACT)*.¹¹ Se informó sobre el otorgamiento de becas para practicar natación y se otorgó una cita para la próxima consulta según cada caso.

En la consulta con la licenciada en Psicología, se realizó una entrevista familiar; se trabajó sobre la adherencia al tratamiento, los miedos y los cambios en el estilo de vida. En la consulta de seguimiento, se evaluó el manejo del asma; se revisó la respuesta y se ajustó el tratamiento, y se aseguraron fármacos para el período mínimo de

3 meses. Se trabajaron los mitos que se constituían como barreras para el tratamiento; se reevaluó la técnica inhalatoria, y se reforzaron los aciertos.

En la tercera consulta de seguimiento, dentro del primer año, se entregó una encuesta anónima de evaluación. En la Institución, se realizaron tres talleres de primera vez según el grupo etario y cinco consultas de seguimiento al mes.

2) Investigación

Se realizó un estudio descriptivo y retrospectivo en el período de enero de 2013 a diciembre de 2016. La población fueron niños de 3 a 15 años enrolados en el Programa. Se excluyeron los pacientes que no estaban asistiendo al ESNAYF durante el último año.

Las variables analizadas fueron las siguientes:

- Antecedentes de asma en familiares de primer grado (AFA).
- Presencia de fumadores intradomiciliarios.
- Clasificación de asma según *Global Initiative for Asthma (GINA)*: asma intermitente, persistente leve, persistente moderada y persistente grave.
- Adhesión al Programa según la asistencia a las consultas en un año: fuerte (3 o más), moderada (2) y débil (1).
- Control del asma usando *ACT*: un puntaje mayor de 20 o igual indicaba asma bien controlada y menor de 20, mal controlada.

Para la evaluación del impacto, se realizó un muestreo en forma aleatoria simple a partir del total de los niños captados en el Programa tomando 100 casos, un año antes vs. un año después del ingreso.

Se analizaron cuatro variables:

- Consultas en Urgencias: número de consultas en Urgencias por crisis de asma un año antes del ingreso al Programa vs. un año después.
- Admisiones hospitalarias: número de internaciones por asma un año antes del ingreso al Programa vs. un año después.
- Uso de fármacos de rescate: número de dispositivos de dosis medida de agonistas beta-2 de acción corta utilizados un año antes del ingreso al Programa vs. un año después.
- Uso de corticoides orales: cantidad de comprimidos o unidades de suspensión utilizados un año antes vs. un año después.

Se analizaron 100 encuestas anónimas al azar realizadas luego del primer taller grupal a los padres de niños preescolares, escolares y a los adolescentes. Se evaluó si los contenidos del taller habían cubierto las expectativas; si los temas se habían tratado de forma clara; si el material

entregado les había parecido adecuado y si los educadores habían sido capaces de responder a las preguntas formuladas; posibilidades de cambios en el estilo de vida y evaluación global del taller. Los puntajes fueron del uno al cinco: uno representó nada satisfecho/nada adecuado, y cinco, muy satisfecho/muy adecuado.

Se analizaron 100 encuestas anónimas al azar, realizadas a los seis meses del ingreso al ESNAYF, solo a aquellos pacientes con fuerte adherencia al Programa. Se realizaron preguntas con respuestas sí/no sobre comprensión de la enfermedad, aceptación del diagnóstico y logros en el reconocimiento de factores desencadenantes de crisis, su inicio y si habían actuado en consecuencia. Se interrogó sobre la técnica inhalatoria y la seguridad en el manejo de las crisis. Como instrumento de recolección de datos, se utilizó la historia clínica electrónica y las encuestas de primer contacto y seguimiento. Para el procesamiento estadístico, se realizó la correlación de variables utilizando el test de χ^2 . Para el análisis del impacto, se utilizó prueba *t* de Student, y se consideró significativo un valor de $p < 0,05$ y altamente significativo, un valor de $p < 0,001$.

El estudio fue aprobado por el Comité de Ética de la Institución.

Se le solicitó a cada padre/madre el consentimiento informado al ingresar al Programa para el uso de datos de la historia clínica electrónica.

RESULTADOS

Se enrolaron en el programa 386 niños. El 57 % (n: 221) fueron varones, con edad media de 7,5 años. El 66 % (n: 253) tenían antecedentes de asma y el 17 % (n: 64), antecedentes de fumadores intradomiciliarios.

La clasificación según GINA cuando ingresaron fue asma intermitente en el 13 %, persistente leve en el 42 %, persistente moderada en el 44 % y asma grave en el 1 %. (Tabla 1). Al corte, el 78 % de los pacientes tenían asma bien controlada. Presentaron una adhesión moderada y fuerte al Programa el 81 % de los pacientes (n: 311) (Tabla 2).

Las consultas en Emergencia por crisis de asma un año antes del ingreso al ESNAYF fueron 417, mientras que, un año después, fueron 182 ($p < 0,001$). Hubo 37 admisiones por crisis asmáticas pre-ESNAYF y 20 un año después ($p = 0,024$). Se usaron 225 dispositivos de dosis medidas de beta-2-adrenérgicos de acción corta versus 175 un año después ($p = 0,009$), y se usaron 216 unidades de corticoides orales un año antes y 130 un año después ($p < 0,001$).

En las encuestas de satisfacción de primera vez, el 98 % de los padres o adolescentes evaluaron como muy satisfactorio o muy adecuado el taller (Tabla 3). En la encuesta de seguimiento, el 99 % expresó que comprendía y aceptaba la enfermedad; el 73 % reconocía factores desencadenantes; el 96 % reconocía el inicio de la crisis y realizaba el automanejo, y el 92 % de los encuestados conocía la correcta técnica inhalatoria.

TABLA 1. Características epidemiológicas

Variable	n = 386	%
Sexo M	221	57
F	165	43
Edad		
Preescolares	139	36
Escolares	216	56
Adolescentes	31	8
AFA (+)	253	66
Fumadores intradomiciliarios (+)	64	17
Clasificación de asma (GINA)		
Asma intermitente	52	13
Asma persistente leve	163	42
Asma persistente moderada	169	44
Asma persistente grave	2	1

M: masculino; F: femenino;

AFA: antecedentes de asma en familiares de primer grado;

GINA: *Global Initiative for Asthma*.

TABLA 2. Adhesión al Programa

	n	%
Fuerte	123	32
Moderada	188	49
Débil	75	19

TABLA 3. Encuesta de satisfacción de primer contacto

Variable, n: 100 (PUNTAJE 5)	%
Contenido del taller	100
Temas tratados	100
Materiales entregados	100
Capacitación de los técnicos en la temática	100
Posibilidad de cambios en el estilo de vida en la familia	100
Evaluación global del taller	98

DISCUSIÓN

En las últimas décadas, se han desarrollado varios programas educativos sobre asma. Su evaluación ha demostrado que pueden aumentar de forma efectiva el entendimiento de la enfermedad y producir alivio en varios aspectos clínicos. En asma, la educación es un componente esencial en la atención integral del niño asmático.¹²

Soto-Quirós coincide en reconocer que la educación asociada al tratamiento adecuado mejora la calidad de vida del paciente, debe estar dirigida a transmitir conocimientos, ser progresiva, considerar la capacidad de las personas y brindar estrategias de apoyo para modificar los estilos de vida y el cumplimiento terapéutico.¹³ El ESNAYF, como fue descrito, realiza lo aconsejado por dichos programas.

En un estudio realizado en EE. UU. en 2429 niños asmáticos de 4 a 17 años, se observó que el asma no controlado, medido por *ACT*, correspondía al 46 %.¹⁴ A nivel latinoamericano, el estudio *Asthma Insight and Reality in Latin America survey* (AIRLA) muestra cifras desalentadoras en 808 asmáticos menores de 16 años. Los autores constataron que el 57 % presentaba síntomas diurnos y el 47 %, síntomas nocturnos.¹⁵ En Uruguay, en un corte transversal de niños que concurren a policlínica de Neumología, los autores detectaron que el 31,2 % tenía asma mal controlada.¹⁶

En el presente corte evaluatorio, que se realizó a 4 años del funcionamiento del ESNAYF, se observó que el 78 % de los niños tenía asma bien controlada. Cuando se evaluó la adhesión de los niños al Programa, se observó que el 81 % había mostrado adherencia moderada y fuerte, lo que evidenció que el tener adecuados conocimientos sobre el manejo de la enfermedad y concurrencia asidua había sido un factor importante para lograr un buen control.^{17,18}

La disminución del número de crisis y de hospitalizaciones es el objetivo principal de los programas. Experiencias previas en otros medios indican que la causa de la reducción de las internaciones radica, sobre todo, en la accesibilidad a los fármacos que ofrecen.¹⁹ El acceso limitado a los fármacos y el seguimiento irregular han sido implicados en la evaluación desfavorable de los pacientes asmáticos.²⁰ Cuando el niño asistió a ESNAYF, se controló el cumplimiento del tratamiento farmacológico y se aseguró la disponibilidad de fármacos para un período de tres meses, lo que podría estar asociado al buen control.

En relación con el impacto de los programas de educación en la evolución de la enfermedad, estudios que comparaban grupos con intervención y sin ella evidenciaron una reducción del promedio de consultas en Urgencias y el uso de corticoides sistémicos, así como la mejora en la calidad de vida de los pacientes.^{21,22} La SENP mostró que el programa Asma y Educación había permitido constatar una reducción de hospitalizaciones, visitas al pediatra y asistencia a Urgencias.²³

Una revisión sistemática realizada por Wolf et al. para Cochrane determinó la eficacia de la educación para el automanejo del asma. Se identificaron 45 ensayos clínicos aleatorizados y controlados de programas educativos de automanejo del asma en niños. Dos, que resultaron idóneos, comprendían 3706 pacientes. Encontraron una asociación entre estos programas y mejorías moderadas en las mediciones de flujo espiratorio, escalas de autoeficacia, reducciones moderadas de los días de ausentismo escolar, días con actividad restringida, visitas a unidades de urgencias y noches con molestias ocasionadas por el asma.²⁴

En la presente investigación, se evaluó el impacto del Programa sobre cuatro variables un año antes. Un año después del ingreso al ESNAYF, se observó una disminución altamente significativa del número de consultas en Urgencias y del uso de corticoides orales, y una disminución significativa de hospitalizaciones y del uso de medicación de rescate.

En la encuesta de seguimiento, se observó que el 96 % de los padres o cuidadores directos habían manifestado reconocer el inicio de la crisis y realizar correctamente el automanejo, lo que evidenció el impacto del Programa. Uno de los pilares básicos del tratamiento del asma es el control de los factores desencadenantes. Bateman, en su investigación, muestra como se incrementa el riesgo de crisis cuando no se cumplen las medidas de control ambiental.²⁵ En el presente estudio, el 73 % de los familiares dijeron reconocer los factores desencadenantes de crisis y actuar en consecuencia.

Otro pilar importante es la educación en inhaloterapia y la verificación de la correcta técnica para lograr la acción terapéutica adecuada y mejorar el puntaje de autoeficiencia.^{26,27} En el presente estudio, el 92 % de los padres conocía la técnica correcta en la encuesta de seguimiento.

Constituyó una debilidad del estudio no evaluar la relación costo-beneficio del Programa.

El análisis realizado fue global, sin discriminar grupo etario, no se midió el cumplimiento de recomendaciones en cada consulta y no se estudiaron las causas de abandono del Programa, que serán motivo de un próximo análisis.

CONCLUSIÓN

El programa ESNAYF tuvo alto impacto en el control de asma en niños. Logró disminuir significativamente las consultas en Urgencias, las admisiones hospitalarias, el uso de fármacos de rescate y corticoides orales. Constituyó un modelo útil para replicar en otras instituciones. ■

REFERENCIAS

- Ortega Casanueva C, Pellegrini Belinchón J. Asma: educación sanitaria, autocontrol y medidas preventivas. *Pediatr Integral*. 2012; 16(2):141-8.
- Coronel-Carbajal C. Influencia del conocimiento de los padres acerca del asma en el control del niño asmático. *Rev Mex Pediatr*. 2017; 84(6):222-9.
- De Arriba Méndez S, Pellegrini Belinchón J, Ortega Casanueva C. Tratamiento del niño asmático. *Pediatr Integral*. 2016; 20(2):94-102.
- Global Initiative for Asthma. Guía de bolsillo para el manejo y la prevención del asma. Vancouver: GINA; 2016. [Acceso: 17 de septiembre de 2019]. Disponible en: <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2016/10/WMS-Spanish-Pocket-Guide-GINA-2016-v1.1.pdf>.
- Ignacio García JM. Educación en el Asma. ¿Qué hay de nuevo? *Rev Asma*. 2017; 2(1):9-12.
- Curbelo N, Pinchak C, Gutiérrez S. Conocimiento del asma enfermedad por parte de los padres de niños asmáticos. *Arch Pediatr Urug*. 2010; 81(4):225-30.
- Korta Murua J, Valverde Molina J, Praena Crespo M, Figuerola Mulet J, et al. La educación terapéutica en el asma. *An Pediatr (Barc)*. 2007; 66(5):496-517.
- Leonardo Cabello MT, Sancho Gutiérrez R, García Higuera L, Pérez Belmonte E, et al. Conocimientos sobre el tratamiento médico del asma en padres de niños asmáticos. *Bol Pediatr*. 2014; 54(229):168-72.
- Asensi Monzó MT, Callén Blecua MT, Úbeda Sansano MI. Asma en la infancia (II): Tratamiento de la crisis de asma y educación en asma. *FMC Form Méd Contin Aten Prim*. 2018; 25(7):397-410.
- Busquets Monge RM, Escribano Montaner E, Fernández Benítez M, García-Marcos L, et al. Consenso sobre tratamiento del asma en Pediatría. *An Pediatr (Barc)*. 2006; 64(4):365-78.
- Pérez-Yarza EG, Castro-Rodríguez JA, Villa Asensi JR, Garde Garde J, et al. Validación de la versión en español de la prueba del control del asma infantil (ACT) para su uso en España. *An Pediatr (Barc)*. 2015; 83(2):94-103.
- Jurado-Hernández J, Crispín-Cruz D, Casas-Herrera A, González-García M, et al. Educación en asma en el ámbito escolar. Impacto sobre el autocuidado y la calidad de vida. *Neumol Pediatr*. 2015; 10(1):15.
- Soto-Quirós ME. Tratamiento práctico del asma basado en el control de la enfermedad: actualización de guías GINA. *An Pediatr (Barc)*. 2008; 64(4):317-9.
- Liu AH, Gilson AW, Stanford RH, Lincourt W, et al. Status of asthma control in pediatric primary care: results from the pediatric Asthma Control Characteristics and Prevalence Survey Study (ACCESS). *J Pediatr*. 2010; 157(2):276-81.e3.
- Neffen H, Fritscher C, Schacht FC, Levy G, et al. Asthma control in Latin America: the Asthma Insights and Reality in Latin America (AIRLA) survey. *Rev Panam Salud Pública*. 2005; 17(3):191-7.
- Muñoz A, Torello P, Brea S. Test de control de asma en pediatría: ACT infantil. Utilidad en la práctica clínica. *Arch Pediatr Urug*. 2010; 81(2):78-86.
- Bravo Polanco E, Pérez García B, Águila Rodríguez N, Ruiz Rojas D, et al. Intervención educativa para padres o tutores de niños y niñas asmáticos. *Medisur*. 2018; 16(5):675-9.
- Henríquez YMT, Ceruti DE. Educación en niños asmáticos controlados en Hospital Roberto del Río. Impacto en conocimientos, adherencia y control de la enfermedad. *Rev Chil Enferm Respir*. 2013; 29(2):70-4.
- Brandao HV, Cruz CS, Pinheiro MC, Costa EA, et al. Risk factors for ER visits to asthma exacerbations in patients enrolled in a program for the control of asthma and allergic rhinitis in Feira de Santana, Brasil. *J Bras Pneumol*. 2009; 35(12):1168-73.
- Ponte E, Abreu Franco R, Souza-Machado A, Souza Machado C, et al. Impacto de um programa para o controle da asma grave na utilização de recursos do Sistema Único de Saúde. *J Bras Pneumol*. 2007; 33(1):15-9.
- Herrera GAM, León CA, Ubilla RC, Pérez HMA, et al. Utilidad de la educación en asma bronquial infantil: experiencia piloto. *Rev Chil Enferm Respir*. 2014; 30(4):197-202.
- Fasciglione MP, Castañeiras CE. El componente educativo en el abordaje integral del asma bronquial. *J Bras Pneumol*. 2010; 36(2):252-9.
- Moneo Hernández MI. Educación para el control del asma. *Rev Pediatr Aten Primaria*. 2013; 15(Supl 23):105-8.
- Wolf FM, Guevara JP, Grum CM, Clark NM, et al. Intervenciones educativas para el asma infantil. En *La Biblioteca Cochrane Plus*. 2008(4). [Acceso: 17 de septiembre de 2019]. Disponible en: <https://www.cochrane.org/es/CD000326/intervenciones-educativas-para-el-asma-infantil>.
- Bateman ED, Hurd SS, Barnes PJ, Bousquet J, et al. Global strategy for asthma management and prevention: GINA executive summary. *Eur Respir J*. 2008; 31(1):143-78.
- Benito Ruiz E, Pérez-Corral M, Aljarde-Lorente R, Benito-Ruiz B, et al. Evaluación sobre el uso incorrecto de los dispositivos de inhalación. *Nure Inv*. 2018; 15(95):1-16.
- Gomes ALA, Lima KF, Mendes ERR, Joventino ES, et al. Association of self-efficacy of parents/caregivers with childhood asthma control parameters. *Rev Esc Enferm USP*. 2017; 51:e03282.

Resolución del caso presentado en el número anterior

Masa escrotal de reciente aparición

Scrotal mass of recent appearance

Lic. Sandra Terroba Seara^a, Dra. Sara Fuentes Carretero^a, Méd. José M. Pradillos Serna^a y Lic. Erick Ardela Díaz^a

Respuesta correcta: mesotelioma testicular.

Nuestro caso se trató de un niño de 6 años, sin antecedentes de interés, que acudió al Servicio de Urgencias por la detección de una masa escrotal derecha indolora de una hora de evolución. No presentaba traumatismo previo ni clínica infecciosa. En la exploración física, se palpó una masa escrotal de color violáceo, indolora, dura, con transluminación negativa.

Se realizó una ecografía escrotal, que se diagnosticó como masa quística multiloculada de 36 x 10 x 14 mm compatible con malformación linfática (Figura 1). Se programó una cirugía para tumorectomía mediante el abordaje inguinal con escisión completa del tumor (Figura 2). El

diagnóstico definitivo por anatomía patológica reveló mesotelioma testicular (Figura 3).

Los tumores testiculares y paratesticulares representan el 1-2 % de los tumores sólidos pediátricos, con una incidencia de 0,5-2/100 000 niños. Las masas paratesticulares representan solo el 2 % dentro de las neoplasias escrotales.¹

Los mesoteliomas testiculares son un tipo de tumor paratesticular benigno muy raro. El mesotelioma de la *tunica vaginalis* representa menos del 1 % de todos los casos de mesotelioma. Al contrario del resto de los mesoteliomas, estos

FIGURA 1. Ecografía escrotal en la que se observa una masa quística multiloculada de 36 x 10 x 14 mm

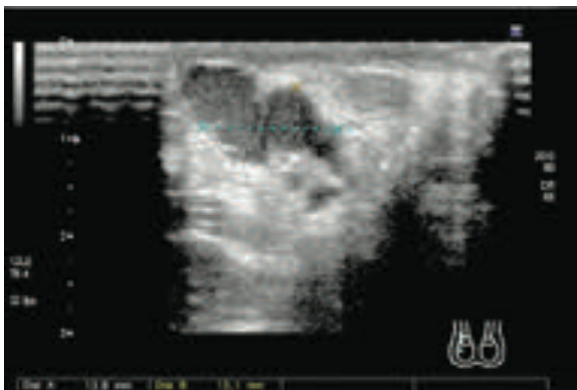


FIGURA 2. Operación quirúrgica en la que se visualiza la masa tabicada independiente del testículo derecho



a. Complejo Asistencial Universitario de León, España.

Correspondencia:

Lic. Sandra Terroba Seara: sandra_viveiro@hotmail.com

Financiamiento: Ninguno.

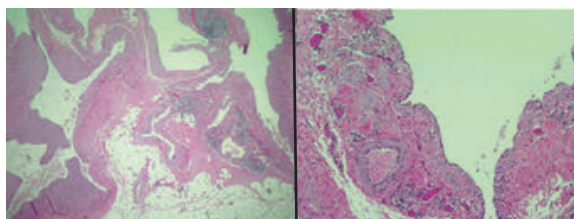
Conflicto de intereses: Ninguno que declarar.

Recibido: 17-2-2019

Aceptado: 16-9-2019

Cómo citar: Terroba Seara S, Fuentes Carretero S, Pradillos Serna JM, Ardela Díaz E. Masa escrotal de reciente aparición. Arch Argent Pediatr 2020;118(2):150-151.

FIGURA 3. Imagen histológica en la que se visualizan los típicos espacios que produce la lesión (izquierda) y, a mayor aumento, el epitelio plano con las células mesoteliales que sobresalen hacia dicha luz (derecha)



no tienen una clara relación con el asbesto y pueden aparecer a cualquier edad. Su clínica es muy inespecífica, aunque suele manifestarse como masa escrotal indolora. El diagnóstico se realiza por ecografía con diagnóstico definitivo por anatomía patológica. El tratamiento es la cirugía conservadora con escisión local de la masa por vía inguinal con seguimiento y se debe descartar malignidad. En conclusión, los tumores paratesticulares primarios benignos son más frecuentes en la etapa prepuberal y, en su tratamiento, se acepta indicar la cirugía conservadora por vía inguinal.²

Posteriormente, dentro de las opciones tumorales, el lipoma también se trata de un tumor paratesticular benigno, pero es más frecuente en los pacientes adultos y, a pesar de que, en la exploración, son masas indoloras, con frecuencia, son blandas, en contra de lo que ocurre en nuestro caso.

El teratoma testicular se trata del segundo tumor testicular más frecuente en la infancia, que da una imagen macroscópica y ecográfica compatible con la de nuestro paciente. Pero, siendo estrictos ecográficamente, el teratoma quístico aparece como una masa heterogénea, que contiene áreas quísticas y sólidas de distintos tamaños; en cambio, en nuestro caso, la imagen es más homogénea.

Dada la infrecuencia de dicha patología, es importante el diagnóstico diferencial con el resto de las opciones, tanto de la malformación linfática como del hidrocele o del varicocele. El hidrocele es la causa más frecuente de edema escrotal en los niños; por lo tanto, debe estar presente en todo diagnóstico diferencial de cualquier patología escrotal. Se trata de una colección de líquido peritoneal entre las capas visceral y parietal de la *tunica vaginalis*. De ahí que, en la exploración física, la transluminación sea positiva, dato que no concuerda con la exploración de nuestro paciente. La etiología más frecuente es congénita, pero, en los niños mayores, usualmente, es adquirido y secundario a procesos inflamatorios agudos (traumatismo, infección) y puede, de manera reactiva, llegar a tabicarse y dar una imagen ecográfica similar a la de nuestro caso.³

El varicocele se define como una dilatación varicosa de las venas del cordón espermático.

Es la afección andrológica peripuberal más frecuente, aunque es excepcional en los menores de 10 años. Como en nuestro caso, suelen ser asintomáticos y diagnosticarse, con la palpación, como una tumoración vermiforme y blanda en el cordón espermático, al contrario de lo que ocurriría con nuestro paciente, en quien era dura. Inicialmente, solo es visible con maniobras de Valsalva (grado I) y, luego, de pie, al hacer relieve en la piel escrotal (grado II-III). El diagnóstico es clínico, pero, en la ecografía, se visualizaría reflujo venoso hacia el plexo pampiniforme. El tratamiento definitivo es la cirugía, indicada en caso de dolor o atrofia testicular, entre otras.⁴

La malformación linfática es una anomalía vascular, caracterizada por un extenso sobrecrecimiento de los vasos linfáticos. Ecográficamente, muestra una lesión macro- o microquística de bajo flujo que daría una imagen, tanto en la exploración como en la ecografía, similar a la de nuestro caso. De hecho, el diagnóstico probable según la ecografía era de malformación linfática.⁵

En conclusión, el cáncer infantil presenta baja incidencia y se manifiesta, a menudo, de forma inespecífica simulando otros procesos frecuentes y benignos.⁶ En el caso de las masas escrotales, se debe destacar la importancia de derivar al especialista, ya que el diagnóstico definitivo de las masas escrotales, tanto sólidas como quísticas, es histológico. ■

REFERENCIAS

1. Nistal M, Paniagua R, González-Peramato P, Reyes-Múgica M. Perspectives in pediatric pathology. Chapter 25. Testicular and paratesticular tumors in the Pediatric Age Group. *Pediatr Dev Pathol*. 2016; 19(6):471-92.
2. Chekol SS, Sun CC. Malignant Mesothelioma of the Tunica Vaginalis Testis: diagnostic studies and differential diagnosis. *Arch Pathol Lab Med*. 2012; 136(1):113-7.
3. Castilla-Ramírez B, López-Flores S, Rábago-Rodríguez M, Tolosa-Kuk J, et al. Guía de práctica clínica. Diagnóstico y tratamiento del hidrocele en los niños. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc*. 2011; 49(1):101-7.
4. Gracia Romero J, González Ruiz Y. El pediatra ante los procesos más frecuentes de Urología pediátrica. En: 14 Curso de Actualización en Pediatría de la AEPap. 17 de febrero de 2017. Madrid: Lúa Ediciones 3.0; 2017. Págs.183-94.
5. Calleja Escudero J, Pascual Samaniego M, Garrido Redondo M, Matas Gómez V, et al. Lesiones quísticas testiculares en la infancia. *Actas Urol Esp*. 2004; 28(8):602-5.
6. Losa Frías V, Herrera López M, Cabello García I, Navas Alonso PI. Diagnóstico precoz de cáncer en Atención Primaria. *Pediatr Integral*. 2016; 20(6):367-79.

N ENGL J MED. 2019 NOV 28; 381(22):2103-2113.

Estudio aleatorizado de tres medicaciones anticonvulsivantes para el estado de mal epiléptico

Randomized trial of three anticonvulsant medications for status epilepticus

Kapur J, Elm J, Chamberlain JM, Barsan W, et al.

Resumen

Introducción: la elección de las drogas para los pacientes con estado de mal epiléptico refractario al tratamiento con benzodiazepinas, no ha sido completamente estudiada.

Métodos: estudio aleatorizado, enmascarado, adaptativo para comparar la eficacia y seguridad de tres agentes anticonvulsivantes endovenosos (levetiracetam, fosfenitoína y ácido valproico) en niños y adultos con estado de mal epiléptico convulsivo refractario al tratamiento con benzodiazepinas. La variable principal de resultado fue la ausencia de convulsiones clínicas evidentes y la mejoría en el nivel de conciencia luego de 60 minutos del comienzo de la infusión con la droga sin medicación anticonvulsivante adicional. Se calcularon las probabilidades de cada droga de ser la más o la menos efectiva. Las variables de seguridad fueron la hipotensión con peligro para la vida, la arritmia cardíaca, la intubación endotraqueal, la recurrencia de las convulsiones y la muerte.

Resultados: un total de 384 pacientes fueron enrolados y asignados en forma aleatoria a recibir levetiracetam (n: 145), fosfenitoína (n: 118) o valproato (n: 121). El nuevo reclutamiento de pacientes con un segundo episodio de estatus epiléptico aportó 16 instancias adicionales de aleatorización. De acuerdo con un protocolo preestablecido de interrupción del tratamiento por futilidad de buscar una droga mejor o inferior a otra, un análisis interino planificado hizo que se interrumpiera el estudio. De los pacientes enrolados, el 10 % tuvo convulsiones psicogénicas. La variable principal de resultado de cesación del estado de mal epiléptico y mejoría en el nivel de conciencia a los 60 minutos, ocurrió en 68 pacientes asignados a levetiracetam (47 %; IC 95 % 39-55), 53 pacientes asignados a fosfenitoína (45 %; IC 95 % 36-54) y 56 pacientes asignados a ácido valproico (46 %; IC 95 % 38-55). La probabilidad posterior de cada droga de ser la más efectiva fue de 0,41, 0,24 y 0,35 respectivamente. Numéricamente, hubo más

episodios de hipotensión e intubación en el grupo fosfenitoína y más muertes en el grupo levetiracetam en relación con otros grupos, pero estas diferencias no fueron significativas.

Conclusiones: en el contexto del estado de mal epiléptico refractario a las benzodiazepinas, las drogas anticonvulsivantes levetiracetam, fosfenitoína y ácido valproico llevaron a la cesación de las convulsiones y a la mejoría del estado de alerta a los 60 minutos aproximadamente en la mitad de los pacientes. Las 3 drogas se asociaron con incidencias similares de eventos adversos.

Comentario

El manejo farmacológico de los pacientes con estado de mal epiléptico inicialmente refractario debe ser optimizado considerando las diferentes opciones terapéuticas posibles.

Este estudio clínico aleatorizado evaluó la eficacia y seguridad de tres drogas antiepilépticas (fosfenitoína, ácido valproico y levetiracetam) comúnmente usadas en el tratamiento de pacientes con estado de mal epiléptico refractario a las benzodiazepinas en el departamento de emergencias.¹

Los pacientes, niños y adultos, fueron reclutados en los departamentos de emergencias de 57 hospitales en los Estados Unidos. En un principio, los pacientes fueron aleatorizados a una de las tres drogas en una proporción de 1:1:1 y estadificados de acuerdo a la edad con el objetivo de llegar a 700 pacientes. Un análisis interino que se llevó a cabo cuando se habían reclutado 400 pacientes cumplió con el criterio de futilidad preestablecido en el estudio y se discontinuó el ensayo.

El estado de mal epiléptico se controló en alrededor del 50 % en los 3 grupos. La hipotensión y la intubación endotraqueal fueron más frecuentes con el uso de la fosfenitoína, y las muertes fueron más frecuentes con levetiracetam, pero estas diferencias no fueron significativas.

Los autores concluyeron que fosfenitoína, ácido valproico y levetiracetam fueron efectivas en alrededor de la mitad de los pacientes con estado de mal epiléptico refractario a las benzodiazepinas y que las tres drogas no difieren significativamente en cuanto a efectividad y seguridad.

Estos resultados fueron diferentes de los de estudios anteriores que mostraron más altos porcentajes de control de las crisis con fosfenitoína y ácido valproico que con levetiracetam.² Un meta-análisis de 22 estudios mostró una efectividad más alta de levetiracetam y ácido valproico que de fosfenitoína.³ Otro ensayo multicéntrico, abierto, aleatorizado comparando

levetiracetam con fenitoína para el tratamiento de segunda línea del estado de mal epiléptico no encontró superioridad de una droga por encima de la otra, aunque se consideró que el levetiracetam era más seguro y fácil de administrar.⁴

En nuestro medio no contamos con la fosfenitoína y usamos la difenilhidantoina, que tiene mínimas diferencias. Este estudio nos permite contar con diferentes alternativas terapéuticas farmacológicas en aquellos pacientes con estado de mal epiléptico refractario al uso inicial de benzodiazepinas. Futuros estudios son necesarios para actualizar los protocolos relacionados al manejo farmacológico del estado de mal epiléptico considerando además cada caso en particular en términos del tipo de epilepsia o síndrome epiléptico, tipo de crisis epilépticas y etiología.

Dr. Roberto Caraballo

Jefe Neurología

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

Referencias

1. Kapur J, Elm J, Chamberlain JM, Barsan W, et al. Randomized trial of three anticonvulsant medications for status epilepticus. *N Engl J Med.* 2019;381(22):2103-13.
2. Alvarez V, Januel JM, Burnand B, Rossetti AO. Second-line status epilepticus treatment: comparison of phenytoin, valproate, and levetiracetam. *Epilepsia.* 2011;52(7): 1292-6.
3. Yasiry Z, Shorvon SD. The relative effectiveness of five antiepileptic drugs in treatment of benzodiazepine-resistant convulsive status epilepticus: a meta-analysis of published studies. *Seizure.* 2014; 23(3):167-74.
4. Lyttle MD, Rainford NEA, Gamble C, Messahel S, et al. Levetiracetam versus phenytoin for second-line treatment of paediatric convulsive status epilepticus (ECLIPSE): a multicentre, open-label, randomised trial. *Lancet.* 2019;393(10186):2125-34.

JAMA. 2019;322(19):1869-1876. doi:10.1001/JAMA.2019.15995.

Efecto del clampeo demorado versus inmediato del cordón umbilical sobre la pérdida de sangre materna en el parto por cesárea al término. Un ensayo clínico aleatorizado

Effect of delayed vs. immediate umbilical cord clamping on maternal blood loss in term cesarean delivery. A randomized clinical trial

Purisch SE, Ananth CV, Arditi B, Mauney L, Ajemian B, Heiderich A, Leone T y Gyamfi-Bannerman C

Resumen

Importancia. El Colegio de obstetras y ginecólogos recomienda demorar el clampeo del cordón umbilical en neonatos de término al menos entre 30 y 60 segundos. La mayoría de la literatura que respalda esta práctica, proviene de partos vaginales de bajo riesgo. No hay datos publicados específicos para el parto por cesárea.

Objetivo. Comparar la pérdida de sangre materna con clampeo del cordón inmediato vs demorado, programado con el nacimiento por cesárea al término (≥ 37 semanas)

Diseño, ajuste y participantes. Ensayo clínico aleatorizado realizado en 2 hospitales dentro de un centro médico académico terciario en la ciudad de Nueva York desde octubre de 2017 hasta febrero de 2018 (seguimiento completado el 15 de marzo de 2018). Se incluyeron un total de 113 mujeres que se sometieron a una cesárea programada a término.

Intervenciones. En el grupo de clampeo inmediato del cordón umbilical ($n = 56$), el pinzamiento del cordón se realizó dentro de los 15 segundos posteriores al nacimiento. En el grupo de clampeo demorado del cordón ($n = 57$), se realizó a los 60 segundos después del nacimiento.

Principales resultados y medidas. El resultado primario fue el cambio en el nivel de hemoglobina materna desde el día 1 preoperatorio hasta el postoperatorio, que se utilizó como indicador de la pérdida de sangre materna. Los resultados secundarios incluyeron el nivel de hemoglobina neonatal a las 24 a 72 horas de vida.

Resultados. Las 113 madres que fueron aleatorizadas (edad media [DE], 32,6 [5,2] años) completaron el ensayo. El nivel medio de hemoglobina antes de la operación fue de 12,0 g/dL en el grupo de clampeo inmediato del cordón y 11,6 g/dL, en el clampeo demorado. En el día siguiente del postoperatorio, el nivel de hemoglobina fue de 10,1 g/dL en el grupo demorado y de 9,8 g/dL en el grupo inmediato. No hubo diferencias significativas en el resultado primario, con un cambio medio de hemoglobina de $-1,90$ g/dL (IC del 95 %, $-2,14$ a $-1,66$) y $-1,78$ g/dL (IC del 95 %, $-2,03$ a $-1,54$) en los grupos de clampeo del cordón demorado e inmediato, respectivamente (diferencia de medias, $0,12$ g/dL [IC del 95 %, $-0,22$ a $0,46$]; $P = 0,49$). El nivel medio de hemoglobina neonatal, disponible para 90 neonatos (79,6 %), fue significativamente mayor con el clampeo demorado (18,1 g/dL

[IC 95 %, 17,4 a 18,8]) en comparación con el clampeo inmediato (16,4 g / dL [IC 95 %, 15,9 a 17,0]) (diferencia de medias, 1,67 g/dL [IC 95 %, 0,75 a 2,59]; $P < ,001$). Hubo una histerectomía no planificada en cada grupo.

Conclusión. Entre las madres que tuvieron una cesárea programada en embarazos únicos a término, el clampeo demorado del cordón umbilical en comparación con el clampeo inmediato, no produjo diferencias significativas en el nivel de hemoglobina materna en el primer día del postoperatorio.

Comentario

Inicialmente, los autores señalan que el Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos (American College of Obstetricians and Gynecologists) amplió en enero de 2017 la recomendación del clampeo demorado del cordón umbilical al menos entre los 30 a 60 segundos del nacimiento de recién nacidos prematuros y de término, ya sea el parto vaginal o cesárea. Esta recomendación fue muy importante para que en todos los países se realice el clampeo demorado al término del embarazo. Respecto a la prematuridad en el embarazo, el tiempo del clampeo suele ser variable y en general hoy, en prematuros mayores de 33-34 semanas, se suele efectuar el clampeo a los 30 a 60 segundos, e inclusive, en más de 60 segundos. En los prematuros nacidos antes de las 32 semanas de gestación, se utiliza un clampeo menor de 30 segundos. Esto aún no está definido, y solo se ha publicado un estudio que entre diversas variables, hallaron que la mortalidad era menor en aquellos que tuvieron clampeo demorado.

En este estudio aleatorizado, evaluaron a madres que tuvieron cesáreas sin trabajo de parto con los niveles de hemoglobina medidos en el primer día posterior al nacimiento. El motivo de haberlo realizado, los autores del estudio, señalan que aunque si bien hay evidencia sólida del beneficio neonatal con el clampeo demorado del cordón umbilical al término, aún faltan datos relacionados con los resultados de la pérdida de sangre maternos, especialmente en los nacimientos del parto por cesáreas programadas. Asimismo, señalan que los datos de otros estudios publicados que evaluaron la pérdida de sangre materna en el clampeo demorado del cordón umbilical al término del embarazo, la mayoría de las madres ingresadas en el estudio eran de bajo riesgo y predominaba el nacimiento vaginal.

Teniendo en cuenta la gran elevada frecuencia de cesáreas, este estudio aleatorizado es adecuado ya que nos muestra la pérdida de sangre solamente en madres que tuvieron cesáreas al término. Eso les permitió

evaluar los tiempos de clampeo del cordón, y hallaron que en el segundo día después del nacimiento no había diferencias significativas en la hemorragia de la madre, en neonatos con clampeo inmediato vs demorado.

No obstante, en los resultados secundarios que incluyeron, el nivel de hemoglobina neonatal a las 24 y 72 horas de vida, se observó que los neonatos con clampeo demorado tuvieron un nivel de hemoglobina significativamente mayor que los que tuvieron clampeo inmediato ($p < 001$).

Varios estudios han evaluado el nivel del hematocrito en relación con el tiempo del clampeo del cordón umbilical. Una de las primeras investigaciones aleatorizadas, fue el estudio que realizamos en el Hospital Italiano de Buenos Aires y en la Maternidad Martin de Rosario, entre los años 2002 y 2004.¹ El objetivo fue determinar el hematocrito venoso neonatal según el momento del clampeo del cordón umbilical, divididos en tres grupos, el grupo 1 a los 15 segundos, el 2 al minuto y el 3 al tercer minuto. Los análisis estadísticos mostraron que la prevalencia del hematocrito < 45 % (ya se considera anemia) fue significativamente mayor en el grupo 1 versus los 2 y 3. Asimismo, se evaluó la hemorragia posparto materna y no hubo diferencias significativas entre los tres grupos. En otro resultado se observó que en los neonatos que tuvieron el clampeo demorado del cordón umbilical, el hematocrito venoso estaba dentro del rango fisiológico para los nacidos a término. También se pudo demostrar que esta práctica era segura y podría aumentar el almacenamiento de hierro al nacer y posteriormente.

Esto último, nos llevó a realizar otro estudio controlado aleatorizado,² siendo nuestra hipótesis que el clampeo demorado del cordón umbilical podía aumentar el depósito de hierro en lactantes. A fin de comprobarla, se midió la ferritina sérica a los seis meses de vida en los mismos niños del estudio original, y se incluyeron 255 (92,4 %). El mayor resultado fue que los niveles de ferritina fueron significativamente más altos en los niños que tuvieron un clampeo en el tercer minuto (33,2 $\mu\text{g/L}$) versus los de clampeo temprano (20,9 $\mu\text{g/L}$).

En el mismo año 2006 se publicó un muy buen artículo realizado en México que observaron similares resultados en cuanto a mayores niveles de hierro en neonatos con clampeo demorado.³

Posteriormente surgieron artículos publicados que señalaron que era necesario realizar el clampeo demorado del cordón umbilical en todos los neonatos de término, ya sean nacidos por vía genital o por cesárea.^{4,5}

Referencias

1. Ceriani Cernadas JM, Carroli G, Pellegrini L, Otaño L, et al. The effect of timing of cord clamping on neonatal venous hematocrit values and clinical outcome at term: a randomized, controlled trial. *Pediatrics*. 2006;117(4):e779-86.
2. Ceriani Cernadas JM, Carroli G, Pellegrini L, Otaño L, et al. Efecto del clampeo demorado del cordón umbilical en la ferritina sérica a los seis meses de vida. Estudio clínico controlado aleatorizado. *Arch Argent Pediatr*. 2010;108(3):201-8.
3. Chaparro CM, Neufeld LM, Terra Álvarez G, Eguializ Cedillo R, Dewey KG. Effect of timing of umbilical cord clamping on iron status in Mexican infants: a randomized controlled trial. *Lancet*. 2006;367(9527):1997-2004.
4. Duley L, Dorling J, Gyte G. When should the umbilical cord be clamped? *BMJ*. 2015;351:h4206.
5. McDonald SJ, Middleton P, Dowswell T, Morris PS. Effect of timing of umbilical cord clamping of term infants on maternal and neonatal outcomes. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;(7):CD004074

PEDIATRICS. 2019 Nov;144(5). pii: e20190262. doi: 10.1542/peds.2019-0262.

Test para el diagnóstico más preciso de tuberculosis pulmonar

A test for more accurate diagnosis of pulmonary tuberculosis

Sun L, Qi X, Liu F, Wu X, Yin Q, Guo Y, Xu B, Jiao A, Guo Y, Jiao W, Shen C, Xiao J, Shen A.

Resumen

Objetivo: el test Xpert *Mycobacterium tuberculosis* y rifampicina Ultra (Xpert® MTB/RIF Ultra) se usa cada vez más para el diagnóstico de tuberculosis en adultos, pero faltan datos con respecto al diagnóstico preciso en niños. Dado que es difícil obtener un ejemplar de esputo en los niños, este estudio evaluó el valor diagnóstico de este test para la tuberculosis infantil, aplicado al líquido de lavado broncoalveolar.

Métodos: la precisión de Ultra fue calculada mediante resultados bacteriológicos y evidencia clínica como estándares de referencia. La concordancia entre las pruebas Ultra y Xpert MTB/RIF fue evaluada por coeficientes κ .

Resultados: se enrolaron en total 93 niños con tuberculosis pulmonar y 128 niños con infecciones respiratorias. La sensibilidad de Ultra en todos los casos de tuberculosis pulmonar y en los casos de tuberculosis confirmada por bacteriología, fue del 70 % y del 91 % respectivamente. Ultra

podría detectar a *Mycobacterium tuberculosis* en 58 % de los casos con resultados negativos en los cultivos o en la tinción ácida rápida. La especificidad de Ultra fue del 98 %. No hubo diferencias significativas en la sensibilidad entre muestras con un volumen ≤ 1 y > 1 ml (66 % vs. 73 %; $P = 0,50$; *odds ratio* [OR] = 0,71). Entre 164 niños en quienes se realizó simultáneamente el test Ultra y el Xpert, la sensibilidad fue del 80 % y 67 % respectivamente lo que indica una buena concordancia ($\kappa = 0,84$). Se identificaron otros 6 niños como Ultra-positivos pero Xpert-negativos. El índice de positividad disminuyó del 93 % al 63 % después de un mes ($P = 0,01$; OR = 0,12) y al 71 % después de dos meses ($P = 0,03$; OR = 0,18) de tratamiento antituberculoso.

Conclusiones: El test Ultra aplicado al líquido de lavado broncoalveolar, tiene buena sensibilidad comparado con las pruebas bacteriológicas y añade valor clínico porque ayuda al diagnóstico preciso y rápido de la tuberculosis infantil.

Comentario

Según estimaciones de la Organización Mundial de la Salud (OMS) casi 23 000 niños con tuberculosis no fueron diagnosticados ni tratados en 2017 en la Región de las Américas.¹

El diagnóstico de tuberculosis en niños plantea un desafío porque se confunde fácilmente con otras enfermedades y, a diferencia de la forma de presentación en los adultos, suele ser cerrada y paucibacilar (poca cantidad de bacilos en las lesiones). Aún no existe una prueba que permita descartarla completamente como posible diagnóstico; incluso la confirmación de otro agente etiológico no necesariamente excluye la coinfección con tuberculosis.²

Sería ideal disponer de una herramienta que permita confirmar el diagnóstico de esta enfermedad, que sea específica, sensible, sencilla, rápida y económica.

El empleo de técnicas automatizadas de amplificación de ácidos nucleicos como Xpert MTB/RIF (Xpert) y Xpert MTB/RIF Ultra, si bien no resulta económico, ha permitido acceder a un diagnóstico microbiológico más rápido, específico y con mejor sensibilidad que la baciloscopia.³ Además detectan resistencia a rifampicina, lo que permite acortar la demora en indicar un tratamiento adecuado.

La OMS ha impulsado la utilización del Xpert Ultra para el diagnóstico de tuberculosis en adultos y niños, especialmente en formas con baciloscopías negativas.⁴

El artículo de Sun y colaboradores presenta su experiencia en el empleo de ambas técnicas moleculares en un hospital pediátrico de Beijing. Otros autores han demostrado que el Xpert Ultra es útil para realizar el diagnóstico de tuberculosis pulmonar en pediatría por medio de muestras de esputo, lavado gástrico y aspirado nasofaríngeo.⁵ La muestra empleada en este estudio fue el líquido de lavado broncoalveolar y demostró ser útil para realizar la investigación microbiológica por ambos métodos. Con alta especificidad y notable ventaja en cuanto a sensibilidad del Xpert Ultra con respecto a la baciloscopia y el cultivo. El resultado positivo para Ultra en 58% de los casos con cultivo negativo, plantea la necesidad de continuar investigando para confirmar la precisión diagnóstica de este método, para poder emplearse como patrón de referencia.

Dra. Norma González
Jefa de Unidad Neumotisiología del
Hospital Pedro de Elizalde.

Integrante del Grupo Regional de Tuberculosis
en Niños y Adolescentes de OPS/OMS.

Referencias

1. Organización Panamericana de la Salud. Tuberculosis en las Américas 2018. Número de documento: OPS/CDE/18-036. Washington, D.C.: OPS; 2018. Número de documento: OPS/CDE/18-036. [Consulta: 14 de enero de 2020]. Disponible en: http://iris.paho.org/xmlui/bitstream/handle/123456789/49510/OPSCDE18036_spa?sequence=2&isAllowed=y
2. Graham SM, Cuevas LE, Jean-Philippe P, Browning R, et al. Clinical case definitions for classification of intrathoracic tuberculosis in children: an update. *Clin Infect Dis*. 2015; 61 Suppl 3:S179-87.
3. Schaaf HS, Marais BJ. The Role of Xpert MTB/RIF Ultra in Diagnosing Pulmonary Tuberculosis in Children. *Am J Resp Crit Care Med*. 2019;200(12):1464-5.
4. World Health Organization. WHO meeting report of a technical expert consultation: non-inferiority analysis of Xpert MTF/RIF Ultra compared to Xpert MTB/RIF. Geneva: WHO; 2017. [Consulta: 14 de enero de 2020]. Disponible en: <https://www.who.int/tb/publications/2017/XpertUltra/en/>
5. Zar HJ, Workman LJ, Prins M, Bateman LJ, et al. Tuberculosis Diagnosis in Children Using Xpert Ultra on Different Respiratory Specimens. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019; 200(12):1531-8.

JAMA PEDIATR. 2019 Nov 25. doi: 10.1001/JAMAPEDIATRICS.2019.4488. [Epub ahead of print].

Asociación entre trayectoria y covariables del tiempo de pantalla de los niños

Association of Trajectory and Covariates of Children's Screen Media Time

Trinh MH, Sundaram R, Robinson SL, Lin TC, Bell EM, Ghassabian A, Yeung EH.

Resumen

Importancia: Muchos niños comienzan a interactuar con pantallas desde la infancia. Aunque el tiempo de pantalla se asocia con consecuencias negativas en el desarrollo, pocos estudios longitudinales en EE. UU. han examinado las covariables del tiempo de pantalla en niños menores de 3 años.

Objetivo: Identificar las trayectorias del tiempo de pantalla en niños de 1 a 3 años, examinar la asociación con su uso a los 8 años y evaluar potenciales determinantes del tiempo de pantalla.

Métodos: Estudio prospectivo de una cohorte de nacimientos, que incluyó a 3895 niños (3083 nacidos únicos y 812 gemelares) en el estado de Nueva York, de los que se disponía de datos de tiempo de pantalla por lo menos una vez entre 1 y 3 años de edad; 1156 niños tenían datos a los 8 años. El estudio se extendió desde el 4 de septiembre de 2007 hasta el 12 de junio de 2014 en la primera fase y desde el 29 de agosto de 2014 hasta el 15 de noviembre de 2019 en la segunda. El análisis de los datos se realizó entre septiembre de 2018 y julio de 2019.

Variables principales y mediciones: El informe de las madres sobre los tiempos de televisión, películas y juegos de computación se sumaron para obtener un total diario de tiempo de pantalla a los 12, 18, 24, 30 y 36 meses de edad. Se clasificaron dos trayectorias de tiempo de pantalla (uso bajo y uso en aumento) para el análisis por grupos, y se utilizó regresión logística para modelar los factores de riesgo de la trayectoria en aumento. Los niños ubicados en el percentilo más alto de uso de pantallas en cada punto, fueron examinados y se utilizaron modelos lineales mixtos para identificar los factores de riesgo de esta categoría de alta exposición.

Resultados: entre los 3895 niños incluidos en el análisis (2031 niños [52,1 %] y 1864 niñas [47,9 %]), la mediana del tiempo diario de pantalla aumentó

de 30 minutos (rango intercuartílico [RIC] 0-60) a los 12 meses de edad hasta 120 minutos (RIC 75-200) a los 36 meses de edad. De 1045 niños con datos completos en los 5 puntos temporales, 279 (26,7 %) tuvieron una trayectoria de tiempo de pantalla en aumento. El sexo femenino (*odds ratio* ajustado [aOR] 0,90; IC 95 % 0,81-0,99) y el nivel de estudios universitarios del padre (aOR 0,73; IC 95 % 0,56-0,95) y la educación materna (aOR 0,60; IC 95 % 0,47-0,77) se asociaron con menor riesgo de tener una trayectoria en aumento. La nuliparidad materna se asoció con mayor riesgo de trayectoria en aumento (aOR 1,14; IC 95 % 1,00-1,30).

Los niños con trayectoria en aumento entre 1 y 3 años de edad tuvieron un adicional de 22 minutos (IC 95 % 11-33) por día de tiempo de pantalla a los 8 años. Las covariables asociadas a los percentilos más altos de tiempo de exposición, incluyeron: educación universitaria del padre en comparación con educación secundaria (aOR, 0,63; IC 95 % 0,39-0,99), educación universitaria de la madre en comparación con escuela secundaria (aOR, 0,55; IC 95 % 0,37-0,82), nuliparidad (aOR, 1,98; IC 95 % 1,50-2,61), ser gemelar comparados con nacimiento único (aOR 1,41; IC 95 % 1,05-1,91), etnia negra no hispánicos comparados con etnia blanca no hispánicos (aOR 4,77; IC 95 %, 2,25-10,10), y tipo de asistencia: cuidado domiciliario (aOR, 2,17; IC 95 % 1,8-3,41); cuidado paterno (aOR, 2,11; IC 95% 1,41-3,15) comparado con atención basada en un centro.

Conclusiones y relevancias: Estos hallazgos sugieren que un rango de características paternas y del niño se asocian con el tiempo de pantalla. Los hábitos del tiempo de pantalla parece que empiezan desde la primera infancia, y enfatizan la necesidad de intervenciones tempranas.

Comentario

Las nuevas tecnologías son parte de nuestra vida. Tan importante como pensar en las consecuencias, es también, pensar en los factores determinantes del tipo de uso.

El presente trabajo coloca el foco en esta temática. Al realizar el seguimiento de un grupo de 3895 niños en el tiempo, se pudo evaluar un incremento de uso a partir de 30 minutos día al año de edad, para llegar a 120 minutos al día, a los 3 años. A su vez, los niños que tuvieron alto índice de utilización en edades tempranas, presentaron un aumento de 22 minutos/día a los 8 años de edad. También evaluaron características socio demográficas involucradas, como por ejemplo, grado de estudio de los progenitores y el género. Estos datos coinciden con otros trabajos que también sugieren como factores determinantes: hábitos familiares de utilización, incorporación en edades tempranas, cuidado en el hogar, estimulación, estados anímicos de los progenitores, factores climáticos, información sobre los efectos de las pantallas.^{1,2,3}

Este estudio destaca como probables principales determinantes del uso de tecnología, características y hábitos familiares y edad de introducción.

Así demuestra la importancia de seguir avanzando en la investigación sobre los determinantes que influyen en el tipo de uso de pantallas por parte de los niños, ya que esto nos ayudará a confeccionar mejores programas preventivos.

Cuanta más información tengan los progenitores sobre los efectos de las pantallas, más herramientas tendrán para administrar adecuadamente reglas de uso, y lograr mejorar así la calidad de actividad de sus hijos y su desarrollo.

Dra. Valera Peskins
Hospital Enrique Tornú
Buenos Aires

Referencias

1. Lauricella AR, Wartella E, Rideout VJ. Young children's screen time: the complex role of parent and child factors. *J Appl Dev Psychol.* 2015;36:11-7.
2. Duch H, Fisher EM, Ensari I, Harrington A. Screen time use in children under 3 years old: a systematic review of correlates. *Int J Behav Nutr Phys Act.* 2013;10:102.
3. De Decker E, De Craemer M, De Bourdeaudhuij I, Wijndaele K, et al. Influencing factors of screen time in preschool children: an exploration of parents' perceptions through focus groups in six European countries. *Obes Rev.* 2012;13 Suppl 1:75-84.

Archivos hace 75 años



"Toda tal vez agua, alimentos, calzado, etc."¹ En este como en otros párrafos que no transcribimos pero recomendamos su lectura, está acabadamente encajado el sentido moral del Lactarium.

Nuestros creemos que este trabajo traduce el pensamiento de esa época, y enunciado por Aguilera representa un anhelo o aspiración de realización. Clara es la idea de ayuda solidaria, signo de siempre de nuestra nacionalidad, el del mismo apoyo entre los que por naturaleza están desigualmente dotados.

En la búsqueda bibliográfica que motivamos al publicar nuestro libro titulado "El Lactarium"², comentamos las distintas métodos que han sido usados en distintos países del mundo civilizado, para recoger y distribuir leche materna, y a ellos podemos agregar los que hiciera Comby en su trabajo publicado en la revista de su dirección.³ En realidad, declaramos siempre, han estado asociadas las ideas de ama o madres, con la de leche estéril, y es por eso que no surgió el Lactarium. El ama fuera interna o externa, siempre representaba a una persona, que si se veía como mal necesario, no se dejaba de reconocer como antihumana.

Nuestros trabajos sobre este tema son los que a continuación se detallan. Entre los años 1928 y 1938, nos habíamos preocupado de juntar diariamente leche materna de entre las políperas del Servicio de Maternidad⁴, donde trabajábamos, esta recolección era uno de las temas de trabajo práctico y la realizaban las alumnas del curso de Visitadoras Sociales. La leche recogida se distribuía entre las niñas prematuras y entre las niñas de madres hipoglucémicas. La recolección era irregular y seguía las variaciones correspondientes a la concurrencia de las alumnas. Recién en el año 1938 organizamos en el Instituto de Maternidad⁵, la recolección de leche materna, con ritmo fijo, dos veces diarias y con personal estable (niños)⁶. Lográbamos hasta 8 litros diarios, separando el calostro de la leche madura. Fue precisamente en razón de esta regularidad que nos fue posible realizar la primera venta de leche materna con carácter de Servicio Social Público. Fijamos la recolección en \$ 10.— el litro, nos pareció esta cantidad razonable. El dinero que recogíamos se transformó en un principio en especies diles para la sección Piscicultura que existía organizando, pero bien pronto, dado el crecimiento rápido de la recolección, se ingresaba ese dinero a la tesorería del Instituto de Maternidad como donaciones en dinero, para no existir dentro de la contabilidad un rubro para venta de leche de mujer, como prestación de un

1 Este trabajo surgió un pequeño consorcio de Berlín, quienes usaron a los niños, pediatras argentinos y de Berlín, pediatras argentinos.

2 El Lactarium. Un organismo social social 1938 (agosto).

3 "Archivos de Medicina de Berlín", enero 1933, tomo 41, Nº 1.

4 Servicio pediátrico a cargo del Dr. Comby, nuestro maestro, a quien reconocemos como nuestro maestro y como responsable de trabajos prácticos del curso de Visitadoras Sociales.

5 Dirección A. Paula Russo, Ins. de Maternidad.

6 Dirigida una vez por las visitadoras Srta. Luciana, Srta. Roldán y la propedista Srta. de Deila.

servicio. Al año siguiente, es decir en 1929, organizamos el mismo sistema de recolección y distribución de leche de mujeres, en el Instituto de Pediatría del Prof. Acuña¹, enviándonos a las mujeres que concurrían a extraer el excedente de su leche con una paga que fijamos en \$ 4.— el litro. Se suprimió así de la sala de lactantes a nuestro cargo, a las madres internadas. Sistema que funcionaba desde el año 1920, aunque ellas no daban de mamar directamente a los niños aditados si no que se extraían diariamente. A las mujeres del nuevo sistema, es decir a las externas, les empezamos a llamar *dashoras* y la leche extraída se destinaba para la terapéutica de los niños enfermos internados y también se expendía por prescripción médica, a niños de consultorio externo o de clientela privada de otras médicas. Se fijó un arancel de \$ 10.—el litro. Con esta diferencia de cinco de \$ 5.— por litro como remanente, podemos adquirir más leche para los niños pobres internados y además mejorar poco a poco el instrumental de lo que empezamos a llamar también *luneros* o *lactario*².

Recién en el año 1930, por la divulgación de lo que acabábamos (oído, oído), es que aparece lo que hasta hoy es única institución particular o privada que se dedica al comercio de compra venta de leche materna.

Este tema o asunto fue discutido en su oportunidad, en la Sociedad de Nipología³. El Prof. Juan Carlos Navarro se propuso iniciar en la ciudad de Buenos Aires una "cadena" de pequeños centros privados, los cuales pensaba dirigir con un grupo de sus inmediatos colaboradores, destinados a recoger y distribuir leche materna. Por nuestra parte presentamos en esa sesión nuestro trabajo titulado "El Lactario (un organismo médico-social)"⁴. Pidió la palabra el Dr. Navarro para explicar lo que había pensado realizar, pero que había desistido de su primitiva idea, pero no lo encontraba comercialmente justo. Esta fue su exposición, que comienza desde entonces a lo que era nuestra política. Nunca está de más la redundancia en ciencia. Desde 1930 hemos reconvencido a toda idea o sugestión (a veces muy tentadoras subintenciones perversas en el sistema), de organizar cualquier institución privada o particular que se dedicara a recolectar y vender leche materna. Es que sabemos muchos peligros en la generalización del sistema, entre ellos el que muchas alcohólicas encuentran un medio fácil para no lactar a sus hijos así como otras inconscientes más que enumeramos en nuestro ya citado libro "El Lactarium"⁵.

Comenzamos los resultados hasta ese momento obtenidos a lo

1. Clínica infantil de Pediatría de la Facultad. (Hospital de Clínicas). Desde entonces con el Prof. Acuña, desarrollando como médico, servicios propios de especialidad, hasta el cierre del Instituto. Durante 10 años los cargos fueron alternados.

2. Los temas de origen de organización diversa del grupo de "dashoras" quedó a cargo de la Sr. Cecilia S. de Wilson G. Con ella se proyectó la creación del Instituto S. de Vences y posteriormente la Sr. Aracelia C. de Marcial que pasó después a las Lactarias Municipales.

3. A. M. A. Filial Nipología. Sesión del día 26 de octubre de 1930. (Actas)



Edificio funcional, Manarita Pedraza 1936, con sus zonas de influencia al bajo de Belgrano, Villa, Belgrano y algunos de los barrios suburbanos de la zona del río



Detalle de uno de los polifuncionales B 36. Se realiza la conferencia de E. G. G. G. de la mañana, desarrollándose hasta un total de 10 a 12 horas

Sociedades de Pediatría y de Higiene y Microbiología¹¹. De esta última salió un pedido a la Facultad de Ciencias Médicas para que por intermedio de los profesores de Higiene y de Pediatría, se controlaran nuestras experiencias en la obra social-social del lactarium. Este control duró cuatro años, al cabo de los cuales presentamos un informe con nuestros resultados, demostrándose la posibilidad de complementar a la lactancia materna, procediendo de la técnica profesional, también encontramos un medio práctico para conservar durante varias semanas un stock de leche materna por complementos con siete cubitos. El C. D. de la Facultad de Ciencias Médicas aprobó nuestros trabajos y sancionó a nuestro pedido una ordenanza y una reglamentación, incorporando por la misma y en forma definitiva el Lactarium, al Instituto de Pediatría y Puericultura, donde sigue funcionando actualmente¹².

Como puede deducirse de lo antes expuesto, que no hubo ni imposición ni apremiamentos cuando decidimos transformar la obra experimental y docente de la Facultad de Medicina, en un Servicio Social Público, pues que se nos ocurre como muy del para diferenciar claramente dentro del Servicio social, el Servicio público del Servicio privado.

El Servicio Social Público se mantiene por sí mismo con recursos propios de un sueldo y lo que faltare se cubre con el sistema cooperativo o de Caja Compraventa. No necesitamos definir lo que es Servicio público y lo que es Servicio privado. Así las cosas encontramos el apoyo del Académico y Prof. Manuel V. Carbonell, en ese entonces edil de la ciudad de Buenos Aires. Con él preparamos un proyecto de ordenanza en el año 1925. Carbonell presentó, defendió y obtuvo su sanción Brevando la ordenanza el N° 7131. Concluíase así la Dirección de Lactarios Municipales. Tuviere en suerte personal en ejecución, para cuya tarea fueron encargados por la Dirección de la Asistencia Pública¹³, preparamos un reglamento, formamos personal, multiplicamos los lactarios distribuidos edificios funcionales¹⁴, fabricando en el país toda la cubitera e instrumental¹⁵. Pero no puedo callar algo que debe ser mencionado muy seriamente. Desde 1926 hasta ahora han concurrido un mil lactarios, habiendo fallecido antes de cumplir un año de edad solamente

11. Cátedra de Higiene. Prof. Zaveri; que con gusto siempre se pudo discutir y con él se dio como edil y legislador cooperador al entonces servicio social de la obra.

12. Cátedra de Pediatría y Puericultura Prof. Corvalán, Hosp. de Niños.

13. Dirección de la A. P. Dr. Juan M. García. Secretario, Dr. Teodoro A. Vercia; personal al que se agregaron a la obra, Sr. Roberto Moreno, otros nombrados en la correspondencia administrativa; Drs. Rivas y Palanca, en la organización sanitaria y económica.

14. Planos realizados por la D. O. F. Arquitecto Sr. M. Aguilar de Buenos Aires. La ejecución de los mismos correspondió al Sr. A. de la S. M., que con el diseño por el Sr. Alejandro Sánchez, de quien recibimos copias útiles y administrativamente de Steve Miller. Los grupos pedagógicos fueron Oscar Buenos García, Norma Justina Ulla y José W. Tello.

15. Los perfeccionados y equipos de producción de leche, plantados con el Sr. Julio Páez, ejecutados por José Otero, Sr. Aires.



Arriba: Vestíbulo del mismo hospital N.º 5. Fondo aparecen la curiosidad en condiciones social de los concurrentes ocupados. La entrega de leche materna es efectuada diariamente de 8 a 10 de la mañana.

Abajo: Vista general de la sala de extracciones cuyos recibidos son de 7 por 14 metros. Simultáneamente extraen leche hasta 40 litros de dos aparatos poliestructurales N.º 10. La simultaneidad permite un control fácil para la utilización de líquidos.

7 años. Recordemos que la mortalidad normal de la ciudad de Buenos Aires es de 50 por mil nacidos. El comentario queda para los iniciados.

En el interior del país se han organizado servicios similares que funcionan actualmente con todo éxito. En Mendoza (Dr. Palacios), en Entre Ríos, Concepción del Uruguay (Dr. Barbara), Paraná (Cruz Roja), Provincia de Santa Fe — en Rosario, Hospital Centenario (Dr. Rosalbe Cuatrecasas), en Hospital de Niños (Dr. Zucumilbar). En Santa Fe (Dr. Ferrer del Prado, centro materno-infantil de la ciudad)¹⁶ En la Provincia de Córdoba — (Casa Cuna) en el Hospital de Niños (Dr. Valdez) y en la Maternidad de la Facultad (Dres. Lacunza y Haber), en Villa María, Instituto de Puericultura (Dr. Ferrández); Provincia de Tucumán (Cruz Roja).

Fuera del país, en el Brasil, el Prof. Martagao Gontíves Soares e insigible puericultor, ha instalado en Río de Janeiro un Lactarium y otro en la Liga Bahiana de Protección a la Infancia. En Chile el Prof. Barros Collín lo ha instalado en el Hospital Arriarán de Santiago.

OTROS ORGANISMOS QUE RECOLECTAN LECHE MATERNA EN LA CIUDAD DE BUENOS AIRES

Merece destacarse el centro de recolección de leche materna del Hospital de Niños Expósitos¹⁷, la principal finalidad de este centro ha sido la de sustituir a la lactancia materna de sus establecimientos que se mantenían según un reglamento un tanto anticuado, excepto el hecho de 24 litros al día¹⁸. El Hospital de niños de la Sociedad de Beneficencia¹⁹, la sala de lactantes cuya capacidad es de 50 camas, se dispone también desde hace algún tiempo de un centro de recolección.

En el Instituto de la Nutrición²⁰, se organizó en el año 1936 un centro de recolección que se llamó ginegalactaria, es de todas ellas el más parecido al Lactarium, aunque menos evolucionado, en el detalle de su acción social²¹. De cualquier modo cumple en forma eficaz las fines que se ha propuesto el instituto de la nutrición.

La Dirección de Maternidad e Infancia encargada de hacer cumplir la ley 12.341 (Palacios), promulgada en el año 1937, en su artículo 2° inciso g), dice²² y lactaria con el propósito utilitarista de recoger, conservar y distribuir leche de mujer y además evitar los inconvenientes de la lactancia materna²³.

Desde la promulgación de esta ley han transcurrido 7 años, y salvo la distribución de algunas pequeñas extractores mecánicas en los centros

16. El Dr. Ferrer del Prado, por gestión personal obtiene una contribución del Gobierno provincial para instalar el Lactarium.

17. Dirección del Hospital de Niños Expósitos, Prof. Pedro de Elizalde.

18. Dirección por la Dra. Lucinda Alonso.

19. Prof. María J. del Corral (Jefe de la Sala).

20. Dirección Prof. Pedro Rosalbe.

21. Actualización al ginegalactaria (ya en acción) después de transcurrido un tiempo de institución gestada.

materno-infantiles, nada a este respecto se ha hecho en el interior de la república con los recursos de esta ley. En lo que respecta a Buenos Aires, se le ha confiado a un organismo a la única institución particular que antes mencionamos.

Como puede verse, mucho se ha avanzado en lo que podemos llamar la protección de la familia desde el Lactarium, pero también debemos reconocer que se han malogrado muchos esfuerzos al confundirse el fondo con la forma.

LA LECHE MATERNA

La leche materna es del hijo y no de la madre. La madre es una depositaria que es válida mientras sea depositaria fiel. El Estado o una institución benéfica controlada por el Estado deben en todo momento velar por el cumplimiento de este postulado. En nuestros días la mayoría de las madres pueden sentir con legítimo orgullo el ser madres de su propio hijo. Concluido natural de salud física. En nuestros medios civilizando la lactancia al seno tiene el significado de un acto consciente, fruto de un elevado sentido moral. En las madres de las culturas inferiores, el instinto mantiene la lactancia natural, lo cual les asegura la subsistencia de la prole. Desde siempre la humanidad así lo ha comprendido, salvo en las épocas de disolución social.

Al apartarnos un instante de nuestros días, encontramos salpicada en la historia de la humanidad notas y hechos que aunque conocidos no he de dejar en este momento de recordar¹¹ ...“Cierta noche romano de la familia de los Gracos, que volviendo de la guerra vencedor, y rico de muchas despojos y viéndolos al encuentro para recibirle alegres y regocijados su madre y su ama juradamente, él vuelto a ellas y repartiéndoles con ellas de lo que traía, como a la madre dió un anillo de plata y al ama un collar de oro, y como la madre indignada dió, se doliese del, le respondió que no traía nada, porque dijo, vos no me traiste en el vientre más que por espacio de nueve meses y esta me ha sustentado a su pecho por dos años enteros”

El mismo clásico español¹², nos recuerda en algunas líneas más adelante la frase de San Pablo, que cita y explica “que los caridos aman a sus hijos” y natural es a las madres amarlos, y no había para que San Pablo encargase con particular precepto una cosa tan natural, de donde se entiende que el decir “que los aman”, es decir que los crían, y que el dar leche la madre a sus hijos, a esto San Pablo llama amarlos”

En un libro editado en 1870¹³, intitulado “Discurso sobre la educación física y moral de las mujeres”, encontramos algunas observaciones así como también comentarios y referencias que merecen ser transcritas. Son estas “La obligación de criar los niños a sus hijos es de derecho

¹¹ Don Luis de León.—La profeta Isaías. Ed. Ruiz, 1917, pág. 209

¹² Don Luis de León.—Ibidem, pág. 209

¹³ Joaquín Anar y Rubin. Imprenta Cruz. MENDOZA, pág. 19

"natural. El mismo Criador que por su sabia providencia ha dispuesto que
 "la mujer concibiese y pariese, le ha dado los medios e instrumentos para
 "alimentar a su prole, sin que en este punto se advierta la menor diferen-
 "cia entre mujer de baja esfera, y la señora más ilustre y distinguida, si
 "consideramos que esta ha sido su máxima inclinación de todas las naciones,
 "se conocerá su respetable origen. Parece que en Grecia en tiempos de
 "Demócrito, quanto se estimaban a los males que criaban, tanto se des-
 "preciaban a las que hacían el oficio de amas. Se lee en este gran Orador
 "la historia de una mujer de mediana condición, que fue acusada en
 "juicio por haberse prestado por dinero a criar un hijo extraño y que
 "para disculparse tuvo que alegar la miseria y el hambre que le había
 "construido a ella. Los Romanos pensaban de la misma manera en este
 "particular. Tácito cuenta, que era costumbre introducida desde los pri-
 "meros tiempos el que cada Romano destinase su propia leche para sus
 "hijos, y que no conociesen otra ama. La recomendaron que hizo César a
 "las señoras de esta nación, confirma la política en que estaban, por
 "la superioridad que en lugar de hijos llevaban siempre en brazos pechitos
 "y mamas. En la China la principal recomendación que puede alegar
 "una mujer para ser admitida en ciertos empleos distinguidos, es haber
 "criado con su misma leche a todos sus hijos, porque dicen que la que no
 "le ha hecho así, sólo parece mujer pública que mujer de estimación"

LA LECHE DE MUJER EN LA BIOLOGÍA COMPARADA

Definición.—Diccionario de la lengua española. Academia. Leche Blanca que se forma en los pechos de las mujeres y de las hembras de los animales vivíparos para alimentación de sus hijos o crías.

Def. técnico de Ciencias Médicas (Cardenal). Líquido segregado por las glándulas mamarias, después del parto, que constituye el primer alimento del recién nacido o de los animales jóvenes.

Compendio de Fisiología (Hobbes), 1915. Secreción que es intimamente ligada con la función de la generación y no adquiere toda su importancia más que después del acto del parto. Sin embargo, hay excepciones a esta regla habiendo visto que la mama excitada por la succión se hace capaz de secretar leche en las vírgenes.

Manual de Bioquímica (P. Thomas). Emulsión fina de sustancias grasas, en un líquido acuoso conteniendo sales, lactosa y sustancias proteicas en solución. Densidad 1.028 a 1.034. Punto de congelación es de 0.5. Aumenta al tornarse. —pH 7

Composición química.—Diferencias entre la leche de vaca y leche de mujer

	Caseína	Lactosa	Total
Leche de mujer	1.03	1.26	2.29
Leche de vaca	3.02	0.51	3.53

La lactalbúmina contiene una cantidad mayor de triptófano y lisina. Factores estos que son de suma importancia en el desarrollo del lactante. Estos elementos, como puede observarse en la tabla, están en un contenido mayor en la leche de mujer en su comparación con la leche de vaca.

En lo referente a los azúcares dice Thomas: La leche de mujer tiene además de lactosa un azúcar no reductor, levoglucosa, se llama glucobiosano (Polakowsky).

Además la leche de mujer contiene ácido cítrico en la proporción de 33 - 125 mgr %.

Esta otra tabla (Hedon), nos muestra la relación del total de proteínas en acuerdo con el tiempo que emplea cada especie nacida en duplicar su peso de nacimiento.

Especie	Tiempo	Proteínas
Mujer	100 días	1,6 %
Vaca	47 "	3,5 %
Cabra	15 "	6,9 %
Perro	9 "	7,4 %
Gato	6 "	10,4 %

Tomamos en las dos tablas dos valores numéricos asociados, en cierto modo podemos decir que corresponden a un aspecto de homología en la especie.

Seguramente existen otras diferencias en factores conocidos y aún desconocidos que justifican todo lo que han observado los clínicos según de la Pediatría, y en especial aquellos, los clínicos, que frente a la cura de un lactante enfermo han sabido valorar el sentido de la palabra "grueso" agregada a un diagnóstico pronóstico como fruto de la experiencia, la honestidad asociada en el conocimiento y la investigación, y además de todo esto con el mínimo de habilidad aplicado al tratamiento.

La sangre (Thomas), lleva en sí algunos elementos que han de pasar a la leche. El análisis de sangre de la vena yugular y de la vena mamaria con muestras recogidas simultáneamente en el mismo animal mamífero, no muestran mayores diferencias fuera de la época de la lactancia, pero sí el animal está lactando la sangre de la vena mamaria contiene menos triptófano, menos glutatión, menos cantidad de azúcar. En cuanto a la grasa se supone que en gran parte puede proceder de la misma glándula.

Nos vamos así acercando cada vez más en el conocimiento de las diferencias que hacen la especificidad de los humores en las especies, pero todavía tienen más importancia "las grandes diferencias" en el caso que estudiamos, entre la sangre del vacuno y la del ser humano. El capítulo de la seroinmunología específica nos enseña la especificidad que resulta el de que existen enfermedades que pueden ser comunes a ambos, pero otras y son muchas que corresponden exclusivamente a la especie humana, por

ejemplo, la casi totalidad de las enfermedades infectocontagiosas de la infancia.

Creemos que un hecho muy importante en el conocimiento de la colicada Alexander Fleming, y como colaborador Allison, han estudiado bien el capítulo de las "lactas". Ellos han encontrado y aislado un fermento que por su acción sobre otros elementos vivos y algunos de la serie putrefacta destruyéndolos, lo llamaron "lactasina". La leche de mujer tiene "lactasina", la leche de vaca no, esto lo han comprobado bien los autores chilenos Vaccaro y colaboradores.¹⁵

¿Qué es el "lactasina"? El obtenido por Meyer en 1936 "es un cuerpo de naturaleza lípica, soluble en medio acuoso, insoluble en los disolventes orgánicos puros en los medios alcalinos".

C	49.6	%
N	15.3	%
H	6.4	%
P	0.25	%
S	0.64	%
Cenizas	3.3	%

Se puso molecular fue determinada en 25,000. El ácido picrílico y las sales de oro y de plata, lo precipitan y además lo inactivan. Es estable al calor o al frío, pero el medio alcalino disminuye su actividad, más a la temperatura ambiente. Con pH ácido atraviesa la boja de Berkeley 5, y con pH neutro lo hace con dificultad. No dializa. Se comporta como un colide electo positivo. Su tamaño molecular es inferior a 30 milimicrones. Es destruido por la luz ultravioleta. Los fermentos proteolíticos digestivos no lo inactivan. Las sulfonamidas parecen reforzar su acción.

Se encuentra el "lactasina" solamente en las evacuaciones del niño recién nacido o lactante alimentado con leche de mujer, fuera esta suministrada de la madre o crujada de otra mujer. Las evacuaciones de los niños alimentados artificialmente no lo contienen. El bacilo bifido es resistente a la acción fuerte del "lactasina", así como también lo es la *Shigella paradysenteriae* (Flexner). El "lactasina" tiene un poder inhibitorio sobre la *Escherichia coli*, la *Escherichia Tifosa*, la *Salmonella paratyphi A*, el *Proteus mirabilis*.

Todo esto tiene mucha importancia para el pediatra clínico. Cuanto más sencilla resulta al la interpretación de la base clínica, "leche de mujer, alimento medicamentoso" recibe sin duda un todo golpe la técnica de preparar formulas prescribiéndole del caso clínico, o generalizando lo que fuera alimento del en niño determinada circunstancia. Vamos a repetir

15. El lactasina es el tracto digestivo del recién nacido y lactante. Comptes y rendus hebdomadaires de las sesiones de la Academia Chilena. Prof. Vaccaro y Dr. J. Calvo y O. Caputo. "Rev. Chilena de Ped.", 1933, N° 4.

lo que en esta ocasión dijéramos²⁶, el trastorno nutricional como enfermedad, motivo muy especial de preocupación para el pediatra, se hace menos aparente cuando se dispone de cantidades suficientes de leche de mujer (nos referíamos a las niñas que amaban en el internado de lactantes de la sala VI del Hospital de Niños), y que muchos trastornos nutricionales que se intentaban curar con raciones de nutrición formulas dietéticas artificiales y que en algunas circunstancias lo conseguíamos después de largos y azarosos trabajos, evolucionan ahora favorablemente con más rapidez y sobre todo con un restablecimiento aparentemente total de las funciones digestivas y de asimilación.

CURIOSIDAD HISTÓRICA

Estamos finalizando, y no queremos terminar con pequeño capítulo sin traer de nuevo el recuerdo del libro que ya citamos, editado de nuevo en el año 1780²⁷. "Pedro Bergin, célebre discípulo de Linné hizo muchas experiencias y observaciones sobre leche humana, que expuso en una disertación impresa en las Actas de la Academia de Stockholm, tomo 38, pág. 48. Las singulares son estas: que la leche de mujer permanece algunas semanas en un horno caliente sin acedarse, lo que no sucede con otras especies de leche: que el ácido vítrico, el del limón y el creosote tartaro no alteran la leche humana ni la coagulan, aunque se lechen mientras está cocinando: que la leche de una mujer alimentada por sólo vegetales por espacio de algunos días, adquiere mayor disposición para acedarse pero no con tanta facilidad como la leche de los animales. En efecto, la leche de la mujer puesta a dieta de vegetales se coagula con vinagre al octavo día, y la de vaca al tercero. Observo que interrumpida la dieta de vegetales con dos días de dieta animal, no causaba mutación alguna en la leche. Finalmente noté que la dieta animal comunica a la leche una disposición o propiedad alcalina: que si las niñas que maman adhiere de calentura, se les puede dar sin riesgo alguno la limonada, el vinagre, y creosote tartaro, porque no alteran la leche, que en este caso las amas se deben alimentar de puras vegetales y si las niñas padecen de ácido al estómago se ha de poner al ama a dieta animal". Fourcroy, fundado en la experiencia de sus propios hijos, establece: "que no alimenta lo que se come, sino lo que se digiere".

Debo pedir a mis apreciados colegas que sepan disculpar la duración de esta lectura, que si bien contiene cosas de alguna importancia, las más son intrascendentes. Las primeras corresponden al trabajo de otros, las segundas son las mías. Sin embargo, de la unión de todas aparece un fin laudable, cual es el rendir un homenaje en el recuerdo a nuestro colega Dño Aguilar, sabio y prudente médico de niños fallecido en 1926.

²⁶ Distinga en las agudezas a su el lactante enfermo separado de su madre. Munich "in vitro" con leche cocida de mujer. S. I. Wassermann, 1917

²⁷ Ya citado en 24.

Después que nuestra Sociedad Argentina de Pediatría se dirigió a las autoridades municipales por intermedio de la Dirección de la Asistencia Pública para que se agregara a "Lactarium Municipal N° 4", en símbolo patronímico el nombre De Delfo Aguilar. El edificio funcional del Lactarium N° 4 está actualmente en orden de ejecución en un terreno donado por Quiriquita María, se encuentra en la esquina de las calles Pedro de Mendoza y Palen, en la zona pionera y poblada de la Boca, conocida en la tradición como "La Vuelta de Rocha".

UN ASPECTO DEL LACTARIUM SOCIAL

DESDE EL MES DE AGOSTO DE 1936 AL 15 DE NOVIEMBRE DE 1938

Número total de dadoras que han pasado por los Lactarios	1 170
Hijos de dadoras fallecidas antes del año	2
Hijos de dadoras fallecidas después del año	7
Mortalidad infantil en la Ciudad de Buenos Aires (antes del año de edad)	30 por mil nacidos
Total de leche materna extraída hasta la fecha en los Lactarios	62.000 litros
Total de familias que han retirado leche para sus niños	3.650 familias
Total de dinero pagado a las dadoras	\$ 215.000 $\left\{ \begin{array}{l} \text{L. ord. } \$ 115.000 \\ \text{Viáticos } \$ 2.000 \end{array} \right.$
Total recaudado entre padrones	\$ 181.000
Leche materna distribuida gratuitamente a maternas	34.700 litros
Porcentaje de gratuidad 36 % de la leche extraída.	
Costo de la leche	\$ 3 por litro
Dinero recuperado por azúcar	\$ 150 por litro
Caja de Ahorro Postal.—Libros de hijos de dadoras (depositados)	\$ 8.400

UN ASPECTO DEL LACTARIUM SOCIAL

DESDE EL MES DE NOVIEMBRE DE 1960 A NOVIEMBRE DE 1961

Número total de diáteras que han pasado por los 3 Lactarios	292
Hijos de diáteras fallecidas antes del año	1
Hijos de diáteras fallecidas después del año	
Mortalidad infantil en la Ciudad de Buenos Aires (antes del año de edad)	50 por mil nacidos
Total de leche materna extraída en los Lactarios	12.600 litros
Total de familias que han retirado leche para sus niños	900 familias
Total de dinero pagado a las diáteras	\$ 61.000 m/a.
Total recaudado entre padrones	\$ 36.000 m/a.
Leche materna distribuida gratuitamente a maternidades	1.200 litros
Porcentaje de gratuidad, 36 % de la leche extraída.	
Caja de Ahorro Postal—Libretos de hijos de diáteras (depositados)	\$ 1.000 m/a.

DINERO AHORRADO (cálculo sobre 300 gr de leche materna por nodriza)

Por substitución de nodrizas internas

Hospital Ramos Mejía	3 x 365 c/a	495
Hospital Rawson	3 x 365 "	495
Hospital Fernández	3 x 365 "	495
Instituto Puericulturo N° 1	1 x 365 "	165
Instituto Puericulturo N° 2	2 x 365 "	330
Instituto Puericulturo N° 4	1 x 365 "	165
Instituto Puericulturo N° 5	1 x 365 "	165
Número de nodrizas	14	por mes \$ 2.500
Al año		\$ 27.000

Comentarios acerca del artículo: “Evaluación del nivel de daño en el material genético de niños de la provincia de Córdoba expuestos a plaguicidas.”

Sr Editor:

He leído con atención el artículo de referencia¹ y dado que mientras el texto hace referencia sólo al efecto que el glifosato, clorpirifós y cipermetrina tendrían en caso de exposición a niños, el título debería circunscribirse sólo a esos productos, sin generalizar

Considero también que para plantear ambientes contrastantes que demostrarían que Marcos Juárez está afectada por las pulverizaciones y Río Cuarto no, deberían haberse presentado resultados de análisis que lo prueben como sería la presencia de los productos descriptos en aire/agua .

Al exponerse la metodología utilizada, al no haberse realizado el segundo muestreo (agosto/ septiembre) en Río Cuarto, se invalidaría parte del trabajo y podría interpretarse como un sesgo tendiente a encontrar una asociación inexistente.

No hemos encontrado evidencias de que no existieron otros contaminantes (arsénico en agua) que podrían también causar distorsión en los resultados, al decir: “*Quedaron excluidos los niños con..., por ser considerados factores que podían crear confusión sobre los resultados que se obtuvieran*”; como tampoco se aportan datos para poder afirmar: “*Se consideraron ambas poblaciones expuestas a residuos de plaguicidas de degradación en los alimentos.*”

Tomando en cuenta que se interrogó a los participantes sobre el tipo de exposición a plaguicidas, (“*niños de 4 a 14 años*”), se nos plantea la duda sobre su conocimiento de los productos para tomar como válida su declaración y no pensar que fuera inducida.

Al plantearse “*Análisis estadístico: los datos de la historia clínica-ambiental se analizaron usando estadísticas descriptivas (frecuencias y porcentajes).*” Faltarían los resultados de los análisis estadísticos realizados, así como los del test de normalidad utilizado.

Para llegar a los resultados se realiza el recuento de MN en 1000 células, cuando la bibliografía citada recomienda hacer estimaciones sobre recuentos de al menos 4000 células.

Si bien las edades de los grupos 1 y 2 son similares, si los subgrupos del grupo 1 son analizados por separado debería describirse ya que podría existir un efecto confundido por la edad.

No encontramos datos o fuentes del tipo de agroquímico, dosis, frecuencia y distribución de las aplicaciones que permitan corroborar que “*Los plaguicidas más utilizados en la zona son glifosato... cipermetrina y clorpirifós en formulaciones líquidas.*”

Se genera una contradicción al afirmarse en Resultados que el 40% de los niños expuestos presentaron síntomas crónicos de diversa índole, cuando en Métodos se afirma que los grupos están compuestos por niños sanos, creando un cuestionamiento sobre si ¿no deberían haberse excluido aquellos pacientes con síntomas crónicos?; en la misma línea de pensamiento ¿cuál sería el fundamento de poner los síntomas persistentes? ¿A que se deben esos síntomas si eran niños sanos? La inclusión de niños con síntomas persistentes podría generar confusión y sesgo en los resultados por causas ajenas al estudio.

Que el agua de red de ambas localidades cumpla con las especificaciones del Código Alimentario Argentino y la Resolución de la Dirección Provincial de Agua y Saneamiento no implica que los valores fueran iguales. ¿No debería haberse analizado la posibilidad de que diferencias en la calidad de agua (por ejemplo, concentración de arsénico) afectara los resultados?

No se prueba la presencia de agroquímicos en ningún componente del ambiente, no se detecta asociación entre los síntomas y el recuento de MN pero se concluye que todos los niños de Marcos Juárez están en contacto con agroquímicos y por ende afectados. Concluyen esto a pesar de que no existen diferencia significativa entre los distintos tratamientos (+500 m y Río Cuarto); tampoco hay diferencia entre los niños de Marcos Juárez no importa la distancia a la que estén de las zonas de aplicación.

Como dato discordante encontramos que las medias de MN de los tratamientos en el texto no coincide con la proporcionada en la tabla (5,59 vs. 5,78).

En el párrafo de Discusión se expresa: “*En relación con los valores encontrados en el grupo que habita entre 500 m y 1500 m de los lugares de aplicación de plaguicidas y el grupo que reside a más de 1500 m, si bien no existen diferencias estadísticamente significativas, existe un considerable aumento de la frecuencia media de micronúcleos en los niños expuestos (4,74 para Marcos Juárez y 3,36 para Río Cuarto), que estaría indicando un mayor daño en el material genético de los niños de Marcos Juárez, 44% más, en relación con los niños de Río Cuarto.*” Si no se encuentran diferencias significativas en

un análisis estadístico no se puede decir que un grupo tuvo valores más altos que el otro, ya que el mismo análisis dice que no hay evidencia para decir que eso.

Los resultados presentados en el trabajo no permiten concluir que: “El 40% de los individuos expuestos sufren algún tipo de afección persistente que se podría asociar a la exposición crónica a plaguicidas”, e incluso podrían indicar lo contrario.

Al expresarse: “Existen pocos estudios que han evaluado la asociación entre el uso de plaguicidas agrícolas cerca de las viviendas y patologías en niños” se podría inducir a asociaciones no probadas en el trabajo.

El número de micronúcleos aumenta en la época donde no se realizan aplicaciones de agroquímicos. Esto debería llevar a la conclusión de que los valores de MN no sirven para detectar el efecto de los agroquímicos o los efectos encontrados son por otras causas. Sin embargo, lejos de llegar a esa conclusión se atribuye el aumento de MN a la quema de basura, aunque en ningún momento se analizó la quema de basura en el período de aplicación de agroquímicos. Cabe destacar que el basural se encuentra a 1000 m de la ciudad de Marcos Juárez.

Se sostiene: “Los resultados obtenidos permiten indicar que existe una exposición a genotóxicos en un grupo de niños con relación a otro”, sin probar en el trabajo el contacto con agroquímicos, solo se asumió. ■

Jorge Bocca
Ing. Agrónomo

1. Bernardi N, Gentile N, Mañas F, Méndez A, et al. Evaluación del nivel de daño en el material genético de niños de la provincia de Córdoba expuestos a plaguicidas. *Arch Argent Pediatr*. 2015;113(2):126-32.

En respuesta

Ing. Jorge Bocca:

Atentos a sus comentarios, comenzamos por manifestarle que el trabajo fue evaluado en diferentes instancias por expertos antes de ser publicado, como lo requiere cualquier publicación científica. No obstante, aclararemos en líneas generales sus observaciones y realizaremos una reflexión final.

El título del trabajo es general, evidenciando una situación ambiental. Solo es posible afirmar lo que usted solicita si se utilizaran biomarcadores de exposición en fluidos corporales, en tanto este

trabajo utiliza biomarcadores de efecto.

El objetivo está claramente indicado y no es demostrar “ambientes afectados”, sino evaluar el daño genético en niños que habitan en áreas muy cercanas a las pulverizaciones con plaguicidas, productos (todos ellos) con diverso grado de toxicidad.

En cuanto a la metodología utilizada, son 2 grupos de niños en estudio, grupo 1: con residencia cercana donde se pulveriza, grupo 2: con residencia en un área urbana donde no se pulveriza cerca de sus hogares. La tabla de resultados presenta la comparación estadística entre ambas. La segunda parte de la investigación, refiere a la comparación en forma pareada de 2 momentos en los mismos sujetos del grupo 1. Una situación óptima en diseño experimental y en análisis estadístico. No existe lugar a sesgo ni invalidación del trabajo.

Los factores de confusión son los considerados por el Proyecto Internacional Micronúcleos Humano (HUMNXL) en células bucales exfoliadas (www.humn.org), considerarlos es un criterio de calidad, de haberlos omitido, la comunidad científica nos lo hubiera exigido.

La fuente para afirmar que: “Ambas poblaciones se consideraron expuestas a residuos de degradación de plaguicidas a través de los alimentos” puede encontrarla en <http://www.senasa.gov.ar/cadena-animal/fauna-silvestre/produccion-primaria/control-de-residuos-plan-creha>. El Servicio Nacional de Sanidad y Calidad Agroalimentaria SENASA, ejecuta el Programa Nacional de Control de Residuos y Contaminantes de Alimentos de Origen Animal (CREHA animal) y vegetal (CREHA vegetal), por medio del cual se analiza la presencia de residuos de químicos en muestras de animales vivos o faenados, frutas y vegetales.

En relación al interrogatorio, en ningún momento del artículo se expone que se interrogó a niños. El consentimiento informado y la provisión de los datos personales y demográficos del menor están a cargo de los padres o tutor.

No faltan los resultados de los análisis estadísticos realizados. Si Ud. los busca, va a encontrarlos. Tiene Ud. que buscar en el artículo, el valor de p que es la probabilidad de obtener, por azar, una diferencia tan semejante a la observada. Cuando $p \leq 0,05$ (*) se considera que la diferencia es significativa y que en el 95 % de los casos que repita su análisis es probable que obtenga el mismo resultado. Cuando $p \leq 0,01$ (**) se considera que es muy significativa. Cuando

$p \leq 0,001$ (***) se considera que es altamente significativa y que si pudiera repetir su análisis, la probabilidad es que, en el 99,9 % de los casos obtendrá el mismo resultado. En Resultados, en el penúltimo y último párrafo Ud. puede encontrar $p= 0,0009$ y $p= 0,0006$, ambos menores a 0,001 y en la tabla puede ver un asterisco * que por convención corresponde a $p \leq 0,05$.

Se analizaron 1000 células (número más frecuente para MN en estudios similares y citados en el trabajo). La bibliografía a la que hace referencia (Diler y Ergene, 2010) fue usada para los criterios de inclusión del análisis, no para el número de células analizadas.

Los niños no presentaban una enfermedad específica en los momentos de toma de muestras: no se ha detectado o determinado el agente que causa la enfermedad. Nuestra investigación se dirige a dar luz a la causa de los síntomas inespecíficos constantes y semejantes en un grupo de niños. No existe ninguna contradicción con los síntomas que se relatan.

Los síntomas inespecíficos que preocupaban a los médicos de Marcos Juárez eran principalmente de tipo respiratorio, por lo que se sospecha una vía inhalatoria de exposición a algún agente. Por resguardo se analizaron además los estudios municipales realizados al agua de bebida.

En relación a las indicaciones *“se concluye que todos... en contacto con agroquímicos y por ende afectados”, “no se detecta asociación entre los síntomas y el recuento de MN”* y *“el 40 % de los individuos expuestos sufren... que se podría asociar a la exposición crónica a plaguicidas”*, las mismas son absolutamente producto de su subjetividad y nada tiene que ver con las conclusiones del trabajo. Son especulaciones o conclusiones propias que no hemos escrito en el artículo.

En cuanto a lo referido a los señalamientos que realiza de valores, diferencias estadísticas y demás, las interpretaciones son erróneas. El texto es claro e indica que no hay diferencias en niños de Marcos Juárez y sí existe entre un grupo y los de Río Cuarto.

La frecuencia de MN $5,59 \pm 0,75$ corresponde al grupo inicial de 27 niños de Marcos Juárez; La frecuencia de MN $5,78 \pm 1,27$ corresponde al grupo de 19 niños de la misma localidad que participaron de la segunda muestra. No existe incongruencia entre el texto y la tabla, solo una errónea interpretación de su parte.

“Los valores de MN no sirven para detectar el efecto de los agroquímicos o lo efectos encontrados son por otras causas”: toda una comunidad científica internacional respalda el uso de este método para valorar genotoxicidad.

Para finalizar, agradecemos la lectura del trabajo y el interés mostrado, que se evidencia a través de los interrogantes planteados. Consideramos que aún en el disenso, ayudar a la difusión de una temática relevante y compleja que involucra la salud de los niños, es muy importante. Los niños son una población que tiene características particulares de exposición y especial vulnerabilidad a los tóxicos ambientales. Nuestro aporte, como el de muchos otros investigadores desde la Toxicología Genética, pretende dar a conocer la utilidad de herramientas de detección/alerta temprana validadas internacionalmente, en la evaluación de poblaciones humanas expuestas a contaminantes químicos ambientales. ■

Dra. Delia Aiassa¹, Dr. Fernando Mañas¹ y
Dra. Nora Gorla²

¹Universidad Nacional de Río Cuarto,

²CONICET- Universidad Juan Agustín Maza.

Recomendaciones para el manejo de la lisis tumoral

Recommendations for tumor lysis syndrome management

Comité Nacional de Hematología, Oncología y Medicina Transfusional

RESUMEN

El síndrome de lisis tumoral representa una complicación potencialmente letal provocada por la liberación masiva de ácidos nucleicos, potasio y fosfato hacia la circulación como resultado de la lisis de células neoplásicas, las cuales se caracterizan por una rápida capacidad de proliferación y alta sensibilidad a fármacos. Esto puede ocurrir de forma espontánea antes del inicio del tratamiento y agravarse luego de haberse iniciado la quimioterapia. Presenta una alta mortalidad. Su prevención continúa siendo la medida terapéutica más importante. El cuadro clínico se caracteriza por la existencia de trastornos del metabolismo hidroelectrolítico, en particular, hipercalcemia, hiperfosfatemia e hiperuricemia y por la aparición de una lesión renal aguda. Una adecuada intervención terapéutica implica hidratación intravenosa y medidas para prevenir o corregir las alteraciones metabólicas. En este artículo, se proponen lineamientos para seguir tanto en la etapa diagnóstica como en el tratamiento de esta complicación.

Palabras clave: síndrome de lisis tumoral, hiperpotasemia, hiperuricemia, pediatría.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2020.S59>

Cómo citar: Comité Nacional de Hematología, Oncología y Medicina Transfusional. Recomendaciones para el manejo de la lisis tumoral *Arch Argent Pediatr* 2020;118(2):S59-S63.

Aspectos éticos de la toma y el uso de la fotografía en la práctica pediátrica

Ethical aspects of taking and using photographs in pediatric medical practice

Dr. Miguel A. del Valle, Dra. Lidia C. Albano, Dra. María C. Orsi y Dra. María del C. Martínez Perea

RESUMEN

Desde los inicios de la medicina, la reproducción de imágenes de pacientes, ya sea con fines didácticos o de compartir experiencias, fue considerada una práctica habitual en el quehacer médico. La aparición de la fotografía facilitó y generalizó enormemente esta práctica dentro de los equipos de salud. Las imágenes de los pacientes requieren el mismo consentimiento y garantías de confidencialidad que otras partes del registro médico. Se remarca la importancia del consentimiento informado. Se considera la responsabilidad legal de estos actos.

Palabras clave: fotografía, bioética, consentimiento informado.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2020.S64>

Cómo citar: del Valle MA, Albano LC, Orsi MC, Martínez Perea MC. Aspectos éticos de la toma y el uso de la fotografía en la práctica pediátrica. *Arch Argent Pediatr* 2020;118(2):S64-S68.

*Textos completos como Suplemento de Archivos Argentinos de Pediatría,
en formato electrónico, en su sitio web (véase sección "Suplementos")*